

F.C. 18-1-75

408300

Int. Cl.²: C07D 11A 06K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., Inc.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,
NEW JERSEY, 07065 ESTADOS UNIDOS.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARA
CION DE COMPUESTOS INDANILOXITETRAZOLES"

Prioridad: De la solicitud de patente estadouniden-
se N° 198.435 del 12 Noviembre 1.971.

1408300



1

RESUMEN DE LA INVENCION

5 Se describen 5-[1-oxo-2-halo(o hidrógeno)indaniloxi-
(o tio)metil]tetrazoles y 5-[1-oxo-2-halo(o hidrógeno)inda-
niloxi(o tio)]tetrazoles, donde el anillo indánico puede
10 estar sustituido además con 2 a 5 sustituyentes cíclicos. Los
5-[1-oxo-2-halo(o hidrógeno)indaniloxi(o tio)metil]tetrazo-
les y los 5-[1-oxo-2-halo(o hidrógeno)indaniloxi(o tio)]tetra-
zoles se preparan por halogenación de un 5-[1-oxoindaniloxi-
(o tio)metil]tetrazol y un 5-[1-oxoindoniloxi(o tio)]tetra-
15 zol, respectivamente. Los 5-[1-oxoindaniloxi(o tio)metil]te-
trazoles y los 5-[1-oxoindaniloxi(o tio)]tetrazoles se prepa-
ran por tratamiento de un [1-oxoindaniloxi(o tio)]acetonitri-
lo y [1-oxoindaniloxi(o tio)]cianato, respectivamente, con
una sal de ácido hidrazoico. Los 5-[1-oxo-2-halo(o hidróge-
20 no)indaniloxi(o tio)metil]tetrazoles y los 5-[1-oxo-2-halo-
(o hidrógeno)indaniloxi(o tio)]tetrazoles presentan un am-
plio espectro de actividad farmacéutica. Son agentes urico-
súricos e inhibidores de la xantina oxidasa. También presen-
tan una actividad diurética suave y son útiles en el trata-
miento de la hipertensión.

20

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a una nueva clase de com-
puestos químicos que pueden ser descritos en general como
5-[1-oxo-2-halo(o hidrógeno)indaniloxi(o tio)metil]tetrazo-
25 les y 5-[1-oxo-2-halo(o hidrógeno)indaniloxi(o tio)]tetrazo-

25

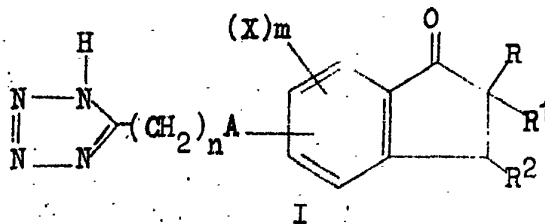
1408300



1 les (I). También es un objeto de esta invención la descripción de los métodos para la preparación de estos compuestos.

5 Los estudios farmacológicos demuestran que estos productos presentan un amplio espectro de actividad farmacéutica. Cuando se administran a dosis terapéuticas en vehículos convencionales, los productos de la invención presentan actividad uricosúrica junto con inhibición de la xantina oxidasa; también presentan un efecto diurético suave y son útiles como agentes antihipertensores. Por lo tanto, estos
10 productos constituyen una nueva herramienta útil en el tratamiento de la gota, hipertensión y edemas.

15 Los 5-[1-oxo-2-halo(o hidrógeno)indaniloxi(o tio)-metil]tetrazoles y los 5-[1-oxo-2-halo(o hidrógeno)indaniloxi(o tio)]tetrazoles (I, infra) de la invención responden a la siguiente fórmula estructural:



20 donde A es oxígeno o azufre; R es alquilo inferior conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, pentilo y similares, cicloalquilo, por ejemplo cicloalquilo de
25 3 a 6 átomos de carbono en el núcleo como ciclopropilo, ci-

403300



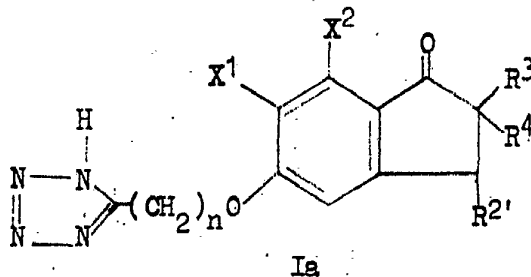
1 clobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, aralqui-
lo de un solo núcleo, por ejemplo fenilalquilo inferior co-
mo bencilo y similares, aralquilo de un solo núcleo haloge-
nado, por ejemplo halofenilalquilo inferior como 4-cloroben-
5 cilo y similares o trifluoralquilo inferior como 2,2,2-tri-
fluoretilo y similares; R¹ es hidrógeno o halógeno como clo-
ro, bromo, flúor y similares; R² es hidrógeno o halógeno,
por ejemplo cloro, bromo, yodo y similares, alquilo inferior,
por ejemplo metilo, etilo y similares o fenilo; los radica-
10 les X son iguales o diferentes y están seleccionados entre
halógeno como flúor, bromo, cloro, yodo y similares, alqui-
lo inferior como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-bu-
tilo, etc., trihalometilo como trifluormetilo y similares,
acilamino, por ejemplo alcanoil(inferior)amino tal como ace-
15 tilamino y similares o, cuando están unidos, dos radicales X
sobre átomos de carbono adyacentes del anillo bencénico pue-
den estar ligados para formar una cadena de hidrocarbilenos
(es decir, un radical orgánico divalente constituido exclu-
sivamente por carbono e hidrógeno) conteniendo de 3 a 4 áto-
20 mos de carbono entre sus puntos de unión, por ejemplo trime-
tileno, tetrametileno, 1,3-butadienileno (es decir
-CH=CH-CH=CH-) y similares; m es un número entero con un
valor de 1 a 3 y n es un número entero con un valor de 0 ó 1.

25 Una realización preferida de esta invención se refie-
re a los 5-[1-oxo-2-halo(o hidrógeno)-5-indaniloximetil]te-



1 trazoles y los 5-[1-oxo-2-halo(o hidrógeno)indaniloxi]tetrazoles (Ia, infra) de la siguiente fórmula estructural:

5



10 donde $R^{2'}$ es hidrógeno o fenilo; R^3 es alquilo inferior conteniendo de 2 a 4 átomos de carbono como etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, etc., o cicloalquilo conteniendo de 3 a 6 átomos de carbono como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; R^4 es hidrógeno, cloro o flúor; X^1 y X^2 representan radicales iguales o distintos seleccionados entre hidrógeno, halógeno, metilo o, cuando están unidos, X^1 y X^2 pueden estar ligados para formar una cadena de 1,3-butadienileno (es decir $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$) y n es el definido anteriormente.

