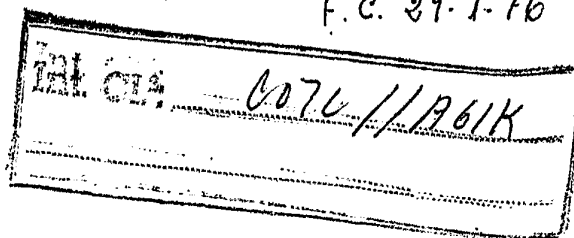


F.C. 29-1-76



No 419.505

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,
New Jersey 07065 U.S.A.

Prioridad: de las solicitudes de patente canadienses
No 153.921 del 13-10-72 y
No 178.824 del 28-8-73

Enunciado: " UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS
1-OXO-5-INDANILOXI(O TIO) ALCANOICO 2,2-DI
SUSTITUIDOS ".

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Se describen ácidos 1-oxo-5-indaniloxi(o tio)alcanoicos 2,2-disustituídos y sus sales, ésteres, anhídridos, amidas y derivados 5-tetrazolíflicos. Los productos presentan una utilidad farmacéutica doble ya que poseen actividad diurética, salurética y uricosúfrica. Los productos ácidos se preparan tratando una 5-hidroxi(o mercapto)-1-indanona 2,2-disustituída con un ácido haloalcanoico o un éster de este último y, si se emplea el éster, hidrolizándolo.

10

COMPENDIO DE LA INVENCION

15

20

25

Esta invención se refiere a una nueva clase de compuestos químicos que pueden ser descritos en general como ácidos 1-oxo-5-indaniloxi(o tio)alcanoicos 2,2-disustituídos y a sus sales, ésteres, anhídridos, amidas y derivados 5-tetrazolíflicos no tóxicos y farmacológicamente aceptables. También es un objeto de esta invención la descripción de un método para la preparación de los ácidos 1-oxo-5-indaniloxi(o tio)alcanoicos 2,2-disustituídos. Los estudios farmacológicos indican que estos productos son eficaces agentes diuréticos y saluréticos que pueden ser utilizados en el tratamiento de los estados asociados a la retención de electrolitos y humores. Estos productos también son útiles en el tratamiento de la hipertensión. Además, estos compuestos pueden mantener la concentración de ácido úrico en el organismo a los niveles de pretratamiento o incluso producir

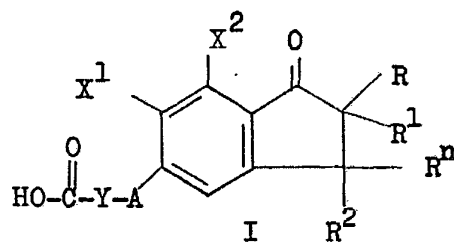
1 una reducción de la concentración de ácido úrico. Todos los
compuestos de esta invención poseen las actividades descri-
tas; sin embargo, mediante modificaciones estructurales se
observan diversos grados de actividad.

5 Cuando se administran a dosis terapéuticas, en vehí-
culos convencionales, estos productos reducen eficazmente
la cantidad de iones sodio y cloruro en el organismo, reba-
jan los excesos peligrosos de humores a niveles aceptables
y, en general, alivian los estados habitualmente asociados
10 al edema. Además, estos compuestos resuelven un importante
problema asociado a muchos de los diuréticos y saluréticos
actualmente existentes. Muchos de los diuréticos y saluré-
ticos actuales, cuando son administrados presentan tenden-
cia a inducir hiperuricemia que puede precipitar ácido úri-
15 co o urato sódico, o ambos, en el organismo y producir ca-
sos de gota entre leves y graves. Los compuestos de esta
invención constituyen una eficaz herramienta para el trata-
miento de los pacientes (humanos y animales) que requieren
un tratamiento diurético y salurético sin incurrir en el
20 riesgo de inducir gota.

Los ácidos 1-oxo-5-indaniloxi(o tio)alcanoicos
2,2-disustituídos (I) de la invención responden a la si-
guiente fórmula estructural:

25

1



5

10

15

20

25

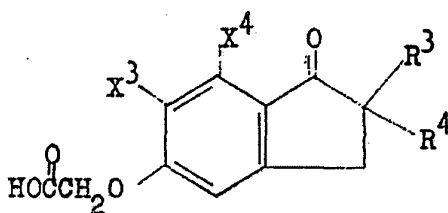
donde A es oxígeno o azufre; R es alquilo inferior conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo y similares; cicloalquilo, por ejemplo cicloalquilo conteniendo de 3 a 6 átomos de carbono en el núcleo como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares; R¹ es alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo y similares; alquencil inferior conteniendo de 3 a 5 átomos de carbono como alilo, 1-, 2- ó 3-butenilo, 1-, 2-, 3- ó 4-pentenilo y similares, haloalquencil inferior de 3 a 5 átomos de carbono, como 2-cloroalilo, 2-cloro-2-butenilo, 2-cloro-2-pentenilo y similares; alquencil inferior de 3 a 5 átomos de carbono como propargilo, 1-, 2- ó 3-butenilo, 1-, 2-, 3- ó 4-pentinilo y similares; fenilalquencil inferior donde el grupo alquencil inferior contiene de 1 a 3 átomos de carbono como bencilo, fenetilo, fenilpropilo y similares; fenilalquencil inferior como cinamilo y similares; hidroxialquencil inferior, por ejemplo hidroximetilo y similares; hidroxicicloalquencil, por ejemplo hidroxiciclopentilo o hidroxiciclohexilo; ci-

1 cloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono, por ejemplo
 ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo y similares; alcoxi-
 (inferior)alquilo inferior, oxoalquilo inferior y simila-
5 res o bien R y R¹ pueden estar unidos entre sí para formar
 junto con los átomos de carbono a los que están enlazados
 un radical cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono en el
 núcleo que puede no llevar sustituyentes o está sustitui-
 do con alquilo inferior o hidroxilo, por ejemplo ciclopropi-
 lo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,
10 metilciclopropilo, hidroxiciclopentilo y similares; R² es
 hidrógeno, halógeno, por ejemplo cloro, bromo y similares;
 alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono; arilo como fe-
 nilo o arilo sustituido donde el sustituyente es alquilo
 inferior o halógeno; Rⁿ es hidrógeno o metilo; X¹ es hi-
15 drógeno, metilo o halógeno como cloro, bromo, flúor y simi-
 lares y X² es metilo o halógeno como cloro, bromo, flúor y si-
 milares o bien X¹ y X² pueden estar unidos para formar una
 cadena de hidrocarbilenos de 3 a 4 átomos de carbono, por
 ejemplo trimetileno, tetrametileno, 1,3-butadienileno y si-
20 milares e Y es un radical alquileno o haloalquileno con
 4 átomos de carbono como máximo, que contiene de 1 a 3 áto-
 mos de carbono lineales entre el grupo oxo (o tio) y el
 grupo carboxi, por ejemplo metileno, etilideno, propilideno,
 isopropilideno, etileno, trimetileno, fluorometileno y si-
25 milares. La invención también comprende las sales, ésteres,

1 anhídridos y amidas farmacéuticamente aceptables y los de-
rivados donde el radical 5-tetrazolilo sustituye al grupo
carboxi.

5 Un aspecto preferido de esta invención son los com-
puestos de Fórmula I anterior donde A es oxígeno, Y es
-CH₂-, X¹, X², R, R¹, R² y Rⁿ son los definidos anterior-
mente y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

10 Las realizaciones más preferidas de esta invención
son los ácidos 1-oxo-5-indaniloxi-acéticos 2,2-disustituf-
dos 6,7-disustitufdos de la siguiente fórmula estructural:



15

Ia

20 donde R³ es alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono co-
mo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo o cicloalquilo de
5 ó 6 átomos de carbono en el núcleo como ciclopentilo o
ciclohexilo, hidroxicicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbo-
no como hidroxiciclopentilo o hidroxiciclohexilo o fenil-
alquilo inferior como bencilo y R⁴ es alquilo inferior de
1 a 3 átomos de carbono como metilo, etilo, n-propilo o
isopropilo; o bien R³ y R⁴ pueden estar unidos para formar
25 junto con el átomo de carbono al que están enlazados un
radical cicloalquilo que contiene de 5 a 6 átomos de carbo-

1 no en el núcleo como ciclopentilo, ciclohexilo y similares
y X³ y X⁴ son radicales iguales o diferentes, seleccionados
entre metilo o cloro y sus sales no tóxicas y farmacológica-
mente aceptables. La clase citada de compuestos presenta
5 una actividad diurética y salurética especialmente buena y
también o bien mantiene la concentración de ácido úrico en
el organismo a los niveles de pretratamiento o incluso pro-
duce una reducción de la concentración de ácido úrico.

Los ácidos 1-oxo-5-indaniloxi(o tio)alcanoicos 2,2-
10 disustituídos y sus ésteres (I) donde Y contiene 1 ó 3 áto-
mos de carbono lineales, pueden ser preparados por un mé-
todo de eterificación que consiste en hacer reaccionar un
ácido haloacético o un éster del mismo de fórmula:

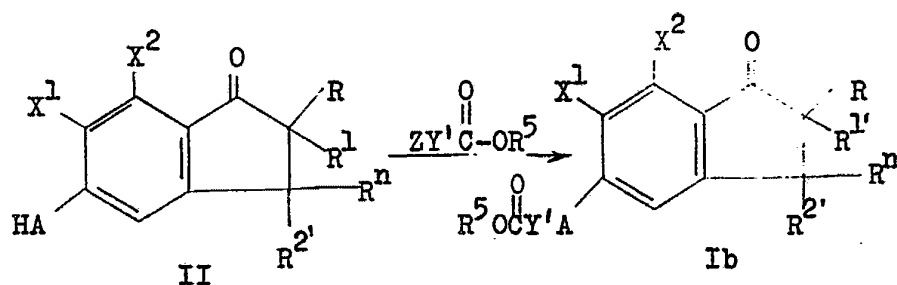


donde R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior como metilo, eti-
lo y similares y Z es halógeno como bromo, cloro, yodo y si-
10 milares, con una 5-hidroxi(o mercapto)-1-indanona 2,2-disus-
tituída adecuada (II, infra). La siguiente ecuación ilus-
tra esta reacción:
20

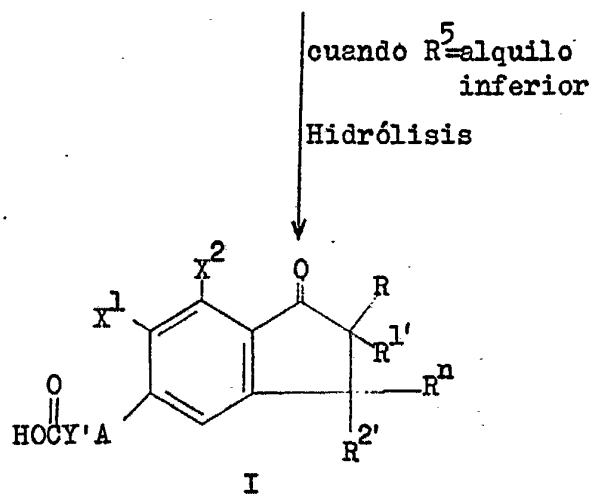
25

1

5



10



15

20

25

donde X^1 , X^2 , R, R^5 y Z son los definidos anteriormente; $R^{1'}$ es alquilo inferior, alqueno inferior, haloalqueno inferior, alquino inferior, fenilalquilo inferior, cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono, alcoxi(inferior)-alquilo inferior, oxoalquilo inferior o fenilalqueno inferior, donde estos sustituyentes son los definidos al tratar de R^1 ; o bien R y $R^{1'}$ pueden estar unidos para formar junto con el átomo de carbono al que están enlazados un radical cicloalquilo que contiene de 4 a 7 átomos de carbono en el núcleo; Y es un radical alquilo o haloalquilo de

1 1 ó 3 átomos de carbono lineales como se ha definido ante-
riormente, $R^{2'}$ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o ari-
lò sustituido y R^n es hidrógeno o metilo. En general, la
5 reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como
un carbonato, hidróxido o alcóxido de metal alcalino, como
carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico,
hidróxido sódico, etóxido sódico y similares. Puede emplear
se cualquier disolvente que sea inerte o prácticamente iner-
te frente a las sustancias reaccionantes en el que los reac-
10 tivos sean razonablemente solubles. La acetona, el etanol
y la dimetilformamida, por ejemplo, han resultado ser disol-
ventes especialmente ventajosos. La reacción puede efectuar
se a una temperatura comprendida aproximadamente entre 25°C
y la temperatura de reflujo del disolvente particular em-
15 pleado. La reacción con el ácido o el éster haloacético es
generalmente completa en unos 10 a 60 minutos. Si se emplea
el éster haloacético, el éster obtenido puede ser hidroliza-
do al ácido libre por métodos conocidos por los expertos en
la técnica.

