

N.º: A607/17/39/74.

409669



Fig. 22-7-75

Int. Cl.: C07D, A61K

NUMERO 409.669

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: BEECHAM HOUSE, GREAT WEST ROAD; GRENTFORD,

MIDDLESSEX.-INGLATERRA.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

NUEVOS DERIVADOS DE 2-NITROINDAN-1,3-DIONA.

Prioridad: Patente británica nº 3348/72, 13300/72, 28707/72
y 48027/72 presentadas el 25-1-72, 22-3-72
20-6-72 y 18-10-72, respectivamente.

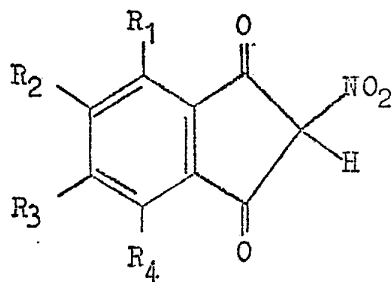
409669

- 2 -



1 Esta invención se refiere a composiciones farma-
céticas que son útiles en la inhibición de los efectos de
ciertos tipos de reacciones antígeno-anticuerpo y, por lo
tanto, son útiles en la profilaxis y tratamiento de las en-
5 fermedades asociadas con reacciones alérgicas o inmunológi-
cas, por ejemplo ciertos tipos de asma y fiebre del heno y
también en el tratamiento de la rinitis.

Hemos descubierto que ciertos derivados de 2-nitro-
indan-1,3-diona poseen útil actividad en los mamíferos de
10 sangre caliente, ya que inhiben los efectos de ciertos ti-
pos de reacciones antígeno-anticuerpo. En particular, al
parecer inhiben la liberación de sustancias mediadoras, co-
mo histamina, que son normalmente liberadas después de las
combinaciones antígeno-anticuerpo y que normalmente median
15 en la respuesta alérgica. La clase de derivados de 2-nitro-
indan-1,3-diona que hemos encontrado que es activa en este
aspecto responde a la fórmula (I):



(I)

20 y las sales de los compuestos (I) también son activas. En
la fórmula (I), R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno de ellos hi-
25 drógeno o alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, un grupo he-
terocíclico o halógeno o bien dos grupos adyacentes R₁ y
R₂, R₂ y R₃ o R₃ y R₄ unidos representan el resto de un sis-
tema anular carbocíclico o heterocíclico, sustituido o no
30 sustituido. Sin embargo, el estudio de la literatura quími-

409669

- 3 -



1915

1 ca ha revelado que no todos los miembros de la clase (I)
son compuestos nuevos. A continuación incluimos una lista
de los compuestos de fórmula (I) que han sido mencionados
en la literatura, junto con la referencia bibliográfica
5 apropiada:

(I): $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$

(I): $R_1 = R_2 = OCH_3$; $R_3 = R_4 = H$ Chem.Abs. 1961, 55, 476 g

(I): $R_2 = CCH_3$; $R_1 = R_3 = R_4 = H$ Chem.Abs. 1968, 68, 87034q

(I): $R_1 = Cl$; $R_2 = R_3 = R_4 = H$ Chem.Abs. 1969, 70, 11379b

10 (I): $R_2 = Cl$; $R_1 = R_3 = R_4 = H$ Chem.Abs. 1969, 70, 37507s

(I): $R_2 = Br$; $R_1 = R_3 = R_4 = H$ Chem.Abs. 1972, 132349s

(I): $R_1 = CH_3$; $R_2 = R_3 = R_4 = H$ Iatv. PSR Zinat Akad. Ves-
tis (Khim Ser) 1971, 425-30

(I): $R_2 = I$; $R_1 = R_3 = R_4 = H$ ibid 1971, 179-181

15 En la lista anterior no se da ninguna referencia pa-
ra el primer compuesto, es decir la propia 2-nitroindan-1,3-
diona que, naturalmente, es un reactivo común de laborato-
rio.

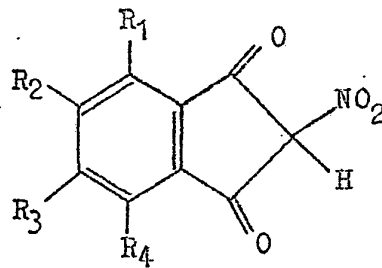
20 Aunque los compuestos anteriores están citados en
la bibliografía, no les ha sido adscrita ninguna forma de
actividad biológica útil. Análogamente, en la bibliografía
no se encuentra ninguna sugerencia de que estos compuestos
posean probablemente cualquier forma de actividad biológi-
ca útil y en particular el descubrimiento de que posean acti-
25 vidad antialérgica no ha sido predicho en modo alguno.

30 Por consiguiente, esta invención proporciona en
su aspecto más amplio una composición farmacéutica que com-
prende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéutica-
mente aceptable del mismo:



409669

1



(I)

5

10

junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en cuya fórmula R₁, R₂, R₃ y R₄ representan hidrógeno o alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, aralquilo, grupos heterocíclicos o halógeno y dos grupos adyacentes cualesquiera R₁ y R₂, R₂ y R₃ o R₃ y R₄ pueden unirse en un sistema anular carbocíclico o heterocíclico, estando sometida esta definición de R₁, R₂, R₃ y R₄ a la condición de que R₁, R₂, R₃ y R₄ no son hidrógeno simultáneamente.

15

Se observará que la definición anterior de las composiciones de esta invención excluye específicamente las composiciones de 2-nitroindan-1,3-diona propiamente dicha. Esta exclusión es necesaria ya que estas composiciones están reivindicadas en una solicitud de patente copendiente distinta a nuestro nombre.

20

25

30

Las composiciones de esta invención pueden ser presentadas como polvo microfino para insuflaciones, por ejemplo como rapé o en cápsulas de gelatina dura. También pueden ser presentadas junto con un vehículo líquido estéril para inyección. Algunos de los compuestos de fórmula (I) al parecer son activos cuando se administran por vía oral y, así, las composiciones de esta invención pueden encontrarse en forma de tabletas, cápsulas, píldoras o jarabes. Preferiblemente, las composiciones de esta invención se presentan en forma de dosis unitarias o en una forma en la que el paciente pueda administrarse a sí mismo una dosis única. Si se desea,

409669

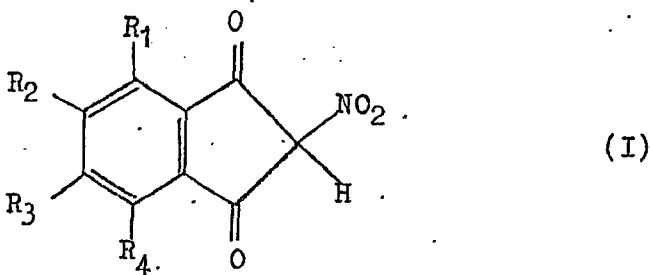
- 5 -



1 puede incorporarse a las composiciones de la invención una
 pequeña cantidad de un compuesto broncodilatador, tanto
 para inhibir la respuesta tusiva si la composición es insu-
 flada como para proporcionar un alivio inmediato durante
 5 un ataque de asma. La dosis efectiva de compuesto (I) depen-
 de del compuesto particular empleado pero generalmente es-
 tá comprendida entre 0,1 mg/kg/día y 100 mg/kg/día.

10 Carece de importancia la naturaleza exacta del vehi-
 culo farmacéutico utilizado en las composiciones de esta
 invención. Puede seguirse la práctica farmacéutica habitual
 pero quizá merezca la pena advertir que si la composición
 ha de ser administrada por insuflación, se prefiere un pol-
 vo microfino en el que sustancialmente la totalidad de las
 partículas tienen unos diámetros inferiores a 50 micras.