15

20 Estos compuestos presentan una actividad uricosúrica y una inhibición de la xantina oxidasa especialmente buena.

20

Los siguientes compuestos son ejemplos ilustrativos de los comprendidos dentro de los límites de esta invención:

5-(1-oxo-2-etil-2,6,7-tricloro-5-indaniloximetil)tetrazol

5-(1-oxo-2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)tetrazol

25

408300



- 1 5-(1-oxo-2-propil-2,6,7-tricloro-5-indaniloximetil)tetrazol
5-(1-oxo-2-propil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)tetrazol
5-(1-oxo-2-etil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)te-
trazol
- 5 5-(1-oxo-2-ciclopentil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)tetra-
zol
5-(1-oxo-2-ciclopentil-2,6,7-tricloro-5-indaniloximetil)-
tetrazol
5-(1-oxo-2-etil-3-metil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)te-
trazol
- 10 5-(1-oxo-2-etil-6,7-dimetil-5-indaniloximetil)tetrazol
5-(1-oxo-2-etil-6-cloro-7-metil-5-indaniloximetil)tetrazol
5-(1-oxo-2-etil-6-metil-7-cloro-5-indaniloximetil)tetrazol
5-(1-oxo-2-isopropil-7-cloro-5-indaniloximetil)tetrazol
- 15 5-(1-oxo-2-(2,2,2-trifluoretal)-6,7-dimetil-5-indaniloxi-
metil)tetrazol
5-(1-oxo-2-etil-2,6,7-tricloro-5-indaniloxi)tetrazol
5-(1-oxo-2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)tetrazol
5-(1-oxo-2-propil-2,6,7-tricloro-5-indaniloxi)tetrazol
- 20 5-(1-oxo-2-propil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)tetrazol
5-(1-oxo-2-etil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)tetrazol
5-(1-oxo-2-ciclopentil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)tetrazol
5-(1-oxo-2-ciclopentil-2,6,7-tricloro-5-indaniloxi)tetrazol
5-(1-oxo-2-etil-3-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)tetrazol
- 25 5-(1-oxo-2-etil-6,7-dimetil-5-indaniloxi)tetrazol

408300

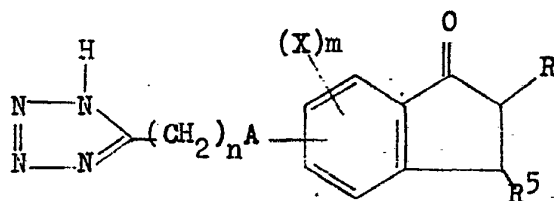
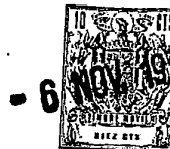


- 1 5-(1-oxo-2-etil-6-cloro-7-metil-5-indaniloxi)tetrazol
5-(1-oxo-2-etil-6-metil-7-cloro-5-indaniloxi)tetrazol
5-(1-oxo-2-isopropil-7-cloro-5-indaniloxi)tetrazol
5-(1-oxo-2-(2,2,2-trifluoretil)-6,7-dimetil-5-indanil-
5 oxi)tetrazol y
5-(1-oxo-2-ciclopentil-6-metil-7-cloro-5-indaniloxi)-
tetrazol.

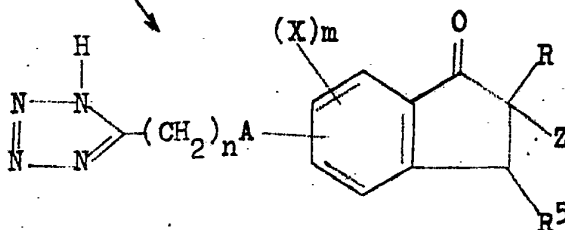
Los 5-[1-oxo-2-haloindaniloxi(o tio)metil]tetrazo-
les y los 5-[1-oxo-2-halo(o hidrógeno)indaniloxi(o tio)]-
10 tetrazoles (Ib, infra) se preparan por tratamiento de un
5-[1-(oxoindaniloxi(o tio)metil]tetrazol o un 5-[1-oxo-
indaniloxi(o tio)]tetrazol (II, infra) con un agente ha-
logenante como bromo, cloro, cloruro de sulfurilo, cloru-
ro cúprico y similares. Puede utilizarse cualquier disol-
15 vente que sea inerte o sustancialmente inerte frente a las
sustancias reaccionantes y en el que sean razonablemente
solubles dichas sustancias, tales como ácido acético, clo-
roformo, dioxano, éter dietílico, cloruro de metileno y
similares. La reacción puede efectuarse a una temperatura
20 comprendida entre 0° y 100°C aproximadamente. La siguiente
ecuación ilustra este procedimiento:

25

408300



Agente
halogenante



15

donde A, R, X, m y n son los definidos anteriormente; R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo y Z es halógeno como bromo, cloro, flúor y similares.

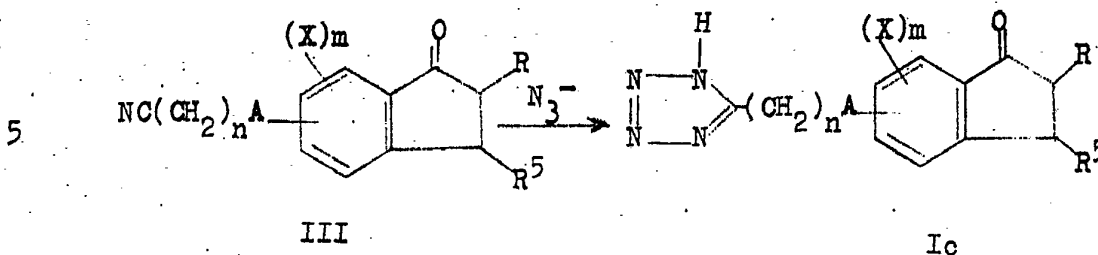
20

Los 5-[1-oxoindaniloxi(o tio)metil]tetrazoles y los 5-[1-oxoindaniloxi(o tio)]tetrazoles (Ic, infra), que también presentan las propiedades farmacéuticas antes descritas, se preparan por tratamiento de un [1-oxoindaniloxi(o tio)]acetonitrilo y un [1-oxoindaniloxi(o tio)]cianato (III), respectivamente, con una sal de ácido hidrazoico en un disolvente inerte adecuado como dimetilformamida, acetona, agua y similares o combinaciones de estos disolventes,

25

a una temperatura comprendida entre 0° y 100°C aproxima-

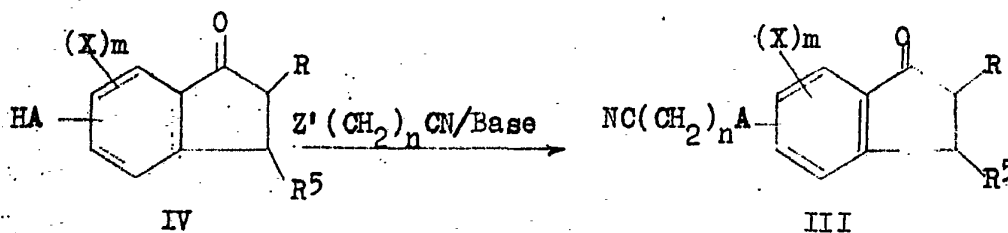
1 damente. La siguiente ecuación ilustra este procedimien-
to:



donde A, R, R⁵, X, m y n son los definidos anteriormente.