20 Otro nuevo procedimiento de esta invención consiste
en pirolizar un (1-oxo-indaniloxi)acetato de terc-butilo
2,2-disustituido de fórmula:

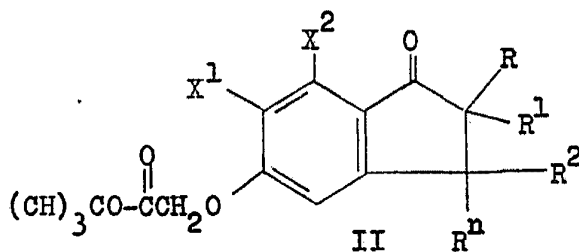
-

-

25

1

5



10

15

20

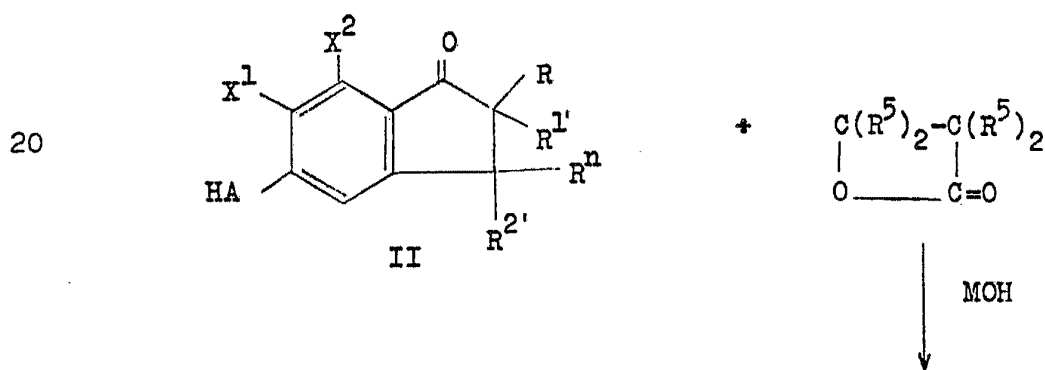
25

donde R es alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo y similares; cicloalquilo, por ejemplo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono en el núcleo como ciclopentilo, ciclohexilo y similares; R¹ es alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo y similares; alquenilo inferior de 3 a 5 átomos de carbono, como alilo, 1-, 2- ó 3-butenilo, 1-, 2-, 3- ó 4-pentenilo y similares; haloalquenilo inferior de 3 a 5 átomos de carbono como 2-cloroalilo, 2-cloro-2-butenilo, 2-cloro-2-pentenilo y similares; alquinilo inferior de 3 a 5 átomos de carbono como propargilo, 1-, 2- ó 3-butinilo, 1-, 2-, 3- ó 4-pentinilo y similares; fenilalquilo inferior donde el grupo alquilo inferior contiene de 1 a 3 átomos de carbono como bencilo, fenetilo, fenilpropilo y similares; fenilalquenilo inferior como cinamilo y similares; hidroxicicloalquilo, por ejemplo hidroxiciclopentilo o hidroxiciclohexilo y similares; cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclo-

1 pentilmetilo y similares; alcoxi(inferior)alquilo inferior
u oxoalquilo inferior o bien R y R¹ pueden estar unidos pa-
ra formar junto con los átomos de carbono a los que están
5 enlazados un radical cicloalquilo que contiene de 3 a 7
átomos de carbono en el núcleo y que puede no llevar sus-
tituyentes o estar sustituido con un grupo hidroxilo o alqui-
lo inferior, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-
pentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metilciclopropilo, hi-
droxiciclopropilo y similares; R² es hidrógeno, halógeno,
10 por ejemplo cloro, bromo y similares o alquilo inferior de
1 a 5 átomos de carbono o arilo como fenilo o arilo susti-
tuido donde el sustituyente es alquilo inferior o halógeno;
Rⁿ es hidrógeno o metilo; X¹ es hidrógeno, metilo o halóge-
no como cloro, bromo, flúor y similares y X² es metilo o
15 halógeno como cloro, bromo, flúor y similares o bien X¹ y
X² pueden estar unidos para formar una cadena de hidrocar-
bileno que contiene de 3 a 4 átomos de carbono, por ejemplo
trimetileno, tetrametileno, 1,3-butadienileno y similares,
cuyo nuevo procedimiento consiste en calentar el éster en
20 presencia de un ácido fuerte, por ejemplo en presencia de
ácido p-toluensulfónico, ácido sulfúrico, ácido benzosul-
fónico, cloruro de hidrógeno gaseoso y similares. En gene-
ral, la pirólisis se efectúa calentando a una temperatura
comprendida entre unos 70° y 140°C y, preferiblemente, en-
25 tre unos 80° y 100°C. Asimismo, la reacción puede efectuar-

1 se sin disolvente o en presencia de un medio no acuoso ade-
cuado en el que las sustancias reaccionantes sean razona-
blemente solubles, por ejemplo en presencia de benceno, to-
lueno, xileno y similares.

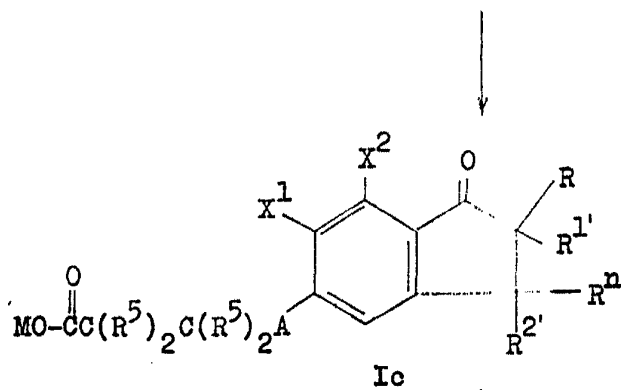
5 Los ácidos 1-oxo-5-indaniloxi(o tio)alcanoicos 2,2-
disustituídos (I) donde la cadena alquilénica contiene
2 átomos de carbono lineales entre los grupos carboxi y
oxi (o tio) se preparan a partir de sus correspondientes
5-hidroxi(o mercapto)-1-indanonas 2,2-disustituídas (II) por
10 reacción de estas últimas con propiolactona o con una pro-
piolactona apropiadamente sustituida, en presencia de una
base tal como una solución acuosa de hidróxido sódico, pre-
feriblemente mientras se calienta la solución a las tempera-
turas de reflujo; seguido de acidulación del carboxilato
15 intermedio así formado al ácido deseado. La siguiente ecua-
ción ilustra la reacción:



25

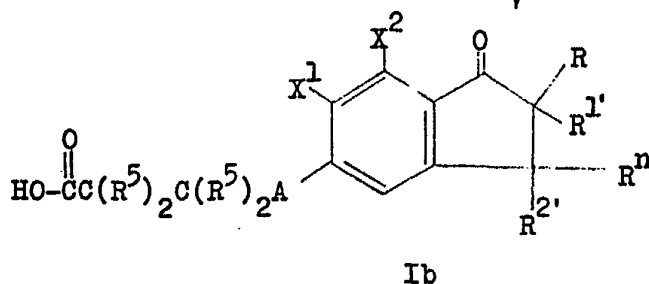
1

5



Acidulación

10



15

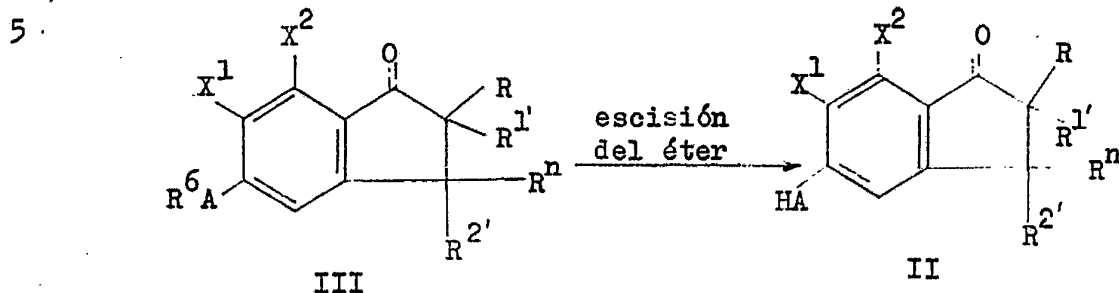
donde A, R, R^{1'}, R^{2'}, Rⁿ, R⁵, X¹ y X² son los definidos anteriormente y M es un catión derivado de un hidróxido de metal alcalino o de un carbonato de metal alcalino, por ejemplo un catión sodio o potasio.

20

Las 5-hidroxi(o mercapto)-1-indanonas 2,2-disustituídas (II, infra), que también presentan actividad diurética y uricosúrica, se preparan por tratamiento de la 5-alcoxi(inferior)(o alquiltio inferior)-1-indanona 2,2-disustituída, correspondientemente sustituida, con un reactivo que escinda el grupo éter, como cloruro de aluminio, hidrocloreuro de piridina, sodio en amoníaco líquido y similares. Cuando se emplea cloruro de aluminio, el disolvente puede

25

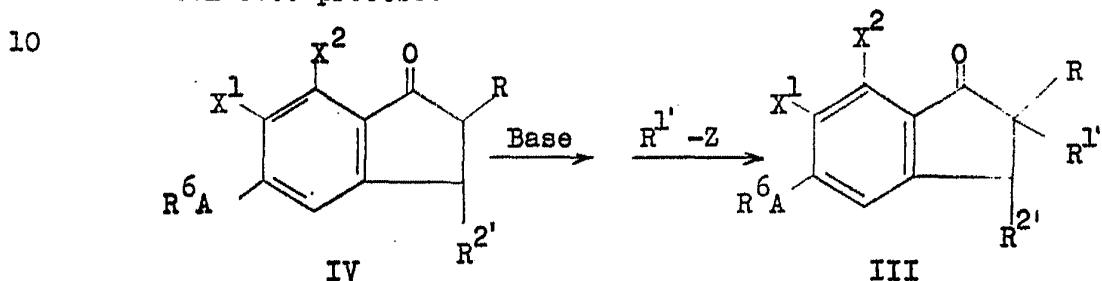
1 ser heptano, disulfuro de carbono, cloruro de metileno y si
 milares y cuando se emplea hidrocioruro de piridina, no es
 necesario emplear un disolvente. La siguiente ecuación ilus
 tra este proceso:



donde A, R, R^{1'}, R^{2'}, Rⁿ, X¹ y X² son los definidos ante-
 riormente y R⁶ es alquilo inferior.

15 Las 5-alcoxi(inferior)(o alquiltio inferior)-1-irdano-
 nas 2,2-disustituídas (III, supra) que presentan actividad
 uricosúrica se preparan tratando una 5-alcoxi(inferior)(o
 alquiltio inferior)-1-indanona 2-sustituída (IV, infra) con
 un reactivo alquilante adecuado de fórmula R^{1'}Z, donde
 R^{1'} y Z son los definidos anteriormente. Esta reacción se
 lleva a cabo tratando primero la 5-alcoxi(inferior)-1-inda-
 20 nona 2-sustituída (IV) con una base adecuada, por ejemplo
 un hidruro de metal alcalino como hidruro sódico y simila-
 res, o un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo terc-bu-
 tóxido potásico y similares. Otras bases que pueden emplear-
 se son amida sódica, amida de litio y similares. Este com-
 25 puesto basificado se trata después con el reactivo alqui-

1 lante, $R^{1'}$ Z. Puede emplearse cualquier disolvente que sea
 inerte o prácticamente inerte frente a las sustancias reac-
 cionantes empleadas. Los disolventes adecuados son, por
 ejemplo, 1,2-dimetoxietano, terc-butanol, benceno, dime-
 5 tilformamida y similares. La reacción puede efectuarse a
 una temperatura comprendida entre unos 25° y 150° C. En ge-
 neral, la reacción se lleva a cabo a una temperatura com-
 prendida entre unos 75° y 90° C. La siguiente ecuación ilus-
 tra este proceso:

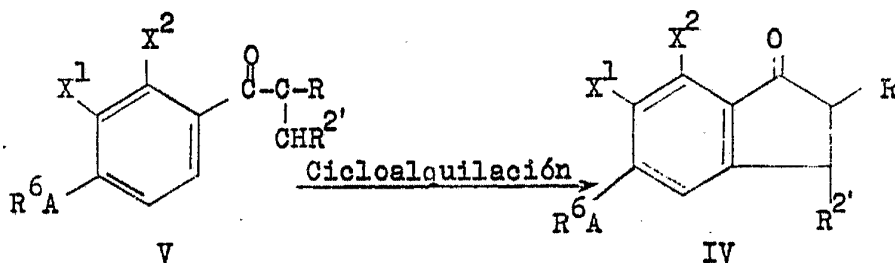


15 donde A, R, $R^{1'}$, $R^{2'}$, R^6 , X^1 , X^2 y Z son los definidos an-
 teriormente.