15 En otro de sus aspectos, esta invención también pro-
 porciona compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos:



20 donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno de ellos hidrógeno o
 alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, grupos heterocíclicos o
 halógeno y dos grupos adyacentes cualesquiera R_1 y R_2 , R_2
 25 y R_3 o R_3 y R_4 pueden estar unidos en un sistema anular
 carbocíclico o heterocíclico, a excepción de los siguien-
 tes compuestos y sales de los mismos:

2-nitroindan-1,3-diona

4,5-dimetoxi-2-nitroindan-1,3-diona

30 5-metoxi-2-nitroindan-1,3-diona

409669



1972

1

4-cloro-2-nitroindan-1,3-diona

5-cloro-2-nitroindan-1,3-diona

4-bromo-2-nitroindan-1,3-diona

5-bromo-2-nitroindan-1,3-diona

4-metil-2-nitroindan-1,3-diona

5

5-yodo-2-nitroindan-1,3-diona.

10

En lo que sigue en esta memoria cuando se utiliza la frase "los compuestos de esta invención", debe entenderse que nos referimos a los compuestos de fórmula (I) y sus sales, con exclusión de los ocho compuestos específicamente citados y sus sales.

15

Como ejemplos de grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 que pueden encontrarse en los compuestos de esta invención citaremos los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tero-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, tero-butoxi, fenilo, bencilo, piridilo, flúor, cloro, bromo o yodo. Además, R_1 y R_2 o R_2 y R_3 o R_3 y R_4 unidos pueden representar el resto de un anillo de 1,2-fenileno o de 1,2-ciclohexileno, que puede contener uno o más de los sustituyentes antes citados.

20

Los compuestos de esta invención que son especialmente preferidos por su gran actividad son los siguientes así como sus sales farmacéuticamente aceptables:

25

5,6-dimetil-2-nitroindan-1,3-diona

2-nitrobenzo [f] indan-1,3-diona

4-metoxi-6-etil-2-nitroindan-1,3-diona

4-n-butoxi-2-nitroindan-1,3-diona

4,6-dimetil-2-nitroindan-1,3-diona

5-metil-2-nitroindan-1,3-diona

30

4-flúor-2-nitroindan-1,3-diona.

409669

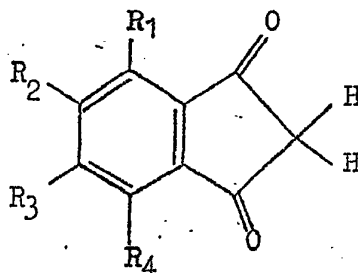
- 7 -



MAY 1973

1 En los párrafos anteriores, nos hemos referido a
las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos
de fórmula (I). Estas sales son las de metales alcalinos,
v.g. sodio o potasio y las sales con bases orgánicas como
5 aminas o compuestos amínicos. Estos compuestos, en ocasio-
nes, pueden ser capaces de existir en una forma anhidra o
en uno o más hidratos. La invención comprende todas estas
formas.

Los compuestos de esta invención pueden ser prepa-
10 rados por un procedimiento que consiste en nitrar la indan-
1,3-diona inicial de fórmula (III):



(III)

15 donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son los definidos anteriormente. La
etapa de nitración puede efectuarse a diversas temperaturas,
aunque habitualmente por debajo de 25°C. En general, es ade-
20 cuado un intervalo de temperatura de -20° a +20°C, siendo
preferida la temperatura de +10°C.

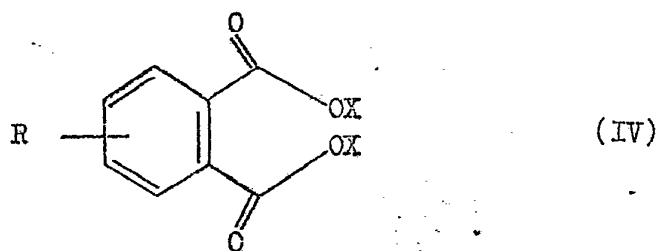
Los materiales de partida de fórmula (III) anterior
pueden ser preparados por métodos conocidos, dependiendo la
elección del método de la naturaleza de los sustituyentes
25 presentes. Cuando el sustituyente es un sustituyente senci-
llo relativamente inerte químicamente, como metilo, metoxi
o fenilo, el método de elección es la condensación de Claisen,
donde un compuesto de fórmula (IV):

30



409669

1



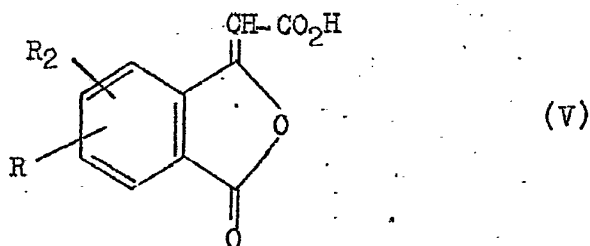
5

donde R es el sustituyente inerte y X es un grupo alquilo, se hace reaccionar con acetato de etilo.

10

Con un sustituyente alquilo o alcoxi en las dos posiciones 3 y 6 de (IV), la condensación de Claisen algunas veces puede dar solamente rendimientos bajos de las dionas requeridas y esto mismo ocurre con los análogos 4,5-metilendioxi. En estos casos, el método preferido implica la reacción de un compuesto de fórmula (V), formado a partir del anhídrido apropiado y anhídrido acético

15



20

donde R₁ y R₂ son ambos 4- o 7-alquilo o alcoxi o R₁ - R₂ es un grupo 5,6-metilendioxi, con una base fuerte como metóxido sódico.

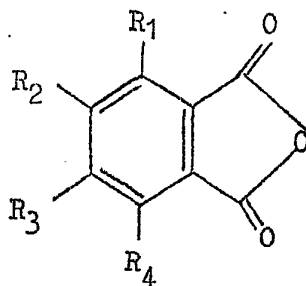
25

Ninguno de los procedimientos anteriores es aconsejable en presencia de funciones halógeno y aquí la reacción de Knoevenagel es la más adecuada. Esto implica la reacción de un compuesto metilénico activo con un compuesto de fórmula (VI):

30

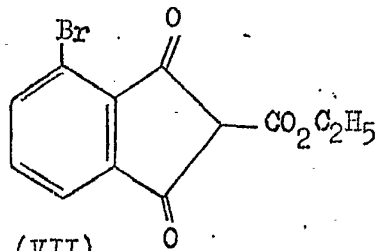


409669

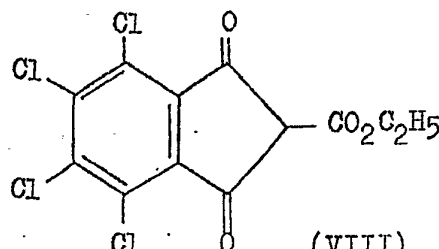


(VI)

1 donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son iguales o diferentes y cada uno
 5 representa hidrógeno o un grupo halógeno. El uso de aceto-
 acetato de etilo como compuesto metilénico activo es el más
 conveniente (y económico) pero ha conducido a dificultades
 10 con los compuestos 4-bromo y tetracloro, ya que se aíslan
 los intermediarios carboxi (VII) y (VIII) respectivamente



(VII)



(VIII)

15 Por esta razón, el acetoacetato de etilo ha sido
 sustituido por el acetoacetato de tero-butilo más fácilmen-
 te separable, con éxito completo.

20 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de
 algunos de los compuestos de esta invención (y también de
 alguno de los compuestos previamente conocidos antes cita-
 dos) e ilustran la actividad biológica de estos compuestos.

EJEMPLO 1

25 a) 4-Metilindan-1,3-diona

A 8,2 g de una dispersión al 50 % de hidruro sódico
 en aceite mineral (0,17 moles de NaH) se añade una solución
 de 28 g (0,119 moles) de 3-metilftalato de dietilo en 40 ml
 de acetato de etilo y la mezcla se calienta a reflujo en un
 30 baño de vapor durante 4 horas, girando ocasionalmente la va-

409669



1 sija. Después de enfriar, la sal sódica de color amarillo
brillante se filtra y lava con un poco de acetato de etilo
frío. A la sal sódica seca (alrededor de 27,2 g) se añade
5 rápidamente una solución caliente (80°C) de 48 ml de ácido
clorhídrico en 480 ml de agua y el producto se mantiene a
70°C hasta que cesa la descarboxilación (7 minutos), se en-
fría a 5°C y el sólido amarillo pálido se filtra y lava con
agua. Por recristalización en benceno se obtiene un sólido
10 cristalino amarillo pálido, p.f. 125-128°C. (Encontrado:
C, 75,38; H, 5,04; $C_{10}H_8O_2$ requiere: C, 74,99; H, 5,03 %).