10 El [1-oxoindaniloxi(o tio)]acetnitrilo y los
[1-oxoindaniloxi(o tio)]cianatos (III, infra) se prepa-
ran por tratamiento de una hidroxio mercapto)-1-indanona
(IV, infra) con un haloacetnitrilo como cloroacetnitrilo,
15 bromoacetnitrilo o yodoacetnitrilo o un halonitrilo
como bromuro o cloruro de cianógeno, respectivamente, en
presencia de una base como carbonato potásico, trietilami-
na y similares, en un disolvente inerte adecuado como ace-
tona, dimetilformamida, dimetoxietona y similares, a una
temperatura comprendida entre 25° y 100°C aproximadamente.

20 La siguiente ecuación ilustra este procedimiento:

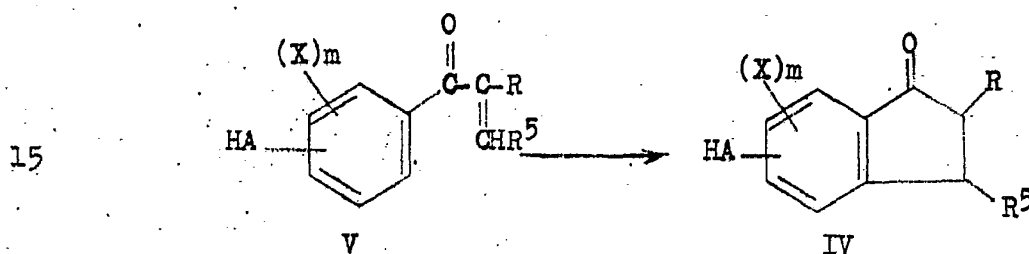


408300



1 donde A, R, R⁵, X, m y n son los definidos anteriormente
y Z' es halógeno como cloro, bromo, yodo y similares.

5 Las hidroxí(o mercapto)-1-indanonas (IV) se prepara-
ran por cicloalquilación de un (2-alquilidenacil)fenol
(o tiofenol) apropiadamente sustituido (V, infra) por tra-
tamiento con un ácido aceptor de electrones, por ejemplo
un ácido de Lewis, tal como ácido sulfúrico concentrado,
ácido polifosfórico, trifluoruro de boro y similares. La
10 reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente pero,
en general, es conveniente efectuarla a temperaturas supe-
riores a la ambiente. La siguiente ecuación ilustra este
procedimiento:



20 donde A, R, R⁵, m y X son los definidos anteriormente.

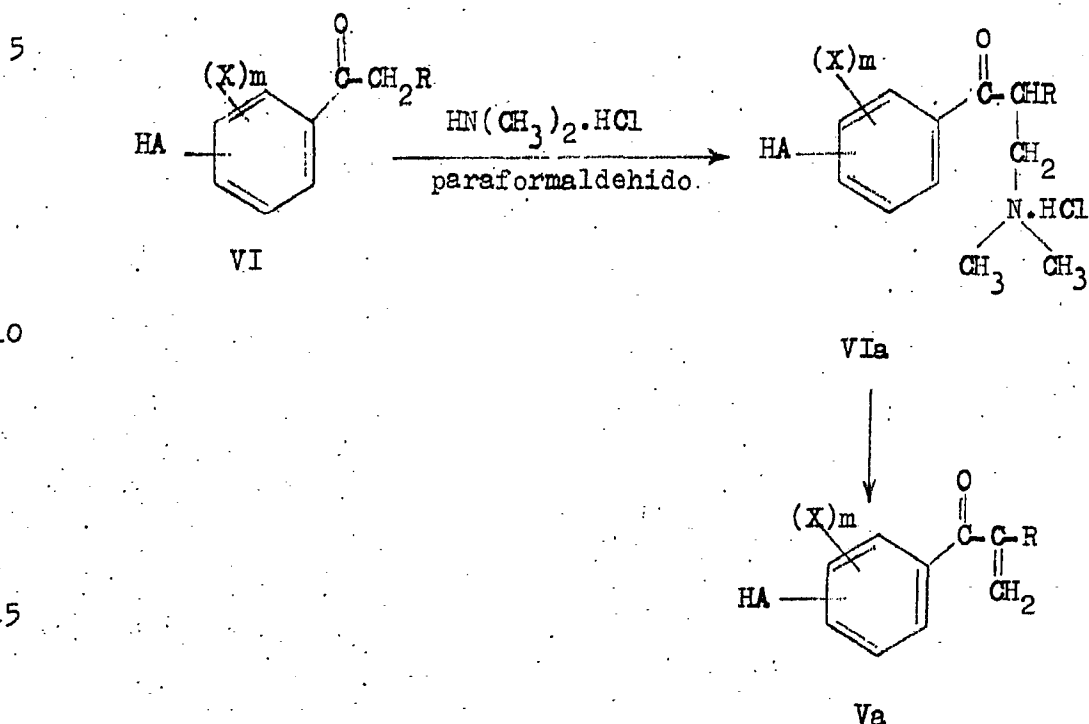
Los (2-alquilidenacil)fenoles (y tiofenoles) inter-
medios (V, supra) son compuestos conocidos o pueden ser
preparados por la reacción de Mannich de un alcanoilfenol
(o tiofenol) (VI, infra) con hidrocioruro de dimetilamina
y paraformaldehído, seguido de tratamiento del producto
intermedio (VIa, infra) así obtenido con solución acuosa

25

408300



1 de bicarbonato sódico o con dimetilformamida anhidra, con
 empleo de calor o no, para formar el fenol o tiofenol de-
 seados (V). La siguiente ecuación ilustra este procedimien-
 to:



donde A, R, m y X son los definidos anteriormente.

EJEMPLO 1

5-(1-Oxo-2-etil-2,6,7-tricloro-5-indaniloximetil)tetrazol

Etapas A: 2-Etil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

Se calienta a 60°C, durante 6 horas, una solución de
 18 g de 2,3-dicloro-4-(2-metilenbutiril)fenol en 76 ml de
 ácido sulfúrico concentrado y después se vierte en 600 ml

408300



1 de agua de hielo. Por filtración del sólido que se separa se obtienen 11,8 g (66 %) de 2-etil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona que, después de recristalización en 300 ml de metanol, funde a 237-239°C.

5 Análisis elemental para $C_{11}H_{10}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 53,90; H, 4,11; Cl, 28,93;

Encontrado: C, 53,82; H, 4,08; Cl, 28,87.