20 Las 5-alcoxi(inferior)(y alquil tio inferior)-1-inda-
 nonas 2-sustituídas (IV, supra) empleadas en lo que antece-
 de pueden ser preparadas por varios métodos . Uno de los
 métodos consiste en tratar la 5-hidroxi-1-indanona 2-sus-
 tituída con un agente alquilante como sulfato de dimetilo
 o sulfato de dietilo, en presencia de una base como hidró-
 xido sódico o hidróxido potásico. Otros agentes alquilan-
 tes que pueden emplearse son yoduro de metilo, yoduro de
 25 etilo y similares, empleando la dimetilformamida como di-

1 solvente preferido y carbonato potásico como base. Las
5-hidroxi(y 5-mercapto)-1-indanonas 2-sustituídas emplea-
das en este procedimiento particular son compuestos cono-
cidos descritos en la patente estadounidense nº 3.668.241.

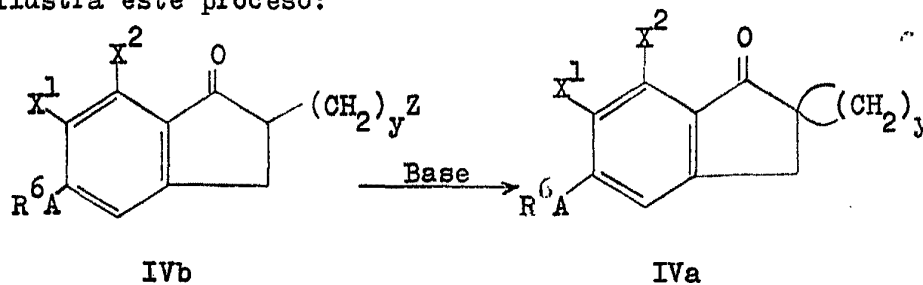
5 Un segundo método para la preparación de 5-alcoxi-
(inferior)(y alquiltio inferior)-1-indanonas 2-sustituídas
(IV) comprende la cicloalquilación de un (2-alquilidenal-
canoil)benceno sustituido en el núcleo con alcoxi inferior
(o alquiltio inferior) (V, infra) por tratamiento con un
10 ácido aceptor de electrones, por ejemplo un ácido de Lewis
como ácido sulfúrico concentrado, ácido polifosfórico, tri-
fluoruro de boro y similares. La reacción puede efectuarse
a una temperatura comprendida entre unos 0° y 60°C; en ge-
neral, la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambien-
te. La siguiente ecuación ilustra este procedimiento:



donde A, R, R^{2'}, R⁶, X¹ y X² son los definidos anteriormen-
te.

25 Las 2-espiro-5-alcoxi(inferior)(y alquiltio inferior)-
1-indanonas (IVa) se preparan por tratamiento de una 2-(ω-ha-
loalquil)-5-alcoxi(inferior)(o alquiltio inferior)-1-indano-

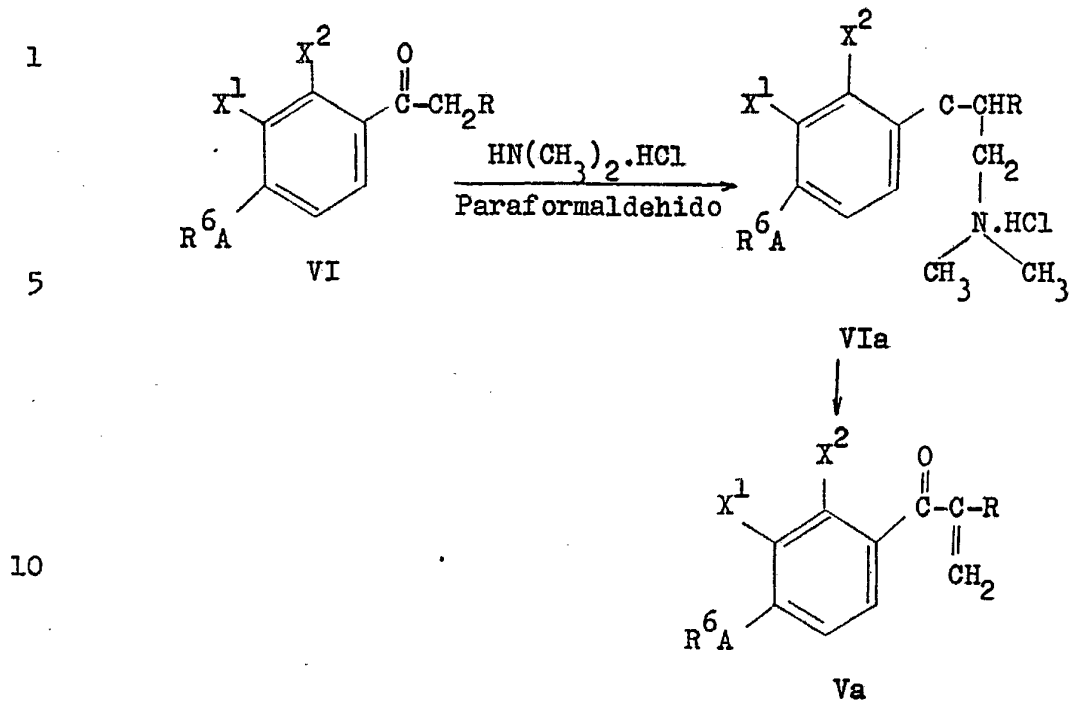
1 na (IVb) con una base, por ejemplo un hidruro de metal al-
 calino como hidruro sódico y similares, en un disolvente
 inerte como 1,2-dimetoxietano, a la temperatura de reflujo
 del disolvente particular empleado. La siguiente ecuación
 5 ilustra este proceso:



10

donde A, R⁶, X¹, X² y Z son los definidos anteriormente e
y es un número entero con un valor de 3 a 6.

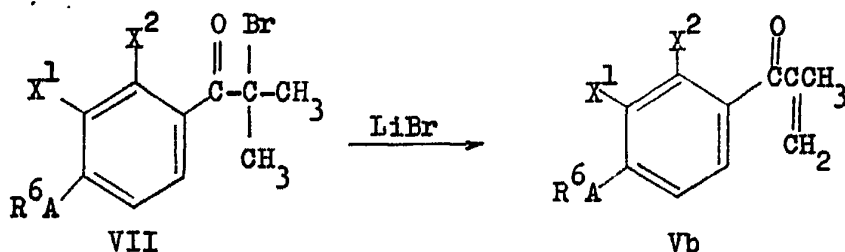
Los alcoxi(inferior)(y alquiltio inferior)(nuclear)-
 (2-alquilidenalcanoil)bencenos (V, supra) empleados ante-
 15 riormente pueden ser preparados por uno de tres métodos po-
 sibles. Un método, limitado a la preparación de los alcoxi-
 (inferior)(o alquiltio inferior)(nuclear)-4-(2-metilenalca-
 noil)bencenos (Va), comprende el tratamiento de un alcoxi-
 (inferior)(o alquiltio inferior)(nuclear)-4-alcanoilbence-
 20 no (VI) con hidrocioruro de dimetilamina y paraformaldehi-
 do, seguido de tratamiento del producto intermediario de
 Mannich (VIa) así obtenido con bicarbonato sódico acuoso o
 dimetilformamida anhidra, con o sin aplicación de calor,
 para dar el compuesto deseado Va. La siguiente ecuación
 25 ilustra este proceso:



donde A, R, R⁶, X¹ y X² son los definidos anteriormente.

Un segundo método de preparación de los alcoxi(inferior)(y alquiltio inferior)(nuclear)-2-(alquilidenalcanoil)-bencenos (Vb), limitado a la preparación de los compuestos donde R es metilo, consiste en tratar un alcoxi(inferior)-(o alquiltio inferior)(nuclear)-2-bromo-2-metilpropionil-benceno (VII, infra) con un agente de deshidrobromación como bromuro de litio, cloruro de litio y similares. Los disolventes adecuados para esta reacción son dimetilformamida y similares. Esta reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura comprendida entre unos 50° y 120°C,

1 durante un periodo de tiempo de 1 hora a 6 horas aproxima-
 5 damente. La siguiente ecuación ilustra esta reacción:



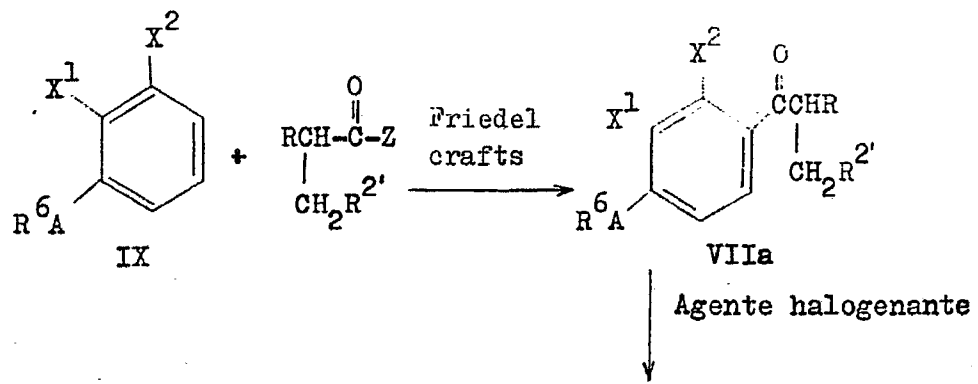
donde A, R⁶, X¹ y X² son los definidos anteriormente.

10 Un tercer método de preparación de los compuestos de
 fórmula V, limitado a la preparación de los homólogos 4-(2-
 alquilidenalcanoil)benzenos (Vc), por ejemplo los homólogos
 4-(2-etiliden) y 4-(2-propiliden), consiste en tratar un
 benceno sustituido en el núcleo con alcoxi inferior (o al-
 15 quiltilio inferior) (IX, infra) con un haluro de alcanilo de
 cadena ramificada apropiado, como cloruro de 2-metilbutiri-
 lo, cloruro de 2-etilbutirilo y similares, en presencia de
 un catalizador de Friedel-Crafts para dar el correspondien-
 te alcanoilbenceno sustituido en la posición 4 del núcleo
 con alcoxi(inferior)(o alquiltilio inferior) (VIIIa), que
 20 es halogenado y después deshidrohalogenado para dar el
 4-(2-alquilidenalcanoil)benzeno (Vc). La siguiente ecuación
 ilustra este proceso:

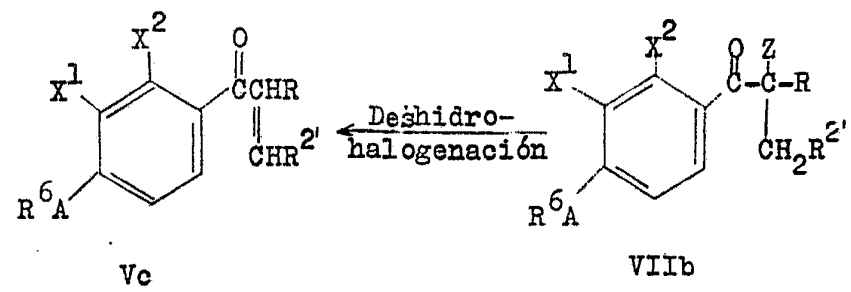
25

1

5



10



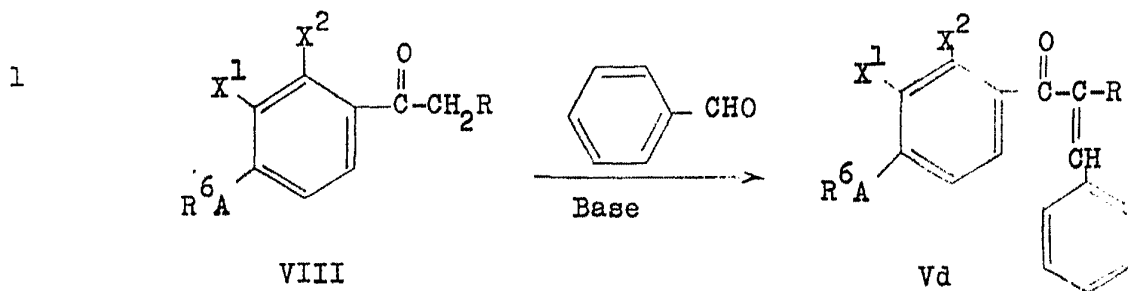
15

donde A, R, R^{2'}, R⁶, X¹, X² y Z son los definidos anteriormente.

20

Un cuarto método de preparación de los compuestos de Fórmula V, limitado a la preparación de los compuestos donde R² en la Fórmula I es fenilo, consiste en tratar un alcoxi(inferior)(o alquiltio)(nuclear)-4-alcanoilbenceno (VIII) con benzaldehido en un disolvente adecuado como agua, dimetilsulfóxido y similares, en presencia de una base como hidróxido sódico, hidróxido potásico, con o sin aplicación de calor, para dar el compuesto deseado Vd. La siguiente ecuación ilustra este proceso:

25



donde A, R, R⁶, X¹ y X² son los definidos anteriormente.