(b) 4-Metil-2-nitroindan-1,3-diona

A una suspensión agitada de 1,02 g (0,006 moles) de
4-metil-1,3-indan-diona en 5 ml de éter anhidro a unos 10°C
se añaden gota a gota y agitando 2,0 ml de ácido nítrico
15 fumante. Al cabo de 10 minutos, se forma una solución oscu-
ra transparente seguido de precipitación de un sólido ama-
rillo brillante. La masa se filtra y lava con ácido clorhí-
drico 5 N. Por recristalización de agua/ácido clorhídrico
se obtiene el compuesto del título, p.f. 108-109°C. (Encon-
20 trado: C, 56,16; H, 3,74; N, 6,32; $C_{10}H_7NO_4 \cdot 1/2 H_2O$ re-
quiere: C, 56,07; H, 3,76; N, 6,54 %).

EJEMPLO 2

(a) 5-Metil-indan-1,3-diona

Esta se prepara como en el Ejemplo 1 (a) a partir de
25 4-metilftalato de dietilo, p.f. 114-116°C (benceno). (Encon-
trado: C, 75,04; H, 5,19; $C_{10}H_8O_2$ requiere: C, 74,99; H,
5,03 %).

(b) 5-Metil-2-nitroindan-1,3-diona

30 Por nitración de 5-metil-indan-1,3-diona como en el
Ejemplo 1 (b) se obtiene el producto nitro, p.f. 115-117°C

409669

- 11 -



1 (agua/ácido clorhídrico). (Encontrado: C, 58,43; H, 3,39; N, 6,86; $C_{10}H_7NO_4$ requiere: C, 58,54; H, 3,44; N, 6,83 %).

EJEMPLO 3

(a) 4-Metoxi-indan-1,3-diona

5 Se añaden 13,8 g (0,062 moles) de 3-metoxifitalato de dimetilo en 20 ml de acetato de etilo a 4,1 g de una dispersión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral (0,085 moles de NaH) y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas en un baño de agua. Después de enfriar, el aceite rojo
10 se trata con agua y el sólido amarillo se filtra y lava bien con agua fría. La sal sódica (15,8 g) se descarboxila con 23 ml de ácido clorhídrico 5 N a 70°C. P.f. 145-147°C (desc.) (benceno). (Encontrado: C, 68,22; H, 4,63; $C_{10}H_8O_3$ requiere: C, 68,18; H, 4,58 %).

15 (b) 4-Metoxi-2-nitroindan-1,3-diona

Por nitración de 4-metoxi-indan-1,3-diona como en el Ejemplo 1 (b) se obtiene el compuesto del título, p.f. 132-134°C (agua/ácido clorhídrico). (Encontrado: C, 54,39; H, 3,22; N, 6,42; $C_{10}H_7NO_5$ requiere: C, 54,31; H, 3,19; N, 6,33 %).

EJEMPLO 4

(a) 4-Etoxi-indan-1,3-diona

25 Se convierte el 3-etoxifitalato de dimetilo (p.f. 58°C) en 4-etoxi-indan-1,3-diona de acuerdo con el Ejemplo 1 (a), p.f. 111°C, (benceno). (Encontrado: C, 69,48; H, 5,34; $C_{11}H_{10}O_3$ requiere: C, 69,46; H, 5,30 %).

(b) 4-Etoxi-2-nitroindan-1,3-diona

30 Por nitración directa de 4-etoxi-indan-1,3-diona con ácido nítrico fumante como en el Ejemplo 1 (b) se obtiene el derivado 2-nitro, p.f. 95-96°C (agua/ácido clorhídrico).

409669

- 12 -



26 June 1950

1 (Encontrado: C, 48,83; H, 4,81; N, 4,97; $C_{10}H_9NO_5 \cdot 2H_2O$ requiere: C, 48,71; H, 4,83; N, 5,17 %).

EJEMPLO 5

(a) Benzo[f]indan-1,3-diona

5 Esta se prepara por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 (a), p.f. $136^{\circ}C$ (desc.) de benceno. (Encontrado: C, 73,80; H, 4,15; $C_{13}H_8O_2 \cdot H_2O$ requiere: C, 72,89; H, 4,71 %).

(b) 2-Nitrobenzo[f]indan-1,3-diona

10 Por nitración de benzo[f]indan-1,3-diona con ácido nítrico fumante en éter a $10^{\circ}C$ se obtiene el compuesto del título, p.f. $163-164^{\circ}C$ (agua/ácido clorhídrico). (Encontrado: C, 64,89; H, 3,06; N, 5,03; $C_{13}H_7NO_4$ requiere: C, 64,74; H, 2,93; N, 5,81 %).

15 EJEMPLO 6

(a) Acido 3-metoxi-6-metilftalalil-acético

20 Se tratan 21,29 g (0,11 moles) de anhídrido 3-metoxi-6-metilftálico con 16,7 g de acetato potásico recién fundido y 35 ml de anhídrido acético. La mezcla resultante se calienta durante una hora a $100^{\circ}C$ y después durante 4 horas más a $150-155^{\circ}C$. Después de enfriar, se añaden 100 ml de agua y el precipitado oscuro se filtra y lava bien con agua fría y metanol hasta que el filtrado es casi incoloro; el sólido se extrae con 500 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y el extracto filtrado se acidula. Se separa con
25 rendimiento cuantitativo un precipitado amarillo pálido del ácido ftalalil-acético, p.f. $260-262^{\circ}C$ (dioxano) (desc.). (Encontrado: C, 61,13; H, 4,40; $C_{12}H_{10}O_5$ requiere: C, 61,54; H, 4,30 %).

30 (b) 4-Metoxi-7-metilindan-1,3-diona



MAY 1913

409669

1 Con intensa agitación, se añaden 100 ml de metóxido
sódico (a partir de 10,8 g de sodio) en metanol a una solu-
ción de 10,8 g (0,046 moles) de ácido 3-metoxi-6-metilftala-
lil-acético en 250 ml de metanol y la mezcla se deja a la
5 temperatura ambiente durante 2 horas. El gel naranja resul-
tante se calienta durante 5 horas a 100°C, se enfría y des-
pués se filtra. Por adición de 160 ml de ácido clorhídrico
5 N caliente (80°C) se produce la descarboxilación espontá-
nea y se forma un sólido amarillo anaranjado. Por filtración
10 y recristalización de benceno se obtiene la indandiona, p.f.
172°C en forma de sólido de color tostado. (Encontrado: C,
69,50; H, 5,34; C₁₁H₁₀O₃ requiere: C, 69,46; H, 5,30 %).

(c) 4-Metoxi-7-metil-2-nitroindan-1,3-diona

15 Por tratamiento de 4-metoxi-7-metilindan-1,3-diona con
ácido nítrico fumante como en el Ejemplo 1 (b) se obtiene el
derivado 2-nitro en forma de sólido amarillo, p.f. 143-146°C
(agua/ácido clorhídrico). (Encontrado: C, 56,61; H, 3,93; N,
5,80; C₁₁H₉NO₅ requiere: C, 56,18; H, 3,86; N, 5,96 %).

EJEMPLO 7

20 (a) 5-Bromoindan-1,3-diona

Una solución de 4,15 g (0,018 moles) de anhídrido 4-
bromoftálico en 10 g de anhídrido acético conteniendo 4 g
de trietilamina se trata a la temperatura ambiente con 2,38 g
(0,02 moles) de acetoacetato de etilo. Después de 24 horas
25 de agitación, se añaden 20 g de hielo machacado y 10 ml de
ácido clorhídrico concentrado y el sólido rojo precipitado
se filtra. Por adición de una solución caliente (70-80°C) de
150 ml de ácido clorhídrico en 750 ml de agua a este sólido
se produce la descarboxilación y la generación de 5-bromoindan-
30 dan-1,3-diona en forma de placas rojas, p.f. 152-153°C (ace-



409669

1 tona). (Encontrado: C, 48,04; H, 2,17; Br, 35,63; $C_9H_5BrO_2$ requiere: C, 48,05; H, 2,24; Br, 35,52 %).