Etapas B: (1-Oxo-2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetonitrilo

10 Se calienta a reflujo durante 18 horas una mezcla de 24,5 g (0,1 moles) de 2-etil-5-hidroxi-6,7-dicloroindanona, 13,8 g (0,10 moles) de carbonato potásico anhidro, 7,55 g (0,10 moles) de cloroacetonitrilo y 1,66 g de yoduro potásico en 0,5 litros de acetona. El producto que precipita por adición de agua a la mezcla de reacción (20 g, 71 %) funde a 139-141°C después de recristalizado en cloruro de butilo.

15 Análisis elemental para $C_{13}H_{11}Cl_2NO_2$:

Calculado: C, 54,95; H, 3,90; N, 4,93;

Encontrado: C, 55,09; H, 3,89; N, 4,92.

20 Etapas C: 5-(1-Oxo-2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)-
tetrazol

25 Se calienta en un baño de vapor, durante 1 hora, una mezcla de 7,5 g (0,0265 moles) de (1-oxo-2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetonitrilo, 2,02 g (0,031 moles) de azida sódica y 1,68 g (0,0031 moles) de cloruro amónico en

408300



1 40 ml de dimetilformamida y después se vierte sobre solu-
ción acuosa diluida de ácido clorhídrico dando 7,3 g (85 %) de 5-(1-oxo-2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)tetrazol que funde a 205-206°C después de recristalización en nitro-
5 metano.

Análisis elemental para $C_{13}H_{12}Cl_2N_4O_2$:

Calculado: C, 47,72; H, 3,70; N, 17,13;

Encontrado: C, 47,47; H, 3,73; N, 17,30.

Etapa D: 5-(1-oxo-2-etil-2,6,7-tricloro-5-indaniloximetil)-
10 tetrazol

Se calienta a 65°C en un baño de vapor una solución de 2,0 g de 5-(1-oxo-2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)-tetrazol en 300 ml de ácido acético y se trata durante un periodo de 10 minutos con una solución de 700 mg de cloro en 25 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se calienta durante 1 hora a 100°C y el disolvente se destila a presión reducida hasta un volumen de 50 ml, que por tratamiento con agua da 0,8 g (36 %) de 5-(1-oxo-2-etil-2,6,7-tricloro-5-indaniloximetil)tetrazol que funde a 128°C después de recristalizado en acetato de etilo y hexano.

20 Análisis elemental para $C_{13}H_{11}Cl_3N_4O_2$:

Calculado: C, 43,18; H, 3,07; N, 15,49;

Encontrado: C, 43,00; H, 3,17; N, 15,58.

25

408300

- 6.



1 EJEMPLO 2

5-(1-Oxo-2-isopropil-2,6,7-tricloro-5-indaniloximetil)tetrazol

Etapa A: 2-Isopropil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

5 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, utilizando las siguientes sustancias: 2,3-dicloro-4-(2-metilenisovaleril)fenol (20 g) y ácido sulfúrico concentrado (80 ml), se obtiene 2-isopropil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona que, después de recrystalizado en benceno, funde a 210-212°C.

10 Análisis elemental para $C_{12}H_{12}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 55,62; H, 4,67;

Encontrado: C, 55,89; H, 4,56.

Etapa B: (1-Oxo-2-isopropil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetoni-
15 nitrilo

15 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B, utilizando las siguientes sustancias: 2-isopropil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona (5,18 g, 0,02 moles), carbonato potásico (2,76 g), cloroacetoni-
20 trilo (1,51 g), yoduro potásico (0,33 g) y acetona (100 ml), se obtienen 4,91 g de (1-oxo-2-isopropil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetoni-
20 trilo que, después de recrystalizado en acetona-agua, funde a 112-114°C.

25 Análisis elemental para $C_{14}H_{13}Cl_2NO_2$:

Calculado: C, 56,39; H, 4,39; N, 4,70;

Encontrado: C, 56,75; H, 4,30; N, 4,62

408300



1 Etapa C: 5-(1-Oxo-2-isopropil-6,7-dicloro-5-indaniloxime-
til)tetrazol

5 Siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito
en el Ejemplo 1, Etapa C, utilizando las siguientes sustan-
cias: (1-oxo-2-isopropil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetoni-
trilo (4,9 g, 0,165 moles), dimetilformamida (25 ml), azi-
da sódica (1,26 g, 0,0194 moles) y cloruro amónico (1,05 g,
0,0195 moles), se obtienen 1,26 g de 5-(1-oxo-2-isopropil-
6,7-dicloro-5-indaniloximetil)tetrazol que, después de re-
10 cristalizado en nitrometano, funde a 158-160°C.

Análisis elemental para $C_{14}H_{14}Cl_2N_4O_2$:
Calculado: C, 49,28; H, 4,40; N, 16,42;
Encontrado: C, 49,54; H, 4,26; N, 16,56.

15 Etapa D: 5-(1-Oxo-2-isopropil-2,6,7-tricloro-5-indaniloxi-
metil)tetrazol

A una solución de 3,41 g (0,01 moles) de 5-(1-oxo-2-
isopropil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)tetrazol en 60 ml
de ácido acético se añaden gota a gota, con agitación,
1,3 ml (0,015 moles) de cloruro de sulfurilo. La solución
20 se calienta a 85-90°C durante 1 hora y después se vierte
en agua fría. El sólido que se separa se lava con agua, se
seca y se recristaliza en nitrometano para obtener 2,02 g
de 5-(1-oxo-2-isopropil-2,6,7-tricloro-5-indaniloximetil)-
tetrazol, p.f. 191-193°C.

25 Análisis elemental para $C_{14}H_{13}Cl_3N_4O_2$:

408300

- 6



1 (91 %), p.f. 127-130°C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{16}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 64,49; H, 4,81;

Encontrado: C, 64,39; H, 4,79.

5 Etapa C: 2-Etil-3-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

10 Se añaden con agitación 55,6 g (0,166 moles) de 2,3-dicloro-4-(2-bencilidenbutiril)anisol a 550 g de ácido polifosfórico. La mezcla se agita a 95-100°C durante 6 horas y a 80-85°C durante 16 horas. La mezcla espesa de color tostado se vierte en 2 litros de agua y el sólido que se separa se recoge por filtración, se lava con agua, se seca y recristaliza en etanol absoluto para obtener 13,9 g de 2-etil-3-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona, p.f. 111-116°C. Después de recristalizar en una mezcla 15 6:1 de ácido acético y agua y en etanol, el producto funde a 114-116°C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{16}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 64,49; H, 4,81;

Encontrado: C, 64,48; H, 4,87.