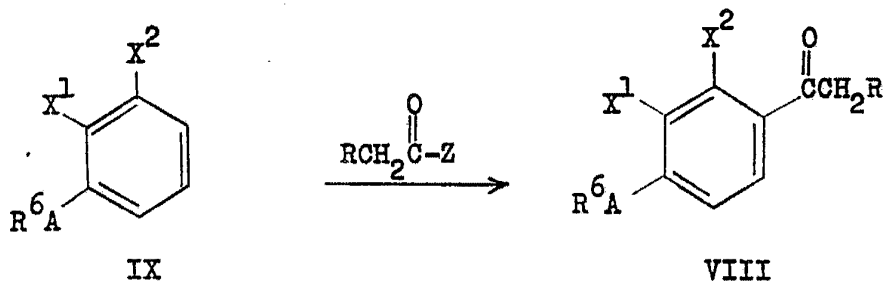
10 Los alcanoilbencenos sustituidos en la posición 4 del núcleo con alcoxi(inferior)(y alquiltio inferior) (VIII) son compuestos conocidos o pueden ser preparados por reac-

15 ción de un haluro de alcanoilo con un benceno sustituido en el núcleo con alcoxi(inferior)(o alquiltio inferior) (IX, infra), en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts tal como cloruro de aluminio y similares. El disolvente de

20 reacción y la temperatura a la cual se efectúa la reacción no son aspectos especialmente críticos ya que puede emplearse con buenos resultados cualquier disolvente que sea inerte frente al haluro de acilo y a los bencenos sustituidos en el núcleo con alcoxi(inferior)(o alquiltio inferior). En este aspecto, se ha encontrado que el cloruro de metileno es un disolvente especialmente adecuado. La siguiente ecuación ilustra esta reacción:

25

1

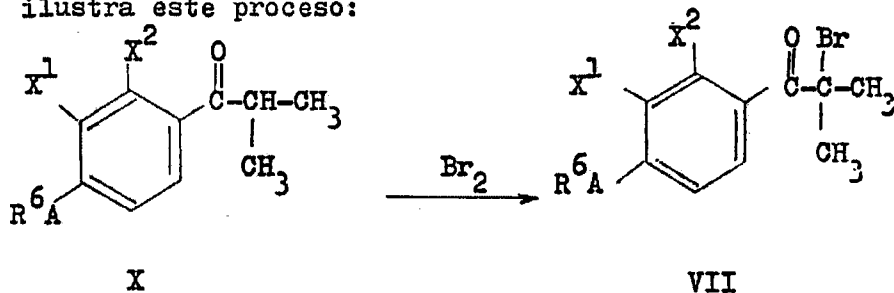


5

donde A, R, R⁶, X¹, X² y Z son los definidos anteriormente.

Los (2-bromo-2-metilpropionil)bencenos sustituidos en el núcleo con alcoxi(inferior)(y alquiltio inferior) emplea dos anteriormente se preparan por bromación de los correspondientes (2-metilpropionil)bencenos sustituidos en el núcleo con alcoxi(inferior)(o alquiltio inferior), empleando condiciones de bromación normales. La siguiente ecuación ilustra este proceso:

10



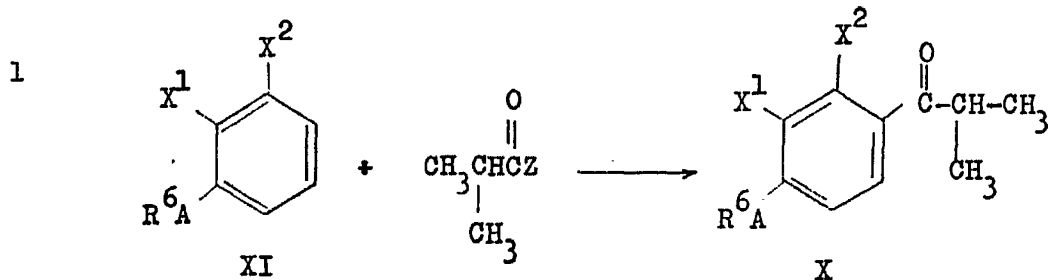
15

donde A, R⁶, X¹ y X² son los definidos anteriormente.

20

El (2-metilpropionil)benceno sustituido en el núcleo con alcoxi inferior (y alquiltio inferior) (X) empleado antes se prepara de forma similar a la descrita utilizando un haluro de isobutirilo en lugar del haluro de alcanilo descrito. La siguiente ecuación ilustra esta reacción:

25

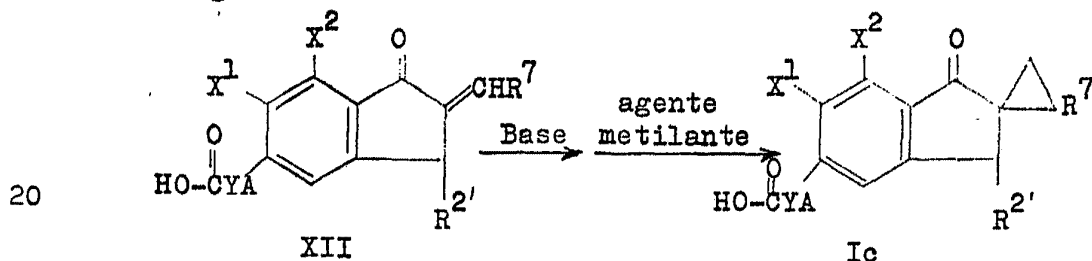


donde A, R⁶, X¹, X² y Z son los definidos anteriormente.

Los ácidos indaniloxialcanoicos donde R y R¹ están unidos formando un radical ciclopropilo o alquil(inferior)-ciclopropilo pueden ser preparados tratando los ácidos 2-alkilidenindaniloxialcanoicos correspondientemente sustituidos con una base metálica alcalina como hidruro sódico y similares, seguido de tratamiento con un agente metilante, por ejemplo yoduro de trimetilsulfoxonio y similares. La preparación de los ácidos 1-oxo-2-alkilidenindaniloxialcanoicos está descrita en la patente inglesa nº 1.254.908. La siguiente ecuación ilustra esta reacción:

10

15



donde A, R^{2'}, X¹, X² e Y son los definidos anteriormente y R⁷ es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono.

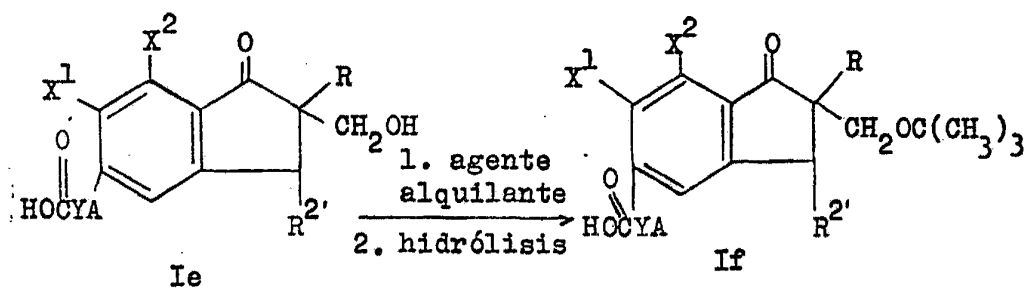
Los ácidos 1-oxo-5-indaniloxialcanoicos 2,2-disusti-

1 cultivo de este caldo, puede agregarse el compuesto de Fór-
mula I al medio cultivado. Después de un tiempo suficiente
para que se produzca la conversión, generalmente alrededor
de unas 48 horas, el ácido 1-oxo-2-(hidroxicicloalquil)in-
5 daniloxialcanoico puede ser extraído acidulando el medio y
aislando el producto hidroxilado junto con algo de material
de partida en un disolvente orgánico, generalmente un disol-
vente que produzca un sistema bifásico. El ácido 1-oxo-2-
(hidroxicicloalquil)indaniloxialcanoico puede ser separado
10 después del material de partida por cromatografía en capa
fina. El medio de cultivo puede ser cualquier cultivo típi-
co conocido por los expertos en la técnica, mientras que el
microorganismo que realiza la conversión debe ser generalmen-
te de tipo fúngico más que bacteriano.

15 Los ácidos 1-oxo-5-indaniloxialcanoicos 2,2-disusti-
tuídos donde R¹ es alcoxilquilo (If, infra) pueden ser
preparados tratando un ácido hidroxialquilindaniloxialca-
noico correspondientemente sustituido (Ie, supra) con un
agente alquilante adecuado como isobutileno y similares, se-
20 guido de hidrólisis del éster resultante. La siguiente ecua-
ción ilustra este proceso:

25

1



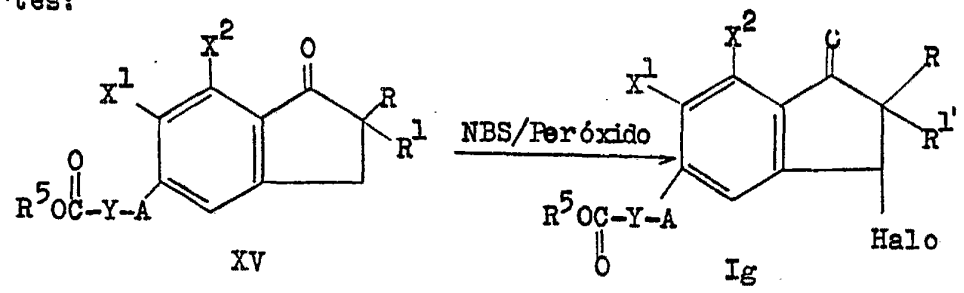
5

donde R, R^{2'}, X¹, X², A e Y son los definidos anteriormente.

10

Los ácidos 1-oxo-3-halo-5-indaniloxi(o tio)alcanoicos 2,2-disustituídos (Ig, infra) pueden ser preparados tratando un ácido 1-oxo-5-indaniloxi(o tio)alcanoico 2,2-disustituído (XV, infra) con un agente halogenante como N-bromosuccinimida (NBS) y similares, en un disolvente inerte adecuado como tetracloruro de carbono y similares, en presencia de un peróxido como peróxido de benzoilo, etc. La siguiente ecuación ilustra este procedimiento empleando N-bromosuccinimida como agente halogenante; sin embargo, se sobreentiende que pueden emplearse otros agentes halogenantes equivalentes:

15



20

donde A, R, R^{1'}, R⁵, X¹, X² e Y son los definidos anteriormente y halo es bromo, cloro y similares.

25

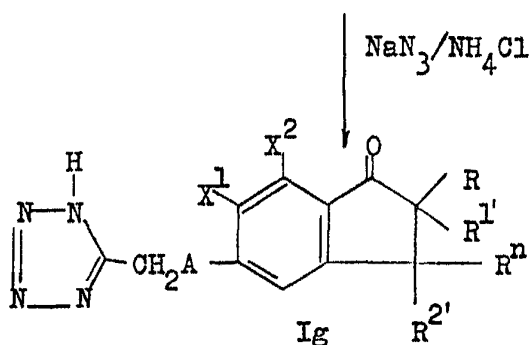
1 Como ya se ha mencionado, las sales no tóxicas y far-
macológicamente aceptables de los ácidos del Compuesto I
están comprendidas dentro de esta invención y se preparan
por métodos convencionales muy conocidos. Así, por reacción
5 del ácido con hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de meta-
les alcalinos y alcalino-térreos, aminas o hidróxidos de
amonio cuaternario, se forman las correspondientes sales
de metales alcalinos, metales alcalino-térreos, aminas o
amonio cuaternario. Estas sales son especialmente útiles
10 como soluciones parenterales porque son muy solubles en los
vehículos farmacéuticos como agua o alcohol.

Los anhídridos derivados de los ácidos carboxílicos
de Fórmula I están incluidos en la invención.

También están incluidos los ésteres y amidas de es-
15 tos productos, que se preparan por métodos convencionales
muy conocidos por los expertos en la técnica. Así, por ejem-
plo, los ésteres pueden prepararse por reacción de un áci-
do 1-oxo-5-indaniloxi(o tio)alcanoico 2,2-disustituído de
esta invención con un alcohol, por ejemplo con un alcohol
20 inferior. Las amidas pueden prepararse convirtiendo un áci-
do 1-oxo-5-indaniloxi(o tio)alcanoico 2,2-disustituído en
su correspondiente cloruro de acilo por tratamiento con clo-
ruro de tionilo, seguido de tratamiento de dicho cloruro de
acilo con amoníaco o con monoalquil(inferior)aminas, dial-
25 quil(inferior)aminas o heteroaminas apropiadas, como pipe-

1

5



donde A, R, R¹, R², Rⁿ, X¹, X² y Z son los definidos anteriormente.

10

15

La 5-hidroxi-1-indanona 2,2-disustituída (II) se trata con un haloacetnitrilo como cloroacetnitrilo, bromoacetnitrilo o yodoacetnitrilo, en presencia de una base como carbonato potásico y similar, en un disolvente adecuado como acetona, dimetilformamida, dimetoxietano, etc., a una temperatura comprendida entre 25° y 100°C, para dar el correspondiente nitrilo (XIV, supra) que, por tratamiento con azida sódica y cloruro amónico en dimetilformamida, a una temperatura de 25 a 100°C, forma el 5-(1-oxo-5-indaniloximetil)tetrazol 2,2-disustituído (Ig, supra).