(b) 5-Bromo-2-nitroindan-1,3-diona

5 Por nitración en la forma descrita en el Ejemplo 1 (b) se convierte la 5-bromoindan-1,3-diona en su derivado 2-nitro, p.f. 127-129°C (agua/ácido clorhídrico). (Encontrado: C, 40,03; H, 1,55; N, 5,11; Br, 29,32; $C_9H_4BrNO_4$ requiere: C, 40,01; H, 1,49; N, 5,18; Br, 29,58 %).

EJEMPLO 8

10 (a) 4-Bromoindan-1,3-diona

15 Una modificación del procedimiento utilizado en el Ejemplo 7 (a) en el que el acetoacetato de etilo es sustituido por acetoacetato de terc-butilo da la 4-bromoindan-1,3-diona a partir del anhídrido, que se descompone por encima de 120°C.

(b) 4-Bromo-2-nitroindan-1,3-diona

20 Esta se prepara como el isómero 5-bromo, p.f. 127-128°C (agua/ácido clorhídrico). (Encontrado: C, 40,16; H, 1,60; N, 5,36; Br, 28,65; $C_9H_4BrNO_4$ requiere: C, 40,01; H, 1,49; N, 5,18; Br, 29,58%).

EJEMPLO 9

(a) 4-Fluorindan-1,3-diona

25 Utilizando el procedimiento indicado en el Ejemplo 8 (a) se obtiene 4-fluorindan-1,3-diona, p.f. 117-118°C (benzeno) a partir de anhídrido 4-fluorftálico. (Encontrado: C, 65,87; H, 3,15; $C_9H_5FO_2$ requiere: C, 65,86; H, 3,07 %).

(b) 4-Fluor-2-nitroindan-1,3-diona

30 El compuesto del título se forma por nitración de 4-fluorindan-1,3-diona a 10°C, p.f. 124°C (agua/ácido clorhídrico). (Encontrado: C, 47,75; H, 2,68; N, 6,19; $C_9H_4FNO_4 \cdot H_2O$



1975

409669

1 requiere: C, 47,59; H, 2,66; N, 6,17 %).

EJEMPLO 10

(a) 4,5,6,7-Tetracloroindan-1,3-diona

5 El anhídrido tetraclorofáltico se convierte en la indan
diona por el método descrito en el Ejemplo 8 (a), descomponiéndose al calentar. (Encontrado: C, 39,01; H, 0,75; Cl, 50,15; $C_9H_2Cl_4O_2$ requiere: C, 38,07; H, 0,71; Cl, 49,60 %).

(b) 2-Nitro-4,5,6,7-tetracloroindan-1,3-diona

10 Por nitración de la 4,5,6,7-tetracloroindan-1,3-diona
a 10°C se obtiene el derivado 2-nitro, p.f. 184-185°C (agua/ácido clorhídrico). (Encontrado: C, 27,89; H, 1,40; N, 3,41; $C_9H_2Cl_4NO_4 \cdot 3H_2O$ requiere: C, 28,22; H, 1,84; N, 3,66 %).

EJEMPLO 11

(a) 3,6-Dihidro-4,5-dimetilftalato de dimetilo

15 Se calientan a 140°C en un autoclave 30 g (0,366 moles)
de 2,3-dimetilbutadieno y 47,69 g (0,366 moles) de acetileno
dicarboxilato de dimetilo y se mantiene a esta temperatura
durante 4 horas. Después de enfriar, se añade éter y se filtra
20 la solución. Por evaporación del filtrado se obtiene
el compuesto del título que se recristaliza de metanol/éter
de petróleo (40-60), p.f. 71-72°C (Encontrado: C, 64,41; H,
7,16; $C_{12}H_{16}O_4$ requiere: C, 64,27; H, 7,19 %).

(b) 4,5-Dimetilftalato de dimetilo

25 A 50 g del compuesto dihidroaromático anterior se añaden
2,5 g de paladio al 10 % en carbón y la mezcla se airea
a 220-225°C durante 3 horas. Después de enfriar se añade
éter y se filtra la mezcla. Por evaporación y destilación
se obtiene 4,5-dimetilftalato de dimetilo, p.f. 53-54°C
30 (metanol/éter de petróleo (40-60)). (Encontrado: C, 64,87;
H, 6,36; $C_{12}H_{14}O_4$ requiere: C, 64,85; H, 6,35 %).

409669



MAY 19/53

1 (c) 5,6-Dimetilindan-1,3-diona

Se añaden 14,6 g (0,066 moles) de 4,5-dimetilftalato de dimetilo en 20 ml de acetato de etilo a 4,63 g de una dispersión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral (0,096 moles de NaH) y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas en un baño de vapor. Después de enfriar, el sólido amarillo se filtra y lava con un poco de acetato de etilo frío. Por tratamiento con una solución caliente (80°C) de 20 ml de ácido clorhídrico concentrado en 200 ml de agua durante 7 minutos se obtiene el compuesto del título, p.f. 159°C (benceno). (Encontrado: C, 75,77; H, 5,79; C₉H₁₀O requiere: C, 75,84; H, 5,79 %).

10 (d) 5,6-Dimetil-2-nitroindan-1,3-diona

Se agitan a 10°C, 0,52 g (0,003 moles) de 5,6-dimetilindan-1,3-diona suspendidos en 5 ml de éter anhidro, durante la adición gota a gota de 1,0 ml de ácido nítrico fumante. Una vez completada la adición, la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora y el sólido amarillo precipitado se filtra, p.f. 111-113°C (agua/ácido clorhídrico). (Encontrado: C, 60,11; H, 4,10; N, 6,14; C₁₁H₉NO₄ requiere: C, 60,28; H, 4,14; N, 6,39 %).

EJEMPLO 12

15 (a) 4-Isopropiloxi-indan-1,3-diona

Se añaden con precaución 41,93 g (0,166 moles) de 3-isopropiloxiftalato de dimetilo en 55 ml de acetato de etilo sobre 11,0 g de una dispersión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral (0,228 moles de NaH) y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas en un baño de vapor. Se separa un sólido amarillo que, después de enfriar, se filtra y lava con un poco de acetato de etilo. Por adición de

409669

- 17 -



MAY. 1916

1 este sólido a ácido clorhídrico 1 N a 80°C se produce la
descarboxilación inmediata que es completa en 10,15 minutos.

Después de enfriar y filtrar, la recristalización
de benceno/petróleo (40-60°) proporciona el producto del
5 título, p.f. 69-70°C. (Encontrado: C, 70,88; H, 5,93;
C₁₂H₁₂O₂ requiere: C, 70,58; H, 5,92 %).

(b) 4-Isopropiloxi-2-nitroindan-1,3-diona

Se tratan gota a gota y agitando 0,16 g (0,003 mo-
les) de 4-isopropiloxi-indan-1,3-diona suspendidos en 5 ml
10 de éter seco con 1,0 ml de ácido nítrico fumante a 10°C.
La solución oscura resultante se trata con ácido clorhídri-
co 5 N y se evapora hasta dar un producto amarillo crista-
lino; p.f. 80-81°C (agua/ácido clorhídrico). (Encontrado:
C, 57,94; H, 4,43; N, 5,46; C₁₂H₁₁NO₅ requiere: C, 57,83;
15 H, 4,45; N, 5,62 %).

EJEMPLO 13

(a) 4,6-Dimetilindan-1,3-diona

Se tratan 15,1 g (0,068 moles) de 3,5-dimetilfta-
lato de dimetilo en 22 ml de acetato de etilo con 4,80 g
20 de una dispersión al 50 % de hidruro sódico en aceite mine-
ral (0,10 moles de NaH) y la mezcla se calienta a reflujo
durante 4 horas a 100°C. Después de filtrar, la sal sódica
amarilla resultante se trata durante 7 minutos a 70-80°C
con 11,0 ml de ácido clorhídrico en 110 ml de agua y la dion-
25 na producida se filtra y recristaliza, p.f. 137-138°C (ben-
ceno). (Encontrado: C, 75,73; H, 5,67; C₁₁H₁₀O₂ requiere:
C, 75,84; H, 5,79 %).