20 Etapa D: 2-Etil-3-fenil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

25 Se disuelven 13,9 g (0,0415 moles) de 2-etil-3-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona en 120 ml de heptano y se añaden 13,8 g (0,104 moles) de cloruro de aluminio. La mezcla se calienta a reflujo y se agita durante 5 horas y después se mantiene a 20-25°C durante 16 horas. Se decanta

1408300

- 6



1 el disolvente, se enfría el matraz en un baño de hielo y
al residuo se añaden 100 ml de agua de hielo conteniendo
15 ml de HCl 12 N. La goma que se separa se extrae con
éter, el extracto etéreo se lava con agua, se seca (MgSO₄)
5 y se evapora para dar 11,13 g de 2-etil-3-fenil-5-hidroxi-
6,7-dicloro-1-indanona. Una muestra recristalizada en meta-
nol funde a 220-222°C.

Análisis elemental para C₁₇H₁₄Cl₂O₂:

Calculado: C, 63,57; H, 4,39;

10 Encontrado: C, 63,80; H, 4,46.

Etapa E: (1-Oxo-2-etil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-
acetónitrilo

15 Siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito
en el Ejemplo 1, Etapa B, utilizando las siguientes sustan-
cias: 2-etil-3-fenil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona
(9,63 g, 0,03 moles), dimetilformamida (90 ml), carbonato
potásico (4,56 g, 0,033 moles), yoduro potásico (5,49 g,
0,033 moles) y cloroacetónitrilo (2,49 g, 0,033 moles), se
obtienen 7,0 g de (1-oxo-2-etil-3-fenil-6,7-dicloro-5-in-
daniloxi)acetónitrilo en forma de aceite, que se utiliza
20 en la Etapa F sin nueva purificación.

Etapa F: 5-(1-Oxo-2-etil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-
metil)tetrazol

25 Siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito
en el Ejemplo 1, Etapa C, utilizando las siguientes sustan-

1408500



1 cias: (1-oxo-2-etil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)ace-
tonitrilo (7 g), dimetilformamida (80 ml), azida sódica
(2,0 g) y cloruro amónico (2,0 g), se obtienen 3,7 g de
5-(1-oxo-2-etil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)-
5 tetrazol que, después de recristalizado en nitrometano, fun-
de a 205-207°C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O_2$:

Calculado: C, 56,59; H, 4,00; N, 13,89;

Encontrado: C, 56,68; H, 4,16; N, 14,18.

10

EJEMPLO 4

5-(1-Oxo-2-ciclopentil-6-metil-7-cloro-5-indaniloxi)tetrazol

Etapas A: 2'-Cloro-3'-metil-4'-metoxi-2-ciclopentilacetofe-
nona

15

Una mezcla agitada de 36,5 g (0,234 moles) de 2-metil-
3-cloroanisol y 37,7 g (0,257 moles) de cloruro de ciclopentilacetilo en 250 ml de cloruro de metileno se enfría a
5°C y se trata con 34,3 g (0,257 moles) de cloruro de alu-
minio, durante un periodo de 2 horas. La mezcla de reacción
se deja calentar a 25°C y al cabo de 24 horas se vierte so-
bre 1 litro de agua de hielo y 200 ml de ácido clorhídrico.
20 La fase orgánica se lava con hidróxido sódico al 10 % y
agua y se seca sobre sulfato magnésico. Después de evaporar
el disolvente, el producto destila a 145-165°C/0,6 mm.

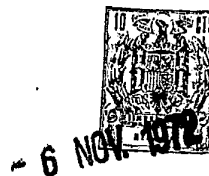
25

Análisis elemental para $C_{15}H_{19}ClO_2$:

Calculado: C, 67,54; H, 7,18;

Encontrado: C, 67,53; H, 7,41.

408300



1 Etapa B: 2'-Cloro-3'-metil-4'-metoxi-2-ciclopentilacrilo-
fenona

Se calienta en un baño de vapor durante 18 horas una
mezcla agitada de 45 g (0,169 moles) de 2'-cloro-3'-metil-
5 4'-metoxi-2-ciclopentilacetofenona, 12,6 g (0,42 moles) de
paraformaldehído, 61 g (0,75 moles) de hidrocioruro de di-
metilamina y 4,2 ml de ácido acético, se trata con 200 ml
de dimetilformamida, se calienta durante 3 horas más y des-
pués se vierte en 1 litro de agua de hielo. La 2'-cloro-3'-
10 metil-4'-metoxi-2-ciclopentilacrilofenona (36,3 g, 78 %) que se separa funde a 45-46,5°C después de recristalizada en éter de petróleo.

Análisis elemental para $C_{16}H_{19}ClO_2$:

Calculado: C, 68,93; H, 6,87;

15 Encontrado: C, 69,02; H, 6,96.

Etapa C: 2-Ciclopentil-5-metoxi-6-metil-7-cloro-1-indanona

Se agita a 25°C, durante 2 horas, una solución de
36,3 g de 2'-cloro-3'-metil-4'-metoxi-2-ciclopentilacrilo-
fenona y 200 ml de ácido sulfúrico y después se vierte len-
tamente sobre una cantidad abundante de agua de hielo. Des-
20 después de recristalizar en hexano se obtienen 30,7 g de 2-ci-
clopentil-5-metoxi-6-metil-7-cloro-1-indanona que funde a
73-74°C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{19}ClO_2$:

Calculado: C, 68,93; H, 6,87;

25 Encontrado: C, 69,08; H, 6,76.

408300



1 Etapa D: 2-Ciclopentil-5-hidroxi-6-metil-7-cloro-1-inda-
nona

5 Se calienta a reflujo durante media hora una mezcla
agitada de 5,8 g (0,0208 moles) de 2-ciclopentil-5-metoxi-
6-metil-7-cloro-1-indanona y 8,33 g (0,0624 moles) de clo-
ruro de aluminio en 300 ml de heptano. Se decanta el hepta-
no y la goma residual se trata con 300 ml de agua de hielo
y 25 ml de ácido clorhídrico, dando 4,14 g (75 %) de 2-ci-
clopentil-5-hidroxi-6-metil-7-cloro-1-indanona que funde
10 a 235-236,5°C después de recristalizada en etanol.

Análisis elemental para $C_{15}H_{17}ClO_2$:

Calculado: C, 68,05; H, 6,47;

Encontrado: C, 68,61; H, 6,73.

15 Etapa E: (1-Oxo-2-ciclopentil-6-metil-7-cloro-5-indanil-
oxi)cianato

A una suspensión agitada de 1,32 g (0,005 moles) de
2-ciclopentil-5-hidroxi-6-metil-7-cloro-1-indanona en
50 ml de acetona, enfriada a 5°C, se añaden 0,58 g (0,0055
moles) de bromuro de cianógeno. Se añade gota a gota, du-
rante un periodo de un cuarto de hora, una solución de
20 0,51 g (0,005 moles) de trietilamina en 10 ml de acetona
y después la mezcla de reacción se deja en reposo a 25°C
durante 18 horas. Se filtra hidrobromuro de trietilamina
de la mezcla de reacción, que se evapora hasta 10 ml dando
25 una suspensión de (1-oxo-2-ciclopentil-6-metil-7-cloro-5-

408300



1 indaniloxi)cianato que se utiliza en la Etapa F. (El pro-
ducto funde a 93-95°C y tiene una vibración de estiramien-
to-C≡N característica a 2280 y 2230 cm⁻¹ en el espectro
infrarrojo.