20

25

Muchos de estos compuestos (I) aquí descritos contienen un átomo de carbono asimétrico en la posición 2 del anillo de indanilo, es decir en la posición α con respecto al grupo carbonilo. Cuando se presenta esta situación, los antípodas ópticos pueden ser separados por métodos descritos más adelante. Por lo tanto, la invención abarca no solamente los ácidos 1-oxo-5-indaniloxi(o tio)alcanoicos

1 2,2-disustituídos sino también sus antípodos ópticamente
activos.

5 La separación de los isómeros ópticos de los ácidos
racémicos (I) puede ser realizada formando una sal de la
mezcla racémica con una base ópticamente activa, como (+)
o (-) anfetamina, (-)-cinconidina, deshidroabietilamina,
10 (+ o (-)- α -metilbencilamina, (+) o (-)- α -(1-naftil)etilami-
na, brucina o estricnina y similares, en un disolvente ade-
cuado como metanol, etanol, 2-propanol, benceno, acetoni-
trilo, nitrometano, acetona y similares. Así se forman en
solución dos sales diastereoméricas, una de las cuales es
habitualmente más soluble en el disolvente que la otra. Me-
15 diante recristalizaciones repetidas de la sal cristalina
se obtiene en general un diastereómero puro. El ácido 1-oxo-
5-indaniloxi(o tio)alcanoico 2,2-disustituído ópticamente
puro se obtiene por acidulación de la sal con un ácido mi-
neral, extracción en éter, evaporación del disolvente y re-
cristalización del antípoda ópticamente puro.

20 Los otros antípodos ópticamente puros pueden obtener-
se generalmente empleando una base diferente para formar la
sal diastereomérica. Es ventajoso aislar el ácido parcial-
mente resuelto de los filtrados de la purificación de una
de las sales diastereoméricas y purificar de nuevo esta sus-
tancia mediante el uso de otra base ópticamente activa.

25 Los ejemplos que siguen ilustran los productos ácidos

1 1-oxo-5-indaniloxi(o tio)alcanoicos 2,2-disustituídos (I)
de la invención y los métodos por los cuales se preparan.
Sin embargo, los ejemplos son solamente ilustrativos y re-
sultará evidente a los que posean una experiencia normal
5 en esta técnica que todos los productos abarcados por la
Fórmula I, supra, pueden ser preparados también de forma
análoga empleando los materiales de partida apropiados en
lugar de los indicados en los ejemplos.

EJEMPLO 1

10 Acido [1'-oxo-2-metil-6',7'-dicloroespiro-(ciclopropan-1,2'-
indan)-5'-iloxi]acético

A una solución de 5,8 g (0,0193 moles) de ácido (1-oxo-
2-etiliden-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético en 50 ml de N,N-
dimetilformamida, (DMF) se añaden 0,84 g de una dispersión
15 al 57 % en aceite mineral de hidruro sódico. La mezcla se
enfria en un baño de hielo y pronto espesa. Se agregan
200 ml de DMF y la mezcla se agita durante hora y media a
20-25°C. En un matraz distinto se añaden 1,5 g de hidruro
sódico (57 %) a 50 ml de DMF y se agregan 8,2 g de yoduro de
20 trimetilsulfoxonio agitando y enfriando. Se combinan las dos
mezclas y se agitan a 20-25°C durante 2½ horas, se vierten
en 1,5 litros de agua de hielo y se extrae con hexano. La
fase acuosa se acidula con ácido clorhídrico y se extrae
25 dos veces con 200 ml de éter cada vez, que se lava con agua,
se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a presión redu-

1 cida para dar 6 g de un sólido amarillo pegajoso que, des-
pués de recristalizado de etanol/agua (1:1), ácido acéti-
co/agua (1:1) y etanol/agua (1:1) da 1,1 g de ácido [1'-oxo-
2-metil-6',7'-dicloroespiro-(ciclopropan-1,2'-indan)-5'-
5 iloxi]acético que funde a 90-185°C y es una mezcla de los
cuatro isómeros.

Análisis elemental para $C_{14}H_{12}Cl_2O_4$:

Calculado: C, 53,36; H, 3,84

Encontrado: C, 53,44; H, 3,82.

10

EJEMPLO 2

Acido (1-oxo-2-etil-2-hidroximetil-6,7-dicloro-5-indanil-
oxi)acético

15

A una solución de 3,03 g (0,01 moles) de ácido (1-oxo-
2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético y 0,5 g (0,0125 mo-
les) de hidróxido sódico en 90 ml de agua se añade 1 ml de
formaldehído acuoso (0,012 moles). La solución resultante
se agita a 20-25°C durante 4 días y medio y se acidula con
ácido clorhídrico. El polvo de color tostado que precipita
se recristaliza de etanol/agua dando 1,2 g de ácido (1-oxo-
20 2-etil-2-hidroximetil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que
funde a 155-157°C.

Análisis elemental para $C_{14}H_{14}Cl_2O_5$:

Calculado: C, 50,47; H, 4,24

Encontrado: C, 50,62; H, 4,38

25

1

EJEMPLO 3

Acido (1-oxo-2-hidroximetil-2-isopropil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

5

10

A una solución de 3,17 g (0,01 moles) de ácido (1-oxo-2-isopropil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético y 0,5 g (0,0125 moles) de hidróxido sódico en 90 ml de agua se aña de 1 ml de formaldehido acuoso (0,012 moles). La solución resultante se agita a 20-25°C durante 4 días y medio y se acidula con ácido clorhídrico. Se obtienen 2,5 g de ácido (1-oxo-2-hidroximetil-2-isopropil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que funde a 200-202°C después de recristalizar de etanol/agua.

15

Análisis elemental para $C_{15}H_{16}Cl_2O_5$:

Calculado : C, 51,89; H, 4,65

Encontrado: C, 51,46; H, 4,64

EJEMPLO 4

Acido (1-oxo-2-etil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

Etapa A: 2-Etil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

20

25

Se calienta a 55°C, durante 2 horas, una mezcla agitada de 18,3 g (0,075 moles) de 2-etil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona, 23 g de carbonato potásico y 15 ml de yoduro de metilo en 100 ml de DMF y se vierte en 300 ml de agua. La 2-etil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona que se separa (18 g) funde a 146-147°C después de recristalizar de cloruro de butilo.

1

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

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

Encontrado: C, 55,54; H, 4,55

Etapa B: 2-Etil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

5

Se lavan 2,1 g de una dispersión al 57 % en aceite de hidruro sódico (0,05 moles) con éter de petróleo y se transfieren a un matraz de 1 litro bajo nitrógeno con 500 ml de 1,2-dimetoxietano y 13 g (0,05 moles) de 2-etil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona. La mezcla de reacción se calienta a reflujo en atmósfera inerte durante 2 horas, se enfría a 25°C, se trata con 7 ml de yoduro de metilo, se calienta a reflujo durante 10 minutos y se vierte en 1,5 litros de agua de hielo. La 2-etil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona que se separa (12,0 g) funde a 121°C después de recristalizar de metilciclohexano.

10

15

Análisis elemental para $C_{13}H_{14}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 57,16; H, 5,17

Encontrado: C, 57,49; H, 5,18

Etapa C: 2-Etil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

20

Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de 5,4 g (0,02 moles) de 2-etil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona y 6,6 g (0,05 moles) de cloruro de aluminio en 180 ml de heptano y después se enfría. El heptano se separa por decantación y el producto se desprende rascando las paredes y se vierte en 100 ml de agua de hielo y 10 ml de

25

1 ácido clorhídrico concentrado, se extrae con 200 ml de éter,
se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Se eva-
pora el éter y el producto se recrystaliza de 500 ml de
5 cloruro de butilo dando 3,7 g de 2-etil-2-metil-5-hidroxi-
6,7-dicloro-1-indanona que funde a 215-217°C.

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

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

Encontrado: C, 55,79; H, 4,60

10 Etapa D: Acido (1-oxo-2-etil-2-metil-6,7-dicloro-5-indanil-
oxi)acético

Se calienta en atmósfera inerte a 55°C, durante 1 ho-
ra, una mezcla agitada de 3,6 g (0,014 moles) de 2-etil-
2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona, 4,2 g de carbona-
to potásico y 5,0 g de bromoacetato de etilo en 40 ml de
15 DMF, después se trata con 40 ml de agua y 6 ml de hidróxi-
do sódico 10 N y se calienta en un baño de vapor durante
hora y media. La mezcla de reacción se vierte en solución
acuosa diluida de ácido clorhídrico, se extrae con éter, se
lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Se evapo-
20 ra el éter a presión reducida dando el producto crudo que
funde a 168°C después de recrystalizar de nitrometano.

Análisis elemental para $C_{14}H_{14}Cl_2O_4$:

Calculado: C, 53,02; H, 4,45

Encontrado: C, 52,94; H, 4,45

25

1

EJEMPLO 5

Acido (1-oxo-2,2-dimetil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

Etapa A: 2',3'-Dicloro-4'-metoxi-isobutirofenona

5 Se enfría a 5°C una mezcla agitada de 100 g (0,565 moles) de 2,3-dicloroanisol y 66 g (0,62 moles) de cloruro de isobutirilo en 400 ml de cloruro de metileno y se trata con 83 g (0,62 moles) de cloruro de aluminio durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción se deja calentar a 25°C y al cabo de 24 horas se vierte sobre 400 ml de agua
10 de hielo y 30 ml de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lava con hidróxido sódico al 5 % y agua, se seca sobre sulfato magnésico y se destila a presión reducida dando 68 g de 2',3'-dicloro-4'-metoxi-isobutirofenona que destila a 120-130°C/0,5 mm.

15

Análisis elemental para $C_{11}H_{12}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 53,46; H, 4,89

Encontrado: C, 54,25; H, 5,07.

Etapa B: 2-Bromo-2',3'-dicloro-4'-metoxi-isobutirofenona

20 Una solución agitada de 45 g (0,183 moles) de 2',3'-dicloro-4'-metoxi-isobutirofenona en 150 ml de ácido acético se trata durante media hora con 30 g (0,187 moles) de bromo. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos y después se vierte en 600 ml de agua de hielo conteniendo
25 2 g de bisulfito sódico. La 2-bromo-2',3'-dicloro-4'-metoxi-isobutirofenona que se separa (18 g) funde a 72-73°C des-

1 pués de recristalizar de hexano.

Análisis elemental para $C_{11}H_{11}BrCl_2O_2$:

Calculado: C, 40,52; H, 3,40

Encontrado: C, 40,68; H, 3,38.

5 Etapa C: 2-Metilen-2',3'-dicloro-4'-metoxipropiofenona

Una solución de 32 g (0,1 moles) de 2-bromo-2',3'-dicloro-4'-metoxi-isobutirofenona y 17,4 g (0,2 moles) de bromuro de litio anhidro en 200 ml de DMF se agita a 95°C en una atmósfera inerte durante 3 horas y se vierte en 500 ml de agua de hielo. La 2-metilen-2',3'-dicloro-4'-metoxipropiofenona que se separa funde a 59°C después de recristalizar de éter de petróleo.

Análisis elemental para $C_{11}H_{10}Cl_2O_3$:

Calculado: C, 53,90; H, 4,11

15 Encontrado: C, 53,72; H, 4,11.

Etapa D: 2-Metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

Una solución de 40 g (0,163 moles) de 2-metilen-2',3'-dicloro-4'-metoxipropiofenona en 75 ml de ácido sulfúrico concentrado se deja en reposo a 25°C durante 24 horas y después se vierte lentamente sobre 500 ml de agua de hielo fuertemente agitados. La 2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona que se separa (40 g) funde a 129°C después de recristalizada de metilciclohexano.

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

25

1 Calculado: C, 53,90; H, 4,11

 Encontrado: C, 53,84; H, 4,00.

Etapa E: 2,2-Dimetil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

5 Una suspensión agitada de 12,2 g (0,05 moles) de
2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona y 1,43 g (0,06 mo-
les) de hidruro sódico en 500 ml de 1,2-dimetoxietano anhi-
dro se calienta en atmósfera inerte a 80-85°C durante 1 ho-
ra, se enfría a 30°C y se trata con 8 ml de yoduro de meti-
lo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante
10 15 minutos y después el disolvente se destila a presión re-
ducida. El producto crudo se vierte en 500 ml de agua, se
extrae con éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato
magnésico. Después de evaporar el éter, el producto se cris-
taliza de metilciclohexano dando 8,2 g de 2,2-dimetil-5-me-
15 toxi-6,7-dicloro-1-indanona que funde a 142°C.

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

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

 Encontrado: C, 55,80; H, 4,69.

Etapa F: 2,2-Dimetil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

20 Se calienta a reflujo durante 1 hora una suspensión
agitada de 12,2 g (0,047 moles) de 2,2-dimetil-5-metoxi-
6,7-dicloro-1-indanona y 15,5 g (0,116 moles) de cloruro de
aluminio en 500 ml de heptano y después se enfría. El hepta-
no se separa por decantación de la mezcla de reacción y el
25 residuo sólido se vierte en 500 g de hielo y 50 ml de áci-

1 do clorhídrico concentrado. El producto que se separa (7,6 g) funde a 273°C después de cristalizado de nitrometano.