(b) 4,6-Dimetil-2-nitroindan-1,3-diona

Una suspensión de 0,52 g (0,003 moles) de 4,6-di-
30 metilindan-1,3-diona en 5 ml de éter anhidro es nitrada al

409669

- 18 -



MAY 1975

1 producto del título en la forma descrita en el Ejemplo 12,
p.f. 111-112°C (agua/ácido clorhídrico). (Encontrado: C,
60,12; H, 4,16; N, 6,14; $C_{11}H_9NO_4$ requiere: C, 60,28; H,
4,14; N, 6,39 %).

5

EJEMPLO 14

(a) Benzo(e)indan-1,3-diona

A 4,55 g de una dispersión al 50 % de hidruro sódico
en aceite mineral se añade una solución de 18,5 g de naf-
talen-1,3-dicarboxilato de dietilo en 22 ml de acetato de
10 etilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 3½ horas en
un baño de vapor. Después de enfriar, el sólido naranja pre-
cipitado se filtra y descarboxila con 35 ml de ácido clorhí-
drico en 350 ml de agua a 70°C durante 7 minutos, para dar
benzo(e)indan-1,3-diona, p.f. 178°C (desc.) (benceno). (En-
15 contrado: C, 79,21; H, 4,22; $C_{13}H_8O_2$ requiere: C, 79,58; H,
4,11 %).

(b) 2-Nitrobenzo(e)indan-1,3-diona

Por nitración de la benzo(e)indan-1,3-diona en la
forma descrita en el Ejemplo 12 se obtiene el derivado 2-ni-
20 tro como sólido cristalino naranja, p.f. 134,5-135,5°C (agua/
ácido clorhídrico). (Encontrado: C, 64,76; H, 2,91; N, 5,59;
 $C_{13}H_7NO_4$ requiere: C, 64,74; H, 2,93; N, 5,81 %).

EJEMPLO 15

(a) Acido 3,6-dimetilftalalil-acético

25 Se tratan 15,3 g (0,087 moles) de anhídrido 3,6-di-
metilftálico (p.f. 144-145°C) con 13,3 g de acetato potási-
co recién fundido y 27 ml de anhídrido acético y se calienta
a 100°C durante una hora. Después la mezcla se calienta a
150-155°C, a cuya temperatura se mantiene durante 4 horas.
30 Después de enfriar, se añaden 80 ml de agua y el sólido par-

409669

- 19 -



1 do se filtra y se lava bien con agua y metanol frío. Después
de extraer el residuo con solución de bicarbonato sódico al
5 %, seguido de acidulación del extracto, se aisla el com-
puesto del título como sólido amarillo, p.f. 264-265°C (dio-
5 xano). (Encontrado: C, 66,04; H, 4,69; $C_{12}H_{10}O_4$ requiere:
C, 66,05; H, 4,62 %).

(b) 4,7-Dimetilindan-1,3-diona

A una solución de 7,5 g de ácido 3,6-dimetilftale-
lil-acético en 200 ml de metanol se agrega con intensa agita-
10 ción metóxido sódico (procedente de 8,05 g de sodio en 80 ml
de metanol) y el gel se deja en reposo durante 2 horas. Des-
pués la suspensión roja se calienta a reflujo durante 5 horas
en un baño de vapor, se enfría y filtra. Por adición del só-
lido sobre 120 ml de ácido clorhídrico 5 N caliente (80°C)
15 se produce la descarboxilación inmediata con generación de
la diona. Después de enfriar, la indandiona se filtra, seca
y recristaliza, p.f. 187-188°C (benceno). (Encontrado: C,
75,48; H, 5,88; $C_{11}H_{10}O_2$ requiere: C, 75,84; H, 5,79 %).

(c) 4,7-Dimetil-2-nitroindan-1,3-diona

20 Empleando 1,0 ml de ácido nítrico fumante y en la
forma descrita en el Ejemplo 12, se nitran 0,52 g (0,003 mo-
les) de 4,7-dimetilindan-1,3-diona en 5 ml de éter seco pa-
ra dar 4,7-dimetil-2-nitroindan-1,3-diona, p.f. 108-110°C
(agua/ácido clorhídrico). (Encontrado: C, 60,07; H, 4,20;
25 N, 6,29; $C_{11}H_9NO_4$ requiere: C, 60,28; H, 4,14; N, 6,39 %).

EJEMPLO 16

(a) 3-Etilftalato de dimetilo

30 Se añaden 26,0 g (0,183 moles) de acetilendicarbony-
lato de dimetilo a una solución de 15,0 g (0,183 moles) de
1,3-hexadieno en 100 ml de benceno seco y la mezcla se agita

409669



10 MAY 1975

1 en un autoclave a 65°C durante 24 horas. Por evaporación y
destilación se obtiene el aducto dihidroaromático como aceite
incolore, p.e. 80-100°C a 0,3 mm Hg. Por aireación de este
producto a 220-225°C, en presencia de paladio al 10 % en
5 carbón a lo largo de 3 horas, después de separación en ban-
da helicoidal, se obtiene el compuesto del título como acei-
te incolore, p.e. 126°C/1,2 mm Hg. (Encontrado: C, 64,46; H,
6,46; $C_{12}H_{14}O_4$ requiere: C, 64,85; H, 6,35 %).

(b) 4-Etilindan-1,3-diona

10 Una solución de 7,38 g (0,033 moles) de 3-etilfta-
lato de dimetilo en 10 ml de acetato de etilo se agrega a
2,32 g de una dispersión al 50 % de hidruro sódico en aceite
mineral y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas en
un baño de vapor. Después de enfriar, la sal sódica amarilla
15 se filtra, se lava bien con éter seco y se seca. Por trata-
miento con una solución caliente (80°C) de 10 ml de ácido
clorhídrico en 100 ml de agua a lo largo de 10 minutos se
obtiene la diona requerida, p.f. 148°C (benceno). (Encontra-
do: C, 76,65; H, 5,45; $C_{11}H_{10}O_2$ requiere: C, 75,85; H, 5,80 %).

20 (c) 4-Etil-2-nitroindan-1,3-diona

Una suspensión de 0,52 g (0,003 moles) de 4-etilin-
dan-1,3-diona en 5 ml de éter seco se trata gota a gota a
10°C con 1,0 ml de ácido nítrico fumante y el producto preci-
pitado se filtra al cabo de 40 minutos a la temperatura am-
25 biente, p.f. 98-100°C (agua/ácido clorhídrico). (Encontrado:
C, 59,98; H, 4,18; N, 6,34; $C_{11}H_9NO_4$ requiere: C, 60,28; H,
4,14; N, 6,39 %).

EJEMPLO 17

(a) 4-Metoxi-6-metilindan-1,3-diona

30 Se añaden 14,8 g (0,062 moles) de 3-metoxi-5-metil-



MAY 1953

409669

1 ftalato de dimetilo en 20 ml de acetato de etilo a 4,1 g de
una dispersión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral
(0,085 moles de NaH) y la mezcla se calienta a reflujo du-
5 rante 4 horas a 100°C. Por adición de éter y acetato de eti-
lo al aceite enfriado residual se obtiene un sólido amari-
llo que se filtra. Por tratamiento de este sólido con 30 ml
de ácido clorhídrico 5 N a 70°C durante 7 minutos, se obtie-
ne el producto del título, p.f. 172-173°C (benceno). (Encon-
trado: C, 69,45; H, 5,43; $C_{11}H_{10}O_3$ requiere: C, 69,46; H,
10 5,30 %).

(b) 4-Metoxi-6-metil-2-nitroindan-1,3-diona

Una suspensión de 4-metoxi-6-metilindan-1,3-diona
en éter seco se nitra como en el Ejemplo 16 (c) para dar
el derivado 2-nitro, p.f. 156-157°C (agua/ácido clorhídrico).
15 (Encontrado: C, 56,00; H, 3,85; N, 5,90; $C_{11}H_9NO_5$ requiere:
C, 56,16; H, 3,86; N, 5,96 %).