5 Etapa F: 5-(1-Oxo-2-ciclopentil-6-metil-7-cloro-5-indanil-
oxi)tetrazol

A una solución agitada de 0,325 g (0,005 moles) de
azida sódica y 0,42 g (0,005 moles) de bicarbonato sódico
en 30 ml de agua, enfriado en un baño de hielo, se añade
10 la suspensión del éster cianato de la Etapa E. La solución
se deja calentar lentamente hasta 25°C y se agita durante
5 horas. Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se
acidula con ácido clorhídrico dando 5-(1-oxo-2-ciclopentil-
6-metil-7-cloro-5-indaniloxi)tetrazol que funde a 122-127°C
15 después de recristalizado en etanol-agua.

Análisis elemental para C₁₆H₁₇ClN₄O₂:

Calculado: C, 57,74; H, 5,15; N, 16,84;

Encontrado: C, 58,30; H, 4,75; N, 16,39.

EJEMPLO 5

20 5-(1-Oxo-2-ciclopentil-6,7-dimetil-5-indaniloxi)tetrazol

Etapa A: 2',3'-Dimetil-4'-metoxiciclopentilacetofenona

Se prepara 2',3'-dimetil-4'-metoxiciclopentilaceto-
fenona siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito
en el Ejemplo 4, Etapa A, utilizando las siguientes sustan-
25 cias: 2,3-dimetilanisol (73,9 g, 0,544 moles), cloruro de

408 300



1 ciclopentilacetilo (87,6 g, 0,598 moles), cloruro de alu-
minio (80,0 g, 0,598 moles) y cloruro de metileno (500 ml).
El procedimiento anterior da 114 g (85 %) de 2',3'-dimetil-
4'-metoxiciclopentilacetofenona que destila a 150-165°C/1 mm.

5 Análisis elemental para C₁₆H₂₂O₂:
Calculado: C, 78,01; H, 9,00;
Encontrado: C, 78,20; H, 9,52.

Etapa B: 2',3'-Dimetil-4'-metoxi-2-ciclopentilacrilofenona

10 Se prepara 2',3'-dimetil-4'-metoxi-2-ciclopentilacri-
lofenona siguiendo sustancialmente el procedimiento descri-
to en el Ejemplo 4, Etapa B, utilizando las siguientes sus-
tancias: 2',3'-dimetil-4'-metoxiciclopentilacetofenona
(71,5 g, 0,291 moles), paraformaldehído (21,8 g), hidroclo-
ruro de dimetilamina (105 g) y ácido acético (7,3 ml). El
15 procedimiento anterior da 62 g (82 %) de 2',3'-dimetil-4'-
metoxi-2-ciclopentilacrilofenona que funde a 89-91°C.

Etapa C: 2-Ciclopentil-5-metoxi-6,7-dimetil-1-indanona

20 Se prepara 2-ciclopentil-5-metoxi-6,7-dimetil-1-inda-
nona siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito
en el Ejemplo 4, Etapa C, utilizando las siguientes sus-
tancias: 2',3'-dimetil-4'-metoxiciclopentilacrilofenona
(25,2 g) y ácido sulfúrico (200 ml). El procedimiento ante-
rior da 25,2 g (100 %) de 2-ciclopentil-5-metoxi-6,7-dime-
til-1-indanona que, después de recristalizada en hexano,
25 funde a 69-70°C.

1408300



1 Análisis elemental para $C_{17}H_{22}O_2$:
 Calculado: C, 79,03; H, 8,59;
 Encontrado: C, 79,63; H, 8,87.

Etapa D: 2-Ciclopentil-5-hidroxi-6,7-dimetil-1-indanona

5 Se calienta a $195^{\circ}C$, durante 18 horas, una mezcla agi-
tada de 25,4 g de 2-ciclopentil-5-metoxi-6,7-dimetil-1-in-
danona y 200 g de hidrocioruro de piridina y después se
vierte sobre 1 litro de agua. La 2-ciclopentil-5-hidroxi-
6,7-dimetil-1-indanona que se separa (23,3 g, 96 %) funde
10 a $191-193^{\circ}C$ después de recristalización en etanol.

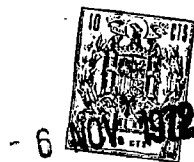
 Análisis elemental para $C_{16}H_{20}O_2$:
 Calculado: C, 78,65; H, 8,25;
 Encontrado: C, 79,11; H, 8,43.

Etapa E: (1-Oxo-2-ciclopentil-6,7-dimetil-5-indaniloxi)-
cianato

15 Se prepara (1-oxo-2-ciclopentil-6,7-dimetil-5-inda-
niloxi)cianato siguiendo sustancialmente el procedimiento
descrito en el Ejemplo 4, Etapa E, utilizando las siguien-
tes sustancias: 2-ciclopentil-5-hidroxi-6,7-dimetil-1-in-
danona (4,88 g, 0,02 moles), acetona (200 ml), bromuro de
20 cianógeno (2,32 g, 0,022 moles) y trietilamina (2,04 g,
0,02 moles). El procedimiento anterior forma (1-oxo-2-ciclo-
pentil-6,7-dimetil-5-indaniloxi)cianato que, después de re-
cristalizado en hexano, funde a $84,5-86^{\circ}C$.

25 Análisis elemental para $C_{17}H_{19}NO_2$:

408300



1 Calculado: C, 75,81; H, 7,11; N, 5,20;
 Encontrado: C, 76,23; H, 7,33; N, 5,07.

Etapa F: (1-Oxo-2-ciclopentil-6,7-dimetil-5-indaniloxi)-
 tetrazol

5 Se prepara (1-oxo-2-ciclopentil-6,7-dimetil-5-inda-
 niloxi)tetrazol siguiendo sustancialmente el procedimiento
 descrito en el Ejemplo 4, Etapa F, utilizando las siguien-
 tes sustancias: la suspensión acetónica de cianato proce-
 dente de la Etapa E, azida sódica (1,30 g, 0,02 moles),
10 bicarbonato sódico (1,68 g, 0,02 moles) y 120 ml de agua.
 El procedimiento anterior da (1-oxo-2-ciclopentil-6,7-dime-
 til-5-indaniloxi)tetrazol que, después de recristalizado
 en cloruro de butilo, funde a 126-128°C.