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

Calculado: C, 53,90; H, 4, 11

5 Encontrado: C, 53,30; H, 4,12.

Etapa G: Acido (1-oxo-2,2-dimetil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-acético

10 Una mezcla agitada de 6,1 g (0,025 moles) de 2,2-dimetil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona, 7,0 g de carbonato potásico y 8,3 g de bromoacetato de etilo en 65 ml de DMF se calienta en una atmósfera inerte a 55°C durante 1 hora y después se trata con 70 ml de agua y 10 ml de hidróxido sódico 10 N y se calienta en un baño de vapor durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte en 300 ml de agua con-
15 teniendo 15 ml de acido clorhídrico. El ácido (1-oxo-2,2-dimetil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que se separa funde a 182°C después de recrystalizar de nitrometano.

Análisis elemental para $C_{13}H_{12}Cl_2O_4$:

Calculado: C, 51,51; H, 3,99

20 Encontrado: C, 51,27; H, 3,97.

EJEMPLO 6

Acido (1-oxo-2-etil-2-n-propil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

25 Etapa A: 2-Etil-2-n-propil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

Se prepara 2-etil-2-n-propil-5-metoxi-6,7-dicloro-

1 1-indanona siguiendo sustancialmente el procedimiento des-
crito en el Ejemplo 5, Etapa E, empleando las siguiente sus-
tancias: 13 g (0,05 moles) de 2-etil-5-metoxi-6,7-dicloro-
1-indanona, 1,3 g (0,055 moles) de hidruro sódico, 500 ml
5 de 1,2-dimetoxietano y 6 ml de yoduro de n-propilo. El pro-
ceso anterior produce 6,0 g de 2-etil-2-n-propil-5-metoxi-
6,7-dicloro-1-indanona que después de recrystalizar de eta-
nol funde a 92°C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{18}Cl_2O_2$:

10 Calculado: C, 59,81; H, 6,02

Encontrado: C, 59,70; H, 5,90.

Etapa B: 2-Etil-2-n-propil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

Se prepara 2-etil-2-n-propil-5-hidroxi-6,7-dicloro-
1-indanona siguiendo prácticamente el procedimiento descri-
to en el Ejemplo 5, Etapa F, empleando las siguientes sus-
tancias: 11 g (0,037 moles) de 2-etil-2-n-propil-5-metoxi-
6,7-dicloro-1-indanona, 12,5 g (0,094 moles) de cloruro de
15 aluminio y 400 ml de heptano. El proceso anterior produce
9,0 g de 2-etil-2-n-propil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indano-
na que después de recrystalizar de metilciclohexano funde
20 a 153°C.

Análisis elemental para $C_{14}H_{16}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 58,55; H, 5,62

Encontrado: C, 58,54; H, 5,42.

25

1

Análisis elemental para $C_{14}H_{14}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 58,97; H, 4,95

Encontrado: C, 59,33; H, 5,13.

Etapa B: 2-Alil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

5

Una mezcla de 4,0 g (0,014 moles) de 2-alil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona y 40 g de hidrocloreuro de piridina se calienta a $185^{\circ}C$ durante 1 hora y después se vierte en agua. La 2-alil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona que se separa (3,5 g) funde a $180^{\circ}C$ después de recristalizar de cloruro de butilo.

10

Análisis elemental para $C_{13}H_{12}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 57,55; H, 4,46

Encontrado: C, 57,27; H, 4,50.

Etapa C: Acido (1-oxo-2-alil-2-metil-6,7-dicloro-5-indanil-oxi)acético

15

Una mezcla agitada de 3,4 g (0,0126 moles) de 2-alil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona, 4,2 g de carbonato potásico y 4,8 g de bromoacetato de etilo en 40 ml de DMF se calienta a $55^{\circ}C$ en atmósfera inerte, después se trata con 40 ml de agua y 2 ml de hidróxido sódico 10 N, se calienta en un baño de vapor durante 1 hora, se vierte en 300 ml de agua, se acidula y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente quedando un aceite de color pardo que se purifica por cromatografía sobre sílice dando

20

25

1 2,0 g de ácido (1-oxo-2-alil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético en forma de aceite pardo.

Análisis elemental para $C_{15}H_{14}Cl_2O_4$:

Calculado: C, 54,73; H, 4,29

5 Encontrado: C, 54,73; H, 4,65.

EJEMPLO 8

Acido (1-oxo-2,2-dietil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

Etapa A: 2,2-Dietil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

10 Una suspensión agitada de 7,8 g (0,030 moles) de 2-etil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona y 750 mg (0,031 moles) de hidruro sódico en 200 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta a reflujo en una atmósfera inerte durante hora y media, se enfría a 30°C, se trata con 5 ml de yoduro de etilo, se calienta a reflujo durante hora y media y después se vierte en 700 ml de agua de hielo. La 2,2-dietil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona que se separa (7,5 g) funde a 118°C después de recristalizar de metilciclohexano.

Análisis elemental para $C_{14}H_{16}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 58,55; H, 5,62

20 Encontrado: C, 58,98; H, 5,57.

Etapa B: 2,2-Dietil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

25 Se calienta a reflujo durante 1 hora una suspensión agitada de 4,0 g (0,014 moles) de 2,2-dietil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona y 4,7 g (0,035 moles) de cloruro de aluminio en 150 ml de heptano. El heptano se separa por de-

1 cantación de la mezcla de reacción y el residuo sólido se
trata con 200 ml de agua y 20 ml de ácido clorhídrico con-
centrado. La 2,2-dietil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona
que se separa (3,7 g) funde a 184°C después de recristali-
5 zar de cloruro de butilo.

Análisis elemental para $C_{13}H_{14}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 57,16; H, 5,17

Encontrado: C, 57,08; H, 4,95.

10 Etapa C: Acido (1-oxo-2,2-dietil-6,7-dicloro-5-indanil-
oxi)acético

Una mezcla agitada de 3,6 g (0,013 moles) de 2,2-
dietil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona, 4,2 g de carbona-
to potásico y 5 g de bromoacetato de etilo en 40 ml de DMF
se calienta en una atmósfera inerte a 55°C durante 1 hora,
15 después se trata con 40 ml de agua y 6 ml de hidróxido só-
dico 10 N y se calienta en un baño de vapor durante hora y
media. La mezcla de reacción se vierte en 200 ml de agua
de hielo, se acidula, después se extrae con éter, se lava
con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Después de eva-
20 porar el éter, el residuo se cristaliza de cloruro de bu-
tilo dando 1,3 g de ácido (1-oxo-2,2-dietil-6,7-dicloro-
5-indaniloxi)acético que funde a 111°C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{16}Cl_2O_4$:

Calculado: C, 54,40; H, 4,87

25 Encontrado: C, 54,46; H, 4,99.

EJEMPLO 9

Acido (1-oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-
acético

Etapa A: 2',3'-Dicloro-4'-metoxi-isovalerofenona

1
5 Una mezcla agitada de 265 g (1,50 moles) de 2,3-dicloroanisol y 200 g (1,64 moles) de cloruro de isovalerilo en 1,2 litros de cloruro de metileno se enfría a 5°C y se trata con 220 g (1,64 moles) de cloruro de aluminio durante un periodo de 2 horas. La mezcla de reacción se deja calentar
10 a 25°C y después de 24 horas se vierte en 3 litros de agua de hielo y 600 ml de ácido clorhídrico. 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 se cristaliza de hexano dando 295 g de 2',3'-dicloro-
15 4'-metoxi-isovalerofenona que funde a 49-54°C.

Análisis elemental para $C_{12}H_{14}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 55,19; H, 5,40

Encontrado: C, 55,38; H, 5,51.

Etapa B: 2-Metilen-2',3'-dicloro-4'-metoxi-isovalerofenona

20 Una mezcla agitada de 261,6 g (1,0 moles) de 2',3'-dicloro-4'-metoxi-isovalerofenona, 75,0 g (2,5 moles) de paraformaldehído, 327 g (4,0 moles) de hidrocioruro de dimetilamina y 26 ml de ácido acético se calienta en un baño de vapor durante 18 horas, se trata con 500 ml de DMF, se calientan durante 3 horas más y después se vierte en 1,7 li-
25

1 tros de agua de hielo. El producto crudo que se separa se di
suelve en 600 ml de benceno y se seca sobre sulfato sódico.
Por evaporación del benceno se obtienen 237 g de 2-metilen-
2',3'-dicloro-4'-metoxi-isovalerofenona que funde a 46-51°C
5 y se emplea en la Etapa C sin más purificación.

Etapa C: 2-Isopropil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

Se agita a 25°C durante 2 horas una solución de 237 g
del producto de la Etapa B en 400 ml de ácido sulfúrico con
centrado y después se añade lentamente sobre una gran can-
10 tidad de agua de hielo. El producto que se separa se tritu-
ra con agua fresca, se neutraliza con solución acuosa de bi-
carbonato sódico, se filtra y se seca. Por recristalización
de benceno-hexano se obtienen 134 g de 2-isopropil-5-metoxi-
6,7-dicloro-1-indanona que funde a 118-119°C.

15 Análisis elemental para $C_{13}H_{14}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 57,16; H, 5,17

Encontrado: C, 57,23; H, 5,33.

Etapa D: 2-Metil-2-isopropil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

20 Una suspensión agitada de 7,3 g (0,025 moles) de 2-
isopropil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona y 810 mg (0,028
moles) de hidruro sódico en 250 ml de 1,2 dimetoxietano an-
hidro se calienta en una atmósfera inerte a 80-85°C durante
1 hora, se enfría a 30°C y se trata con 6 ml de yoduro de
25 metilo. La mezcla de reacción se calienta a 80°C, después
el disolvente se destila a presión reducida y el residuo

1 se vierte en agua de hielo. La 2-metil-2-isopropil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona que se separa (7,0 g) funde a 143°C después de recristalizada de etanol-agua.

Análisis elemental para $C_{14}H_{16}Cl_2O_2$:

5 Calculado: C, 58,55; H, 5,62

Encontrado: C, 58,82; H, 5,60.

Etapa E: 2-Metil-2-isopropil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

10 Se calienta a reflujo durante 1 hora una suspensión agitada de 7,0 g (0,0244 moles) de 2-metil-2-isopropil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona y 9,0 g (0,068 moles) de cloruro de aluminio en 400 ml de heptano y después se enfría. El heptano se separa por decantación de la mezcla de reacción y el residuo sólido se vierte en 300 ml de agua y 15 20 ml de ácido clorhídrico concentrado. El producto crudo se extrae en 300 ml de éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se destila hasta un volumen de 100 ml y se trata con 100 ml de hexano. La 2-metil-2-isopropil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona que se separa (6,5 g) funde 20 a 215°C.

Análisis elemental para $C_{13}H_{14}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 57,16; H, 5,17

Encontrado: C, 56,90; H, 5,15.

25

1 de un periodo de 1 hora a +5°C, 48,0 g (0,36 moles) de clo-
ruro de aluminio. La mezcla se agita durante 2 horas a +5°C
y a 20-25°C durante 16 horas y después se vierte en 1 litro
5 de agua de hielo que contiene 150 ml de ácido clorhídrico
12 N. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se ex-
trae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se
lavan con solución de cloruro sódico, hidróxido sódico al
10 % y de nuevo con solución de cloruro sódico y se secan
sobre sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente se
10 obtiene un sólido pardo que se cristaliza de hexano para
obtener 53,2 g de 2',3'-dicloro-4'-metoxi-2-ciclopentil-
acetofenona, p.f. 60-61,5°C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{16}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 58,55; H, 5,62

15 Encontrado: C, 58,72; H, 5,71.

Etapa B: 4'-(2-Ciclopentil-2-metilenacetil)-2',3'-dicloro-
anisol

Se disuelven 51,6 g (0,18 moles) de 2',3'-dicloro-
4'-metoxi-2-ciclopentilacetofenona en 460 ml de dioxano y
20 se añaden 21,6 g (0,72 moles) de paraformaldehído y 9,65 g
de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calienta a
80-85°C durante 20 horas. El dioxano se evapora a presión
reducida. Se añade agua a la goma residual y después se
extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua y se
25 seca sobre sulfato magnésico. Se evapora el éter y tritu-

1 rando el residuo con 5 ml de hexano se obtiene un sólido
que se cristaliza de ligroina para formar 33,3 g de 4'-(2-
ciclopentil-2-metilenacetil)-2',3'-dicloroanisol, p.f. 59-
63°C. Por cristalización de cloruro de butilo se obtiene
5 una muestra para análisis (p.f. 66-67,5°C).

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

Calculado: C, 60,21; H, 5,37

Encontrado: C, 60,19; H, 5,42.