EJEMPLO 18

(a) 6-Etil-4-metoxi-indan-1,3-diona

Por condensación de Claisen de 5-etil-3-metoxifita-
20 lato de dimetilo (p.f. 89°C) en la forma descrita en el
Ejemplo 16 (b) se obtiene el producto del título, p.f. 112-
113°C (benceno/éter de petróleo (40-60°)). (Encontrado: C,
70,60; H, 5,97; $C_{12}H_{12}O_3$ requiere: C, 70,57; H, 5,92 %).

(b) 6-Etil-4-metoxi-2-nitroindan-1,3-diona

25 Por nitración de una suspensión de 6-etil-4-metoxi-
indan-1,3-diona en éter seco en la forma descrita en el
Ejemplo 16 (c), se obtiene el derivado 2-nitro, p.f. 116°C
(agua/ácido clorhídrico). (Encontrado: C, 57,85; H, 4,47;
N, 5,77; $C_{12}H_{11}NO_5$ requiere: C, 57,83; H, 4,45; N, 5,62 %).



409669

EJEMPLO 19

(a) 5-Fenilindan-1,3-diona

Una solución de 4-fenilftalato de dimetilo (p.e. 170-180°C/0,1 mm) en acetato de etilo es ciclada a la indan-
diona en la forma descrita en el Ejemplo 16 (b), p.f. 116°C
(benceno/éter de petróleo (40-60°C)). (Encontrado: C, 80,96;
H, 4,70; C₁₅H₁₀O₂ requiere: C, 81,07; H, 4,54 %).

(b) 2-Nitro-5-fenilindan-1,3-diona

Por nitración de 5-fenilindan-1,3-diona con ácido
nitríco fumante en la forma descrita en el Ejemplo 16 (c)
se obtiene 2-nitro-5-fenilindan-1,3-diona, p.f. 119°C (agua/
ácido clorhídrico). (Encontrado: C, 65,54; H, 3,39; N, 4,93;
C₁₅H₉NO₄ · 1/2 H₂O requiere: C, 65,21; H, 3,65; N, 5,07 %).

EJEMPLO 20

(a) 4-Isobutiloxi-indan-1,3-diona

Una solución de 26,6 g (0,1 moles) de 3-isobutil-
oxiftalato de dimetilo (p.e. 140-144°C/0,1 mm Hg) en 34 ml
de acetato de etilo se trata con 6,64 g (0,137 moles) de
una dispersión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral
y la solución parda se calienta a reflujo durante 4 horas
en un baño de vapor. El sólido amarillo brillante que se
separa se filtra y limpia por trituración con una mezcla
3:1 de etanol/éter. Por descarboxilación con 45 ml de áci-
do clorhídrico 5 N a 70°C durante 10 minutos, se obtiene
la diona del título, p.f. 65°C (benceno/éter de petróleo
(40-60°C)). (Encontrado: C, 71,63; H, 6,52; C₁₃H₁₄O₄ requie-
re: C, 71,54; H, 6,47 %).

(b) 4-Isobutiloxi-2-nitroindan-1,3-diona

Se tratan gota a gota 0,654 g (0,003 moles) de 4-
isobutiloxi-indan-1,3-diona suspendidos en 5 ml de éter se-



409669

1 co con 1,0 ml de ácido nítrico fumante a 10°C y la solución
rojo oscuro transparente se agita a la temperatura ambiente
durante 1 hora. Por evaporación en presencia de ácido clor-
hídrico 5 N se obtiene el derivado 2-nitro en forma de sólido
5 do amarillo, p.f. 75-77°C (agua/ácido clorhídrico). (Encon-
trado: C, 58,92; H, 5,00; N, 5,48; $C_{13}H_{13}NO_5$ requiere: C,
59,31; H, 4,98; N, 5,32 %).

EJEMPLO 21

(a) 4-n-Butiloxi-indan-1,3-diona

10 Por condensación de Claisen del 3-n-butiloxiftalato
de dimetilo (p.f. 48°C) con acetato de etilo en la for-
ma descrita en el Ejemplo 16 (b) se obtiene el compuesto
del título, p.f. 66°C (benceno/éter de petróleo (40-60°)).
15 (Encontrado: C, 71,41; H, 6,54; $C_{13}H_{14}O_4$ requiere: C, 71,54;
H, 6,47 %).

(b) 4-n-Butiloxi-2-nitroindan-1,3-diona

Por nitración de 4-n-butiloxi-indan-1,3-diona en
la forma descrita en el Ejemplo 20 (b) se obtiene el deri-
vado 2-nitro, p.f. 85°C (agua/ácido clorhídrico). (Encontra-
20 do: C, 59,07; H, 5,13; N, 5,13; $C_{13}H_{13}NO_5$ requiere: C, 59,31;
H, 4,98; N, 5,32 %).

EJEMPLO 22

(a) 4-n-Propiloxi-indan-1,3-diona

25 Por condensación de Claisen de 3-n-propiloxiftalato
de dimetilo con acetato de etilo en la forma descrita en
el Ejemplo 20 (a), se obtiene 4-n-propiloxi-indan-1,3-diona,
p.f. 94-95°C (benceno). (Encontrado: C, 70,69; H, 6,05;
 $C_{12}H_{12}O_3$ requiere: C, 70,58; H, 5,92 %).

(b) 2-Nitro-4-n-propiloxi-indan-1,3-diona

30 Por nitración de 4-n-propiloxi-indan-1,3-diona en



MAY. 1915

409669

1 la forma descrita en el Ejemplo 16 (c) se obtiene el deriva
do 2-nitro, p.f. 114-115°C (agua/ácido clorhídrico). (Encon-
trado: C, 57,57; H, 4,43; N, 5,48; $C_{12}H_{11}NO_5$ requiere: C,
57,83; H, 4,45; N, 5,62 %).

5

EJEMPLO 23

(a) 4-Fenilindan-1,3-diona

Se añaden 15,0 g (0,055 moles) de 3-fenilftalato
de dimetilo en 20 ml de acetato de etilo a 3,67 g de una
dispersión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral y
10 la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas en un baño
de vapor. Por separación del sólido amarillo brillante se-
guido de descarboxilación con una solución caliente (80°C)
de 25 ml de ácido clorhídrico en 250 ml de agua durante 7
minutos, se obtiene el producto del título, p.f. 125-128°C
15 (benceno). (Encontrado: C, 80,94; H, 4,69; $C_{15}H_{10}O_2$ requie-
re: C, 81,07; H, 4,54 %).

15

(b) 2-Nitro-4-fenilindan-1,3-diona

Por nitración de 4-fenilindan-1,3-diona en la for-
ma descrita en el Ejemplo 16 (c), se obtiene el derivado 2-
20 nitro, p.f. 119°C (agua/ácido clorhídrico). (Encontrado: C,
67,04; H, 3,37; N, 4,96; $C_{15}H_9NO_4$ requiere: C, 67,42; H,
3,39; N, 5,24 %).

20

EJEMPLO 24

Resultados biológicos

25

Todas las 2-nitroindan-1,3-dionas preparadas en los
ejemplos anteriores fueron sometidas a ensayos biológicos.
El sistema de ensayo fué el de anafilaxis cutánea pasiva en
ratas (ACP) descrito más adelante en (ii).

30

(i) Un suero conteniendo anticuerpos homocitotrópi-

409669

- 25 -



1968

1 cos termolábiles fué cultivado en ratas por un método similar al utilizado por Mota (I. Mota, Immunology 1964, 7, 681).

Unas ratas macho de la variedad Wistar, de 250-300g, fueron inyectadas intraperitonealmente con 0,5 ml de vacuna
5 Bordatella pertussis (conteniendo 4×10^{10} organismos muertos por mililitro) y subcutáneamente con 0,5 ml de una emulsión de 100 mg de ovalbúmina en 2 ml de solución salina y 3 ml de coadyuvante de Freund incompleto. Las ratas se sangraron por punción cardíaca al decimoctavo día, se reunió
10 la sangre obtenida y separó y el suero se mantuvo a -20°C , deshelándolo solamente una vez antes de su uso.