 Análisis elemental para $C_{17}H_{20}N_4O_2$:

15 Calculado: C, 65,36; H, 6,45; N, 17,94;
 Encontrado: C, 65,40; H, 6,46; N, 17,94.

 Los nuevos compuestos de esta invención son agentes
 uricosúricos e inhibidores de la xantina oxidasa. También
 son diuréticos suaves y agentes antihipertensores. Los
20 compuestos de esta invención pueden ser administrados en
 una amplia variedad de dosis terapéuticas en vehículos
 convencionales como, por ejemplo, por administración oral
 en forma de tabletas o por inyección intravenosa. Asimismo,
 la dosis diaria de los productos puede ser variada dentro
25 de amplios límites como, por ejemplo, en forma de tabletas

408300



1 rayadas conteniendo 5, 10, 25, 50, 100, 150, 250 y 500 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente en tratamiento. Estas dosis se encuentran muy por debajo de la dosis tóxica o letal de los productos.

5 Una forma de dosificación unitaria adecuada para los productos de esta invención puede ser administrada mezclando 50 mg de un [1-oxo-2-halo(o hidrógeno)indaniloxi(o tio)-metil]tetrazol o de [1-oxo-2-halo(o hidrógeno)indaniloxi(o tio)]tetrazol (I) con 149 mg de lactosa y 1 mg de estearato magnésico e introduciendo la mezcla de 200 mg en una
10 cápsula de gelatina del nº 1. Análogamente, empleando mayor cantidad del ingrediente activo y menor cantidad de lactosa, pueden introducirse otras formas de dosificación en cápsulas de gelatina del nº 1 y, si fuera necesario mezclar
15 más de 200 mg de ingredientes, pueden emplearse cápsulas mayores. Los comprimidos, píldoras u otras dosis unitarias deseadas pueden ser preparados de manera que incorporen los compuestos de esta invención por métodos convencionales y, si se desea, pueden formarse elixires o soluciones inyectables por métodos muy conocidos de los farmacéuticos.

20 También se encuentra dentro de los límites de esta invención la combinación de dos o más de los compuestos de la misma en una forma de dosis unitaria o la combinación de uno o más de los compuestos de la misma con otros diuréticos y saluréticos conocidos o con otros agentes terapéuti-

25

408300

- 6



1 cos y/o nutritivos deseados, en forma de dosis unitaria.

 El siguiente ejemplo se incluye para ilustrar la
preparación de una forma de dosificación representativa:

EJEMPLO 6

5 Cápsulas llenadas en seco conteniendo 50 mg de ingredien-
 te activo por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
5-(1-Oxo-2-etil-3-fenil-6,7-dicloro- 5-indaniloximetil)tetrazol	50 mg
Lactosa	149 mg
10 Estearato magnésico	<u>1 mg</u>
Cápsula tamaño nº 1	200 mg

15 El 5-(1-oxo-2-etil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indanil-
oximetil)tetrazol se reduce a un polvo del nº 60 y después
se pasan por un cedazo del nº 60 la lactosa y el estearato
magnésico, dejándolos caer sobre el polvo y los ingredien-
tes combinados se mezclan durante 10 minutos y después se
introducen en una cápsula de gelatina seca del nº 1.

20 Pueden prepararse cápsulas similares llenadas en se-
co sustituyendo el ingrediente activo del ejemplo anterior
por uno cualquiera de los otros compuestos nuevos de esta
invención.

25 Resultará evidente de la descripción anterior, que
los productos (I) de esta invención, 5-[1-oxo-2-halo(o hi-
drógeno)indaniloxi(o tio)metil]tetrazoles y 5-[1-oxo-2-ha-
lo(o hidrógeno)indaniloxi(o tio)]tetrazoles, constituyen

1408300

- 6 NOV 1952



1 una valiosa clase de compuestos que no han sido preparados
antes de ahora. El experto en la técnica observará también
que los procedimientos descritos en los ejemplos ante-
5 riores son simplemente ilustrativos y son susceptibles de
amplias variaciones y modificaciones sin apartarse del es-
píritu de esta invención.

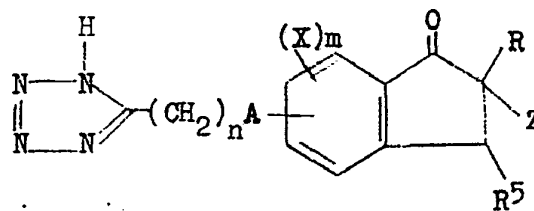
Habiendo descrito la invención, se considera como
una novedad y, por lo tanto, reclamamos como de nuestra
propiedad lo contenido en las siguientes:

10

REIVINDICACIONES.

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos
indaniloxitetrazoles de formula:

15



20

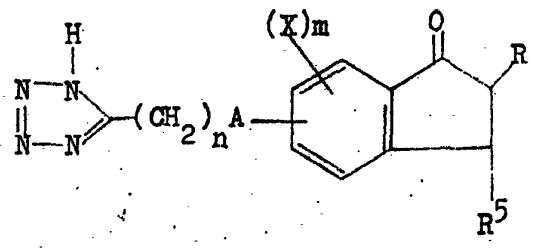
donde A es oxígeno o azufre; R es alquilo inferior, ciclo-
alquilo, aralquilo de un solo núcleo, aralquilo de un so-
lo núcleo halogenado o trifluoralquilo inferior; los radi-
cales X son iguales o diferentes y están seleccionados en-
tre halógeno, alquilo inferior, trihalometilo, acilamino o
bien dos radicales X sobre átomos de carbono adyacentes del
25 anillo bencénico pueden estar unidos para formar una cadena

Be

408300

TO
- 6 NOV 1978

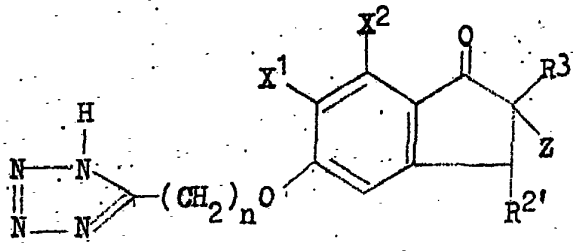
1 de hidrocarbilenos; m es un número entero con un valor de
2 1 a 3 y n es un número entero con un valor de 0 ó 1; R⁵
3 es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo y Z es halógeno;
4 cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fór-
5 mula:



10

donde A, R, R⁵, X, m y n son los definidos anteriormente,
con un agente halogenante.

15 2. Un procedimiento según la Reivindic. 1 para la pre-
paración de un compuesto de fórmula:



20

25 donde R^{2'} es hidrógeno o fenilo; R³ es alquilo inferior o
cicloalquilo; Z es cloro o flúor; X¹ y X² representan radi-
cales iguales o diferentes seleccionados entre hidrógeno,
halógeno, metilo o, cuando están unidos, X¹ y X² pueden es-

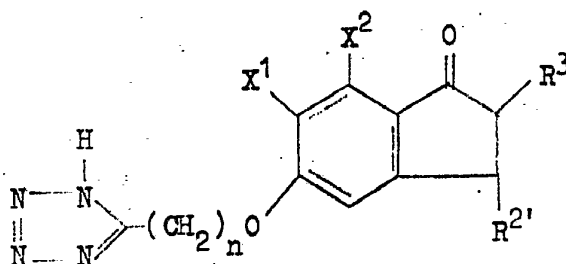
Rz

1408300



1 tar enlazados para formar una unión 1,3-butadienileno y
n es un número entero con un valor de 0 ó 1; cuyo proce-
dimiento consiste en tratar con un agente halogenante un
compuesto de fórmula:

5



10

donde $R^{2'}$, R^3 , X^1 , X^2 y n son los definidos anteriormente.