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

10 Se disuelven 33,3 g de 4'-(2-ciclopentil-2-metilen-
acetil)-2',3'-dicloroanisol en 150 ml de ácido sulfúrico
al 98 % y se agita a 20°C durante hora y media. Después la
solución se agrega gota a gota y agitando sobre agua de
hielo. La fase acuosa se separa por decantación de la go-
ma producida y se agrega agua limpia. Al cabo de 20 horas
15 solidifica la goma y se cristaliza de hexano/benceno (3:1)
para obtener 2-ciclopentil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona,
p.f. 116-117°C.

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

20 Calculado: C, 60,21; H, 5,37

Encontrado: C, 60,29; H, 5,35.

Etapa D: 2-Ciclopentil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-inda-
nona

25 Se disuelven 7,5 g (0,025 moles) de 2-ciclopentil-
5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona en 200 ml de 1,2-dimetoxi-

1 etano seco bajo nitrógeno. Después se añaden 1,16 g de hi-
druro sódico al 57 % en aceite mineral (0,0275 moles) y la
mezcla se agita a 80° hasta que cesa el desprendimiento de
5 de yoduro de metilo, la mezcla se lleva de nuevo a reflujo
y después se enfría. Se evapora la mayor parte del 1,2-di-
metoxietano y se agrega agua al residuo que solidifica pron-
to y se cristaliza de metilciclohexano y etanol/agua (4:1)
para obtener 3,4 g de 2-ciclopentil-2-metil-5-metoxi-6,7-
10 dicloro-1-indanona, p.f. 109-111,5°C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{18}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 61,35; H, 5,79

Encontrado: C, 61,71; H, 5,84.

15 Etapa E: 2-Ciclopentil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-in-
danona

Se añaden 3,4 g (0,0109 moles) de 2-ciclopentil-2-
metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona a 180 ml de heptano
seco y se agregan 4,36 g (0,0327 moles) de cloruro de alu-
minio. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora y el
20 hexano se separa por decantación de la goma residual que
después se agrega sobre 200 ml de agua de hielo conteni-
do 15 ml de ácido clorhídrico 12 N. El sólido que se separa
se cristaliza de benceno obteniéndose 2,77 g de 2-ciclop-
25 til-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona, p.f. 190-
194°C.

1

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

Calculado: C, 60,21; H, 5,37

Encontrado: C, 60,43; H, 5,41.

5

Etapa F: Acido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

10

Se añaden 2,77 g (0,00926 moles) de 2-ciclopentil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona a 40 ml de dimetilformamida (DMF). Se agregan 3,21 g (0,0232 moles) de carbonato potásico y 3,34 g (0,0232 moles) de bromoacetato de etilo. La mezcla se agita a 55-60°C durante dos horas y media, después se añaden 40 ml de hidróxido sódico al 10 % y la mezcla se agita a 80-85°C durante hora y media. Después la mezcla se agrega sobre 500 ml de ácido clorhídrico al 2 %. El sólido que se separa se recoge en éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora, quedando una goma sólida que se cristaliza de ácido acético para obtener 950 mg de ácido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que funde a 113-114°C. El ácido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético también presenta una forma alotrópica que funde a 139,5-141°C.

15

20

25

Análisis elemental para $C_{17}H_{18}Cl_2O_4$:

Calculado: C, 57,16; H, 5,08

Encontrado: C, 57,29; H, 5,34.

1

EJEMPLO 11

Procedimiento de preparación de ácido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

5

Etapa A: 2-Ciclopentil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

10

Se calienta a reflujo en atmósfera inerte una solución de 7,35 g (0,03 moles) de 2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona en 100 ml de alcohol terc-butílico y se trata con 4,48 g (0,04 moles) de terc-butoxido potásico. Después de media hora a reflujo, se añaden 9,9 g (0,06 moles) de bromuro de ciclopentilo y se continúa refluendo durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte en 1 litro de agua dando 2-ciclopentil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona que funde a 109-111°C.

15

Etapa B: 2-Ciclopentil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

20

Se añaden 3,4 g (0,0109 moles) de 2-ciclopentil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona a 180 ml de heptano seco y se agregan 4,36 g (0,0327 moles) de cloruro de aluminio. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora y el hexano se separa por decantación de la goma residual y después se agrega sobre 200 ml de agua de hielo conteniendo 15 ml de ácido clorhídrico 12 N. El sólido que se separa se cristaliza de benceno para dar 2,77 g de 2-ciclopentil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona, p.f. 190-194°C.

25

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

Calculado: C, 60,21; H, 5,37

Encontrado: C, 60,43; H, 5,41.

5 Etapa C: (1-Oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indanil-oxi)acetato de terc-butilo

Una mezcla de 2,98 g (0,01 moles) de 2-ciclopentil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona, 2,15 g (0,011 moles) de bromoacetato de terc-butilo, 2,76 g (0,02 moles) de carbonato potásico y 15 ml de dimetilformamida se agita a 10 25° durante 1 hora y después se vierte en 50 ml de agua. El (1-oxo-2-ciclopentil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetato de terc-butilo que se separa se filtra, se lava con agua y se seca.

15 Etapa D: Acido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

Una solución de 4,13 g (0,01 moles) de (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetato de terc-butilo y 0,3 g de ácido p-toluensulfónico en 50 ml de benceno se calienta a reflujo durante 10 minutos y después se 20 enfría a 25°C dando ácido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que funde a 113-114°C después de recristalizar de ácido acético.

25

1

EJEMPLO 12

Acido (1-oxo-2-bencil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

Etapa A: 2-Bencil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

5

Se añaden 1,68 g (0,015 moles) de terc-butóxido potásico en 40 ml de alcohol terc-butílico seco a una solución a reflujo de 2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona en 50 ml de benceno. Después de calentar a reflujo durante 30 minutos, se añaden gota a gota 1,72 g (0,01 moles) de bromuro de bencilo en 10 ml de benceno. Después de calentar a reflujo durante 30 minutos más, se enfría la mezcla, se añaden 10 ml de agua y la mezcla se evapora a sequedad. El residuo se lava con agua y se recoge en éter. La solución etérea se lava con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo siruposo de 2-bencil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona (3 g) se emplea directamente en la siguiente etapa sin purificación.

10

15

20

Etapa B: 2-Bencil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

Se mezclan 6 g de 2-bencil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona con 60 g de hidrocloreuro de piridina y la mezcla se calienta a 180°C durante 3 horas. El líquido oscuro se vierte en 1 litro de agua y el producto pulverulento oscuro se recoge y cristaliza de ácido acético para dar 2 g de 2-bencil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona,

25

1 p.f. 219-221°C. El producto se identifica por su espectro de resonancia magnética nuclear.

RMN: (DMSO-D₆) - δ 11,5 (1S - -OH)

δ 7,2 (5S - aromático)

5 δ 6,9 (1S - aromático)

δ 1,1 (3S - -CH₃)

Etapa C: Acido (1-oxo-2-bencil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

10 Se disuelven 2 g (0,0062 moles) de 2-bencil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona en 20 ml de dimetilformamida (DMF) y se añade 1 g (0,007 moles) de carbonato potásico. La mezcla se agita a 60°C durante 20 minutos, después se añaden 1,17 g (0,007 moles) de bromoacetato de etilo y la
15 mezcla se agita a 60°C durante 2 horas. Se añade una solución de 0,56 g (0,01 moles) de hidróxido potásico en 50 ml de metanol. La mezcla se calienta a reflujo durante media hora y se vierte en 500 ml de agua. Se filtra la solución y se acidula con ácido clorhídrico. El aceite que se separa se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua,
20 se seca sobre sulfato magnésico y se evapora. El residuo solidifica por trituración con cloruro de butilo y se cristaliza de ácido acético/agua (1:1) para obtener 1,1 g de ácido (1-oxo-2-bencil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-acético, p.f. 167-168°C.

25

Análisis elemental para C₁₉H₁₆Cl₂O₄:

1 Calculado: C, 60,18; H, 4,25
 Encontrado: C, 60,13; H, 4,33.

EJEMPLO 13

5 Acido [1-oxo-6',7'-dicloroespiro-(ciclo pentano-1,2'-indan)-
 5'-iloxil]acético

Etapa A: 2,3-Dicloro-4-(6-bromohexanoil)anisol

10 Se enfría a 5°C una mezcla agitada de 89 g (0,50 moles) de 2,3-dicloroanisol y 120 g (0,59 moles) de cloruro de 6-bromohexanoilo en 500 ml de cloruro de metileno y se trata poco a poco con 74 g (0,56 moles) de cloruro de aluminio durante un periodo de media hora. La mezcla de reacción se mantiene a 25°C durante 18 horas, después se vierte en 1 litro de agua de hielo conteniendo 100 ml de ácido clorhídrico, se separa la fase orgánica y se lava con agua, hidróxido sódico al 2 % y ácido clorhídrico diluido. El cloruro de metileno se evapora a presión reducida. El producto crudo se disuelve en 200 ml de éter, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se trata con 600 ml de hexano dando 2,3-dicloro-4-(6-bromohexanoil)anisol que funde a 52-53°C.

15 Análisis elemental para $C_{13}H_{15}BrCl_2O_2$:
 Calculado: C, 44,10; H, 4,27
 Encontrado: C, 44,33; H, 4,16

25

1 Etapa B: 2-(4-Clorobutil)-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

Se calienta en un baño de vapor durante 2 horas una mezcla agitada de 10 g de 2,3-dicloro-4-(6-bromohexanoil)-anisol, 4 g de hidrocloreuro de dimetilamina, 2 g de paraformaldehído y 0,5 ml de ácido acético, se trata con 30 ml de DMF y se calienta durante 2,5 horas más. La mezcla de reacción se vierte en agua, se extrae con éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del éter se obtienen 9 g de 2,3-dicloro-4-(6-cloro-2-metilenhexanoil)anisol crudo que se cicloalquila por tratamiento con 50 ml de ácido sulfúrico concentrado. La solución en ácido sulfúrico se vierte en 300 ml de agua dando 5,8 g de 2-(4-clorobutil)-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona que funde a 92°C después de recrystalizar de ciclohexano.

15 Análisis elemental para $C_{14}H_{15}Cl_3O_2$:

Calculado: C, 52,28; H, 4,70; Cl, 33,07

Encontrado: C, 52,25; H, 4,50; Cl, 33,03.

20 Etapa C: 5'-Metoxi-6',7'-dicloroespiro-(ciclopentano-1,2'-indanona)

Se calienta a reflujo en atmósfera inerte una suspensión agitada de 370 mg (0,0155 moles) de hidruro sódico en 250 ml de 1,2-dimetoxietano. A lo largo de un periodo de 20 minutos se añade una solución de 4,5 g (0,014 moles) de 2-(4-clorobutil)-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona en 50 ml de 1,2-dimetoxietano y se mantiene el reflujo durante 3 ho-

1 ras. Se destila el disolvente hasta un volumen de 50 ml y se vierte en 300 ml de agua dando 2,6 g de 5'-metoxi-6',7'-dicloroespiro-(ciclopentano-1,2'-indanona) que funde a 170°C después de recrystalizar de etanol/agua.

5 Análisis elemental para $C_{14}H_{14}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 58,97; H, 4,95

Encontrado: C, 59,34; H, 5,08.

Etapa D: 5'-Hidroxi-6',7'-dicloroespiro-(ciclopentano-1,2'-indanona)

10 Se calienta a 185°C, durante 1 hora, una mezcla agitada de 2,6 g (0,0091 moles) de 5'-metoxi-6',7'-dicloroespiro-(ciclopentano-1,2'-indanona) y 26 g de hidrocloreuro de piridina y después se vierte en 200 ml de agua. La 5'-hidroxi-6',7'-dicloroespiro-(ciclopentano-1,2'-indanona) que se separa (2,3 g) funde a 236°C después de recrystalizar de nitrometano.

15

Análisis elemental para $C_{13}H_{12}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 57,55; H, 4,46

Encontrado: C, 57,77; H, 4,54.

20

Etapa E: Ácido [1'-oxo-6',7'-dicloroespiro-(ciclopentano-1,2'-indan)-5'-iloxi]acético

25

Se prepara ácido [1'-oxo-6',7'-dicloroespiro-(ciclopentano-1,2'-indan)-5'-iloxi]acético siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 5, Etapa G, empleando las siguientes sustancias: 2,3 g (0,0085 mg

1 les) de 5'-hidroxi-6',7'-dicloroespiro-(ciclopentano-1,2'-
indanona), 2,7 g de carbonato potásico, 2,1 ml de bromoace-
tato de etilo y 25 ml de DMF. El proceso anterior produce
2,7 g (96 %) de ácido [1'-oxo-6',7'-dicloroespiro-(ciclo-
5 pentano-1,2'-indan)-5'-iloxi]acético que después de recris-
talizar de nitrometano funde a 195°C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{14}Cl_2O_4$:

Calculado: C, 54,73; H, 4,29

Encontrado: C, 55,00; H, 4,25.