(ii) El ensayo A.C.P. fué similar al descrito por Ovary y Bier (A. Ovary y O.E. Bier, Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1952, 81, 584) y Goose y Blair (J. Goose y A.M.J. Blair, Immunology 1969, 16, 769).

15 En puntos distintos de la superficie dorsal afeitada de unas ratas Wistar de 250-350.g se inyectaron 0,1 ml de cada una de las 6 diluciones seriadas al doble del suero en solución salina al 0,9 %. Setenta y dos horas más tarde los
20 animales se atacaron por inyección intravenosa de 0,3 ml de ovalbúmina al 1 % mezclada con 0,1 ml de una solución al 5 % del colorante azul cielo pontamine, ambos en solución salina isotónica regulada con regulador Sorenson a pH 7,2 (P.B.S).
25 Las ratas fueron sacrificadas al cabo de 20 minutos y se midió el diámetro de los cardenales azules en los puntos de inyección del anticuerpo. La dilución inicial del suero fué ajustada de forma que no se produjera ninguna respuesta, después del ataque, en el punto de inyección de la dilución más
30 alta y una respuesta máxima a la dilución más baja. Típica-

409669

-26 -



1 mente, se utilizaron 6 diluciones seriadas el doble del suero desde 1/4 hasta 1/128.

5 En los compuestos se determinó su capacidad para reducir el diámetro de los cardenales en los puntos de inyección de las diluciones de anticuerpo que sobre todos los controles tenían una respuesta inferior a la máxima. Cada una de las cantidades de los compuestos fueron administradas a las ratas a un grupo de ensayo de 6 animales, en momentos establecidos antes del ataque intravenoso con ovalbúmina.

10 Los diámetros de los cardenales azules que se desarrollaron en este grupo de ensayo de animales fueron comparados con los de un grupo de control de 6 animales, tratados en la misma forma que el grupo experimental pero que no habían recibido el compuesto de ensayo.

15
$$\% \text{ de inhibición de A.C.P.} = 100 (1 - a/b)$$

a = media de la suma de los diámetros de los cardenales producidos en el grupo experimental de animales en los puntos de anticuerpo donde todo el grupo de control de animales dió una respuesta inferior a la máxima.

20 b = media de la suma de los diámetros de los cardenales producidos en el grupo de control de animales en los puntos de anticuerpo en los que todos los animales del grupo dieron una respuesta inferior a la máxima.

25 El método preferido de administración fué una solución del compuesto de ensayo disuelto en solución reguladora a pH 7,2 y neutraliza con bicarbonato sódico. Para los compuestos cuyas sales sódicas son insolubles, las sales se aislaron por reacción del compuesto nitro libre con hidróxido sódico 2,5 N y la sal sódica filtrada se lavó con agua para eliminar el álcali. Las sales secas se administraron des-

30

409669

-27-



1 pués como suspensión en metilcelulosa al 1 %.

TABLA I

	Compuesto de ensayo	Forma en que es administrado	Dosis (mg/kg)	Tiempo entre la medicación y el ataque (min.)	% de inhibición de la respuesta ACP
5	5-bromo-2-nitroindan-1,3-diona	Solución de sal sódica	25	0	46
			25	60	87
			100	0	30
			100	60	64
10	5-metil-2-nitroindan-1,3-diona	Solución de sal sódica	25	0	66
			25	30	44
			100	0	100
			100	30	47
15	4-metil-2-nitroindan-1,3-diona	Suspensión de sal sódica en metilcelulosa al 1%	25	0	2
			25	60	33
			100	0	6
			100	60	57
20	4-metoxi-2-nitroindan-1,3-diona	Suspensión de sal sódica en metilcelulosa al 1%	25	0	-2
			25	60	25
			100	0	18
			100	60	36
	2-nitrobenzo[F]indan-1,3-diona	Suspensión de sal sódica en metilcelulosa al 1%	25	0	100
			25	60	37
			100	0	100
			100	60	72
25	4-bromo-2-nitroindan-1,3-diona	Suspensión de sal sódica en metilcelulosa al 1%	25	0	8
			25	60	24
			100	0	-4
			100	60	70
30	4,5,6,7-tetracloro-2-nitroindan-1,3-diona	Solución de sal sódica	25	0	-13
			25	60	9
			100	0	-3
			100	60	7

409669



1975

1	Compuesto de ensayo	Forma en que es administrado	Dosis (mg/kg)	Tiempo entre la medicación y el ataque (min.)	% de inhibición de la respuesta ACP		
	4-etoxi-2-nitroindan-1,3-diona	Solución de sal sódica	25	0	13		
			25	30	68		
			100	0	76		
5			100	30	55		
			4-flúor-2-nitroindan-1,3-diona	Solución de sal sódica	25	0	48
					25	30	8
			100	0	86		
10			100	30	30		
			4-metoxi-7-metil-2-nitroindan-1,3-diona	Solución de sal sódica	25	0	34
					25	30	62
			100	0	36		
			100	30	44		
15	5,6-dimetil-2-nitroindan-1,3-diona	Suspensión de sal sódica en metilcelulosa al 1%	25	0	92		
			25	60	48		
			100	0	73		
			100	60	54		
20	4-isopropiloxi-2-nitroindan-1,3-diona	Suspensión de sal sódica en metilcelulosa al 1%	25	0	23		
			25	30	36		
			100	0	49		
			100	30	51		
25	4,6-dimetil-2-nitroindan-1,3-diona	Solución de sal sódica	25	0	58		
			25	30	27		
			100	0	69		
			100	0	35		
30	4,7-dimetil-2-nitroindan-1,3-diona	Suspensión de sal sódica en metilcelulosa al 1%	25	0	35		
			25	60	16		
			100	0	46		
			100	60	8		

409669



	Compuesto de ensayo	Forma en que es administrado	Dosis (mg/kg)	Tiempo entre la medición y el ataque (min.)	% de inhibición de la respuesta ACP
1	2-nitrobenzo(e)indan-1,3-diona	Suspensión de sal sódica en metilcelulosa al 1 %	25	0	16
			25	60	50
5			100	0	13
			100	60	47
	4-etil-2-nitroindan-1,3-diona	Suspensión de sal sódica en metilcelulosa al 1 %	25	0	-5
			25	60	23
			100	0	1
10			100	60	25
	4-metoxi-6-metil-2-nitroindan-1,3-diona	Solución de sal sódica	25	0	34
			25	30	31
			100	0	80
15			100	30	24
	6-etil-4-metoxi-2-nitroindan-1,3-diona	Solución de sal sódica	25	0	66
			25	30	37
			100	0	91
			100	30	32
20	2-nitro-5-fenilindan-1,3-diona	Suspensión de sal sódica en metilcelulosa al 1 %	25	0	58
			25	60	56
			100	0	82
			100	60	36
25	4-isobutiloxi-2-nitroindan-1,3-diona	Solución de sal sódica	25	0	61
			25	30	28
			100	0	78
			100	30	41
30	4-n-butiloxi-2-nitroindan-1,3-diona	Solución de sal sódica	25	0	29
			25	60	43
			100	0	63
			100	60	50

409669

- 30 -



1	Compuesto de ensayo	Forma en que es administrado	Dosis (mg/kg)	Tiempo entre la medicación y el ataque (min.)	% de inhibición de la respuesta ACP
	2-nitro-4-metilindan-1,3-diona	Solución de sal sódica	25	0	12
			25	60	22
			100	0	8
5			100	60	24

EJEMPLO 25

(a) 4,5-Ciclohexanoindan-1,3-diona

10 La condensación de Claisen de 11,6 g (0,0465 moles) de tetralin-5,6-dicarboxilato de dimetilo con 15 ml de acetato de etilo, como se describe en el Ejemplo 1 (b), da 4,5-ciclohexanoindan-1,3-diona como compuesto cristalino amarillo, p.f. 97-99°C (benceno). (Encontrado: C, 77,80; H, 5,74; $C_{13}H_{12}O_2$ requiere: C, 77,98; H, 6,04).