15

3. Un procedimiento según la reivindic. 2 para la pre-
paración de 5-(1-oxo-2-etil-2,6,7-tricloro-5-indaniloxime-
til)tetrazol, que consiste en tratar 5-(1-oxo-2-etil-6,7-
dicloro-5-indaniloximetil)tetrazol con cloro.

20

4. Un procedimiento según la reivindic. 2 para la pre-
paración de 5-(1-oxo-2-isopropil-2,6,7-tricloro-5-indanil-
oximetil)tetrazol, que consiste en tratar 5-(1-oxo-2-isopro-
pil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)tetrazol con cloruro de
sulfurilo.

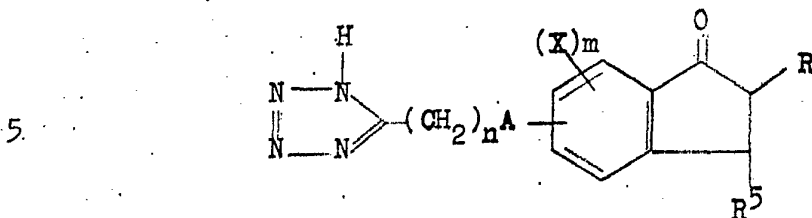
25

5. Un procedimiento según la reivindic. 2 para la pre-
paración de 5-(1-oxo-2-ciclopentil-2,6,7-tricloro-5-inda-
niloximetil)tetrazol, que consiste en tratar 5-(1-oxo-2-ci-
clopentil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)tetrazol con cloru-
ro de sulfurilo.

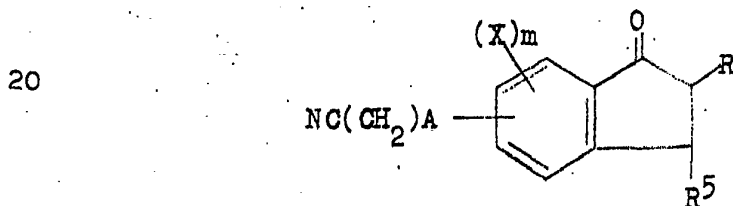
408300



1 6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:



10 donde A es oxígeno o azufre; R es alquilo inferior, cicloalquilo, aralquilo de un solo núcleo, aralquilo de un solo núcleo halogenado o trifluoralquilo inferior; R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo; los radicales X son iguales o diferentes y están seleccionados entre halógeno, alquilo inferior, trihalometilo, acilamino o bien dos radicales X sobre átomos de carbono adyacentes del anillo bencénico pueden estar unidos para formar una cadena de hidrocarbilenos; m es un número entero con un valor de 1 a 3 y n es un número entero con un valor de 0 ó 1; cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:



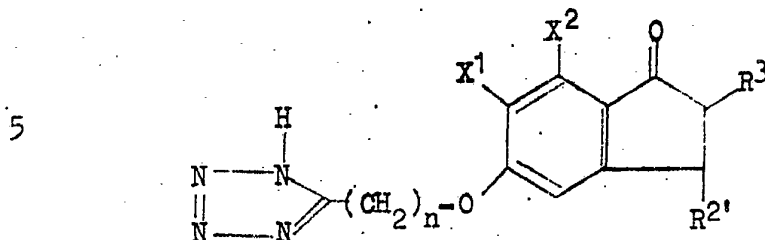
25 donde A, R, R⁵, X, m y n son los definidos anteriormente, con una sal de ácido hidrazoico.

kg

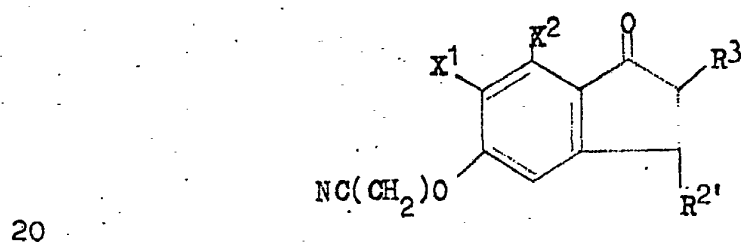
408300



1 7. Un procedimiento según la reivindic. 6 para la
preparación de un compuesto de fórmula:



10 donde R^{2'} es hidrógeno o fenilo; R³ es alquilo inferior
o cicloalquilo y X¹ y X² representan radicales iguales o
diferentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, metilo
o, cuando están unidos, X¹ y X² pueden estar enlazados pa-
ra formar una unión de 1,3-butadienileno y n es un número
entero con un valor de 0 ó 1; cuyo procedimiento consiste
15 en tratar un compuesto de fórmula:



donde R^{2'}, R³, X¹, X² y n son los definidos anteriormente,
con una sal de ácido hidrazoico.

25 8. Un procedimiento según la reivindic. 7 para la pre-
paración de 5-(1-oxo-2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)-

pe

1408300



1 tetrazol, que consiste en tratar (1-oxo-2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetonitrilo con una sal de ácido hidrazoico.

5 9. Un procedimiento según la reivindic. 7 para la preparación de 5-(1-oxo-2-isopropil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)tetrazol, que consiste en tratar (1-oxo-2-isopropil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetonitrilo con una sal de ácido hidrazoico.

10 10. Un procedimiento según la reivindic. 7 para la preparación de 5-(1-oxo-2-etil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)tetrazol, que consiste en tratar (1-oxo-2-etil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetonitrilo con una sal de ácido hidrazoico.

15 11. Un procedimiento según la reivindic. 7 para la preparación de 5-(1-oxo-2-ciclopentil-6-metil-7-cloro-5-indaniloxi)tetrazol, que consiste en tratar (1-oxo-2-ciclopentil-6-metil-7-cloro-5-indaniloxi)cianato con una sal de ácido hidrazoico.

20 12. Un procedimiento según la reivindic. 7 para la preparación de 5-(1-oxo-2-ciclopentil-6,7-dimetil-5-indaniloxi)tetrazol, que consiste en tratar (1-oxo-2-ciclopentil-6,7-dimetil-5-indaniloxi)cianato con una sal de ácido hidrazoico.

25

408300



1 13. Se reivindica por último como objeto que ha
de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PRO
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS INDANILOXITETRA
ZOLES.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de treinta y cuatro
páginas mecanografiadas.

Madrid, 6 de Noviembre de 1.972

BERNARDO UNGRIA

10

P.P.

15

20

25