15 (b) 4,5-Ciclohexano-2-nitroindan-1,3-diona

20 A una suspensión agitada de 1,0 g (0,005 moles) de 4,5-ciclohexanoindan-1,3-diona en 8,0 ml de éter anhidro a -20°C se añaden gota a gota 1,0 ml de ácido nítrico fumante. Después de agitar a 0-5°C durante una hora y luego a la temperatura ambiente durante una hora más, se añaden 20 ml de agua, se separa el éter a vacío y se filtra la solución. Por adición de ácido clorhídrico concentrado al filtrado amarillo transparente se obtiene el compuesto del título al enfriar, p.f. 108-109°C (agua/ácido clorhídrico).
25 (Encontrado: C, 63,67; H, 4,48; N, 5,43; $C_{13}H_{11}NO_4$ requiere: C, 63,67; H, 4,52; N, 5,71 %).

EJEMPLO 26

(a) 4,5-Ciclopentanoindan-1,3-diona

30 Por condensación de 12,42 g (0,053 moles) de indan-4,5-dicarboxilato de dimetilo con acetato de etilo como

409669

- 31 -



1 en el Ejemplo 1 (b), se obtiene la diona como sólido amari-
llo, p.f. 159-162°C (desc.) (benceno/éter de petróleo (40-
60°)). (Encontrado: C, 77,55; H, 5,65; $C_{12}H_{10}O_2$ requiere:
C, 77,40; H, 5,41 %).

5 (b) 4,5-Ciclopentano-2-nitroindan-1,3-diona

Se añaden gota a gota 1,0 ml de ácido nítrico fu-
mante a una suspensión agitada de 0,95 g (0,005 moles) de
4,5-ciclopentanoindan-1,3-diona en 8,0 ml de éter seco a
5-10°C y la mezcla se agita a esta temperatura durante 45
10 minutos. Agitando de nuevo a la temperatura ambiente duran-
te una hora, seguido de adición de 20 ml de agua, evapora-
ción del éter y filtración, se obtiene un filtrado amarillo
transparente. Por adición de un volumen igual de ácido clor-
hídrico concentrado a este último, se obtiene el derivado
15 2-nitro en forma de sólido amarillo cristalino, p.f. 128-
130°C (agua/ácido clorhídrico). (Encontrado: C, 59,96; H,
3,96; N, 5,89; $C_{12}H_9NO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ requiere: C, 60,80; H, 4,20;
N, 5,83 %).

20 EJEMPLO 27

(a) 5-Metoxi-6-metilindan-1,3-diona

Una solución de 14,21 g (0,06 moles) de 4-metoxi-
5-metilftalato de dimetilo (p.f. 66-68°C) en 20 ml de aceta-
to de etilo se agrega a 3,95 g de una dispersión al 50 % de
25 hidruro sódico en aceite mineral (0,082 moles de NaH) y la
mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas. La sal sódica
pardo anaranjada que se separa se descompone con una mezcla
1:1 de etanol y éter, se filtra y seca a vacío. Por adición
del sólido seco sobre 15 ml de ácido clorhídrico 5 N calien-
30 te (80°C), seguido de agitación a 70°C durante 7 minutos,

409669

- 32 -



MAY 1919

se obtiene la diona del título en forma de sólido amarillo, p.f. 215-216°C (benceno). (Encontrado: C, 69,11; H, 5,50; $C_{11}H_{10}O_3$ requiere: C, 69,46; H, 5,30).

(b) 5-Metoxi-6-metil-2-nitroindan-1,3-diona

Por nitración de 5-metoxi-6-metilindan-1,3-diona en la forma indicada en el Ejemplo 1 (b), se obtiene el derivado 2-nitro como sólido inicialmente amarillo que se vuelve naranja por deshidratación, p.f. 110°C. (Encontrado: C, 56,59; H, 3,83; N, 6,03; $C_{11}H_9NO_5$ requiere: C, 56,17; H, 3,86; N, 5,96 %).

Datos biológicos para los compuestos no incluidos en la Ta-

bla I

Compuesto de ensayo	Forma en que es administrado	Dosis (mg/kg)	Tiempo entre la medicación y el ataque (min.)	% de inhibición de la respuesta ACP
4-n-propiloxi-2-nitroindan-1,3-diona	Solución de sal sódica	25	0	77
		25	30	37
		100	0	30
		100	30	37
4,5-ciclohexano-2-nitroindan-1,3-diona	Suspensión de sal sódica en metilcelulosa al 1 %	34	0	7
		34	60	32
4,5-ciclopentano-2-nitroindan-1,3-diona	Suspensión de sal sódica en metilcelulosa al 1 %	25	0	5
		25	60	34
		100	0	26
		100	60	28

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

REIVINDICACIONES

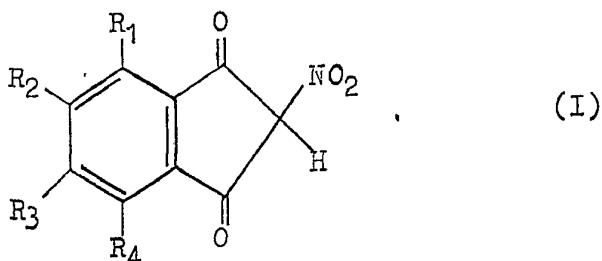
1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 2-nitroindan-1,3-diona.

409669

- 33 -



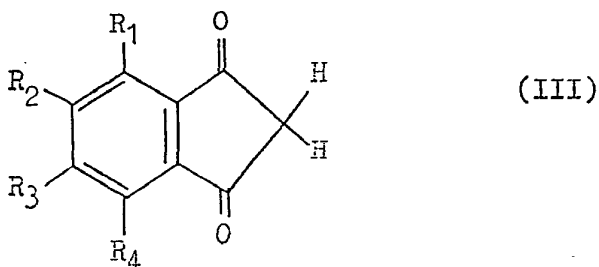
1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo compues
to o sal poseen propiedades antialérgicas de fórmula:



10 donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno de ellos hidrógeno o al-
quilo, alcoxi, arilo, aralquilo, un grupo heterocíclico o
halógeno y dos grupos adyacentes cualesquiera R_1 y R_2 , R_2
y R_3 o R_3 y R_4 pueden estar unidos formando un sistema de
anillo carbocíclico o heterocíclico, a excepción de los si-
guientes compuestos y sus sales:

- 15 2-nitroindan-1,3-diona
4,5-dimetoxi-2-nitroindan-1,3-diona
5-metoxi-2-nitroindan-1,3-diona
4-cloro-2-nitroindan-1,3-diona
5-cloro-2-nitroindan-1,3-diona
20 4-bromo-2-nitroindan-1,3-diona
5-bromo-2-nitroindan-1,3-diona
4-metil-2-nitroindan-1,3-diona
5-yodo-2-nitroindan-1,3-diona

25 cuyo procedimiento comprende la nitración de la indan-1,3-
diona inicial de fórmula (III):





409669

1 donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son los definidos anteriormente y, si se desea, reacción de la 2-nitroindan-1,3-diona resultante con una base para producir una sal farmacéuticamente aceptable de la 2-nitroindan-1,3-diona.

5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la nitración se lleva a cabo utilizando ácido nítrico fumante a una temperatura comprendida entre -20°C y $+20^{\circ}\text{C}$.

10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la nitración se lleva a cabo utilizando ácido nítrico fumante a una temperatura de unos $+10^{\circ}\text{C}$.

15 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 5,6-dimetil-2-nitroindan-1,3-diona y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado por nitrar la 5,6-dimetilindan-1,3-diona y opcionalmente hacer reaccionar con una base el producto obtenido para producir una sal farmacéuticamente aceptable de la 5,6-dimetil-2-nitroindan-1,3-diona.

20 5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 2-NITROINDAN-1,3-DIONA.

25

30

409669

-35 -



1913

1

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

5

Madrid, 15 de diciembre de 1.972

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30