10

EJEMPLO 14

Acido [1-oxo-2-(2-cloroalil)-2-metil-6,7-dicloro-5-indanil-
oxi]acético

Etapa A: 2-Metil-2-propargil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

15

Se prepara 2-metil-2-propargil-5-metoxi-6,7-dicloro-
1-indanona siguiendo prácticamente el mismo procedimiento
descrito en el Ejemplo 4, Etapa B, empleando los siguien-
tes reactivos: 14,7 g (0,06 moles) de 2-metil-5-metoxi-6,7-
dicloro-1-indanona, 1,72 g (0,072 moles) de hidruro sódico,
500 ml de 1,2-dimetoxietano y 8 ml de bromuro de propargilo.

20

El proceso anterior produce 16,5 g (97 %) de 2-metil-2-
propargil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona, que después de
recristalizar de metilciclohexano funde a 118°C.

Análisis elemental para $C_{14}H_{12}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 59,39; H, 4,27

25

Encontrado: C, 59,76; H, 4,40.

1

EJEMPLO 15

Acido [1'-oxo-6',7'-dicloroespiro-(ciclohexano-1,2'-indan)-
5'-iloxi]acético

Etapa A: 2,3-Dicloro-4-(7-bromoheptanoil)anisol

5

El compuesto del título se prepara siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 13, Etapa A, empleando las siguientes sustancias: 89 g (0,5 moles) de 2,3-dicloroanisol, 127 g (0,56 moles) de cloruro de 7-bromoheptanoilo, 74 g (0,56 moles) de cloruro de aluminio y 500 ml de cloruro de metileno. Este proceso produce 107 g (58 %) de 2,3-dicloro-4-(7-bromoheptanoil)anisol que después de recristalizado de ciclohexano funde a 57°C.

10

Análisis elemental para $C_{14}H_{17}BrCl_2O_2$:

Calculado: C, 45,68; H, 4,65

15

Encontrado: C, 45,53; H, 4,66.

Etapa B: 2-(5-Cloropentil)-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

El compuesto del título se prepara siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 13, Etapa B, empleando las siguientes sustancias: 22,5 g (0,06 moles) de 2,3-dicloro-4-(7-bromoheptanoil)anisol, 22,5 g de hidrocioruro de dimetilamina, 4,7 g de paraformaldehído y 1,8 ml de ácido acético y la cetona α,β -insaturada cruda así obtenida es cicloalquilada en 100 ml de ácido sulfúrico. Este proceso produce 15 g de 2-(5-cloropentil)-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona que después de recristalizar de

20

25

1 benceno/hexano funde a 115°C.

 Análisis elemental para $C_{15}H_{17}Cl_3O_2$:

 Calculado: C, 53,67; H, 5,10; Cl, 31,69

 Encontrado: C, 53,39; H, 5,15; Cl, 31,36.

5 Etapa C: 5'-Metoxi-6',7'-dicloroespiro-(ciclohexano-1,2'-indanona)

 El compuesto del título se prepara siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa A, empleando las siguientes sustancias: 11 g (0,0289 moles) de 2-(5-cloropentil)-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona, 150 ml de benceno, 100 ml de terc-butanol y 4,86 g de terc-butóxido potásico. Este proceso produce 8,6 g (100 %) de 5'-metoxi-6',7'-dicloroespiro-(ciclohexano-1,2'-indanona) que después de recrystalizar de cloruro de butilo funde a 15 210°C.

 Análisis elemental para $C_{15}H_{16}Cl_2O_2$:

 Calculado: C, 60,21; H, 5,39

 Encontrado: C, 60,37; H, 5,46.

20 Etapa D: 5'-Hidroxi-6',7'-dicloroespiro-(ciclohexano-1,2'-indanona)

 El compuesto del título se prepara siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 13, Etapa D, empleando las siguientes sustancias: 9,0 g de 5'-metoxi-6',7'-dicloroespiro-(ciclohexano-1,2'-indanona) 25 y 90 g de hidrocioruro de piridina. Este proceso produce

1 8,0 g (93 %) de 5'-hidroxi-6',7'-dicloroespiro-(ciclohexano-1,2'-indanona) que después de recrystalizar de etanol funde a 268-270°C.

Análisis elemental para $C_{14}H_{14}Cl_2O_2$:

5 Calculado: C, 58,96; H, 4,95

Encontrado: C, 59,08; H, 5,01.

Etapa E: Acido [1'-oxo-6',7'-dicloroespiro-(ciclohexano-1,2'-indan)-5'-iloxi]acético

10 El compuesto del título se prepara siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 5, Etapa G, empleando las siguientes sustancias: 8,0 g de 5'-hidroxi-6',7'-dicloroespiro-(ciclohexano-1,2'-indanona), 7,0 g de carbonato potásico, 6,0 ml de bromoacetato de etilo y 60 ml de dimetilformamida. Este proceso produce 7,0 g
15 (73 %) de ácido [1'-oxo-6',7'-dicloroespiro-(ciclohexano-1,2'-indan)-5'-iloxi]acético que después de recrystalizado de nitrometano funde a 225°C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{16}Cl_2O_4$:

20 Calculado: C, 55,99; H, 4,70

Encontrado: C, 55,69; H, 4,73.

EJEMPLO 16

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

Etapa A: (1-Oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetónitrilo

25 Se calienta a reflujo durante 18 horas una mezcla

1 agitada de 8,2 g (0,03 moles) de 2-isopropil-2-metil-5-hi-
droxi-6,7-dicloro-1-indanona, 4,15 g (0,03 moles) de car-
bonato potásico, 2,4 g (0,032 moles) de cloroacetnitrilo
5 y 0,5 g de yoduro potásico en acetona. Se evapora el disol-
vente y el residuo se trata con 100 ml de agua dando 8,0 g
de (1-oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-
acetnitrilo que funde a 133°C, después de recristalizar
de cloruro de butilo.

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

10 Calculado: C, 57,71; H, 4,84; N, 4,49

 Encontrado: C, 57,53; H, 4,72; N, 4,57.

Etapa B: 5-(1-Oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-5-inda-
niloximetil)tetrazol

15 Una solución agitada de 6,2 g (0,02 moles) de (1-
oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetoni-
trilo, 1,55 g (0,024 moles) de azida sódica y 1,24 g (0,023
moles) de cloruro amónico en 30 ml de DMF se calienta en
una atmósfera inerte durante 1 hora, se vierte sobre 200 ml
de agua y se acidula con ácido clorhídrico. El 5-(1-oxo-
20 2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)tetrazol
que se separa (4,2 g) funde a 173°C después de recristali-
zar de metanol/agua.

Análisis elemental para $C_{15}H_{16}Cl_2N_4O_2$:

25 Calculado: C, 50,72; H, 4,54; N, 15,77

 Encontrado: C, 50,53; H, 4,36; N, 15,66.

EJEMPLO 17

Acido (1-oxo-2-ciclopentil-2,6-dimetil-7-cloro-5-indanil-oxi)acético

Etapa A: 2'-Cloro-3'-metil-4'-metoxi-2-ciclopentilacetofenona

Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, Etapa A, empleando las siguientes sustancias: 36,5 g (0,234 moles) de 2-metil-3-cloroanisól, 37,7 g (0,257 moles) de cloruro de ciclopentilacetilo, 34,3 g (0,257 moles) de cloruro de aluminio y 250 ml de cloruro de metileno, se obtienen 50 g (80%) de 2'-cloro-3'-metil-4'-metoxi-2-ciclopentilacetofenona que destila a 145-165°C/0,6 mm.

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

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

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

Etapa B: 2'-Cloro-3'-metil-4'-metoxi-2-ciclopentilacrilofenona

Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, Etapa B, empleando las siguientes sustancias: 45 g (0,169 moles) de 2'-cloro-3'-metil-4'-metoxi-2-ciclopentilacetofenona, 12,6 g (0,42 moles) de paraformaldehído, 61 g (0,75 moles) de hidrocioruro de dimetilamina y 4,2 ml de ácido acético, se obtienen 36,3 g (78 %) de 2'-cloro-3'-metil-4'-metoxi-2-ciclopentilacrilofenona que,

1 después de recristalizar de éter de petróleo, funde a 45-
46,5°C.

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

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

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

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

10 Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito
en el Ejemplo 9, Etapa C, empleando las siguientes sustan-
cias: 36,3 g de 2'-cloro-3'-metil-4'-metoxi-2-ciclopentil-
acrilofenona y 200 ml de ácido sulfúrico, se obtienen
30,7 g (85 %) de 2-ciclopentil-5-metoxi-6-metil-7-cloro-
1-indanona, que después de recristalizada de hexano funde
a 73-74°C.

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

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

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

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

20 Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito
en el Ejemplo 9, Etapa D, empleando las siguientes sustan-
cias: 2,79 g (0,01 moles) de 2-ciclopentil-5-metoxi-6-metil-
7-cloro-1-indanona, 0,264 g (0,011 moles) de hidruro sódico,
100 ml de 1,2-dimetoxietano y 3,11 ml (0,05 moles) de
25 yoduro de metilo, se obtienen 2,8 g (96 %) de 2-ciclopentil-
2,6-dimetil-5-metoxi-7-cloro-1-indanona que funde a

1 48-52°C después de purificar por cromatografía.

Análisis elemental para $C_{17}H_{21}ClO_2$:

Calculado: C, 69,73; H, 7,23

Encontrado: C, 69,68; H, 7,33.

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

10 Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, Etapa F, empleando las siguientes sustancias: 5,4 g (0,0184 moles) de 2-ciclopentil-2,6-dimetil-5-metoxi-7-cloro-1-indanona, 7,36 g (0,552 moles) de cloruro de aluminio y 200 ml de heptano, se obtienen 3,3 g de 2-ciclopentil-2,6-dimetil-5-hidroxi-7-cloro-1-indanona, p.f. 175-177°C de etanol/agua.

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

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

Encontrado: C, 69,07; H, 6,71.

Etapa F: Acido (1-oxo-2-ciclopentil-2,6-dimetil-7-cloro-5-indaniloxi)acético

20 Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, Etapa F, empleando las siguientes sustancias: 3,1 g (0,011 moles) de 2-ciclopentil-2,6-dimetil-5-hidroxi-7-cloro-1-indanona, 3,8 g (0,0275 moles) de carbonato potásico, 3,1 ml (0,0275 moles) de bromoacetato de etilo y 50 ml de DMF, se obtiene ácido (1-oxo-2-ciclopentil-2,6-dimetil-7-cloro-5-indaniloxi)acético con un ren-

25

1 dimiento de 76 g y un punto de fusión de 117-119°C des-
pués de triturar con hexano.

 Análisis elemental para $C_{18}H_{21}ClO_4$:

 Calculado: C, 64,18; H, 6,29

5 Encontrado: C, 64,22; H, 6,37.

EJEMPLO 18

Acido (1-oxo-2-cinamil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-
acético

Etapa A: 2-Cinamil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

10 Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito
en el Ejemplo 12, Etapa A, empleando las siguientes sustan-
cias: 2,5 g (0,01 moles) de 2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-
1-indanona, 65 ml de alcohol tero-butílico, 60 ml de ben-
ceno, 1,68 g (0,015 moles) de terc-butóxido potásico y 2 g
15 (0,01 moles) de bromuro de cinamilo, se obtienen 3,4 g
(94 %) de 2-cinamil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indano-
na que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa B: 2-Cinamil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

20 Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito
en el Ejemplo 7, Etapa B, empleando las siguientes sustan-
cias: 3,4 g de 2-cinamil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-
indanona y 35 g de hidrocioruro de piridina, se obtienen
2,3 g (72 %) de 2-cinamil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-
1-indanona que después de recristalizar de ácido acético/
25 agua funde a 201-203°C.

1 Análisis elemental para $C_{19}H_{16}Cl_2O_3$:
Calculado: C, 65,72; H, 4,64
Encontrado: C, 65,62; H, 4,60.

5 Etapa C: Acido (1-oxo-2-cinamil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

10 Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, Etapa G, empleando las siguientes sustancias: 2,6 g (0,009 moles) de 2-cinamil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona, 1,67 g (0,010 moles) de bromoacetato de etilo, 1,38 g (0,010 moles) de carbonato potásico y 30 ml de DMF, se obtienen 1,6 g (44 %) de acido (1-oxo-2-cinamil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que después de recristalizado de benceno funde a 110-120°C.

15 Análisis elemental para $C_{21}H_{18}Cl_2O_4$:
Calculado: C, 62,24; H, 4,48
Encontrado: C, 62,37; H, 4,53.

EJEMPLO 19

(1-Oxo-2-isopropil-2-metil-3-bromo-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetato de etilo

20 Etapa A: (1-Oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetato de etilo

25 A una solución de 8,0 g (0,024 moles) de ácido (1-oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético en 50 ml de etanol se añaden 13 ml de éterato de trifluoruro de boro. La mezcla de reacción se calienta a

1 reflujo durante media hora, se lava con agua y se enfría
para dar 7,5 g (87 %) de (1-oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-
dicloro-5-indaniloxi)acetato de etilo, p.f. 113°C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{20}Cl_2O_4$:

5 Calculado: C, 56,84; H, 5,61

Encontrado: C, 56,82; H, 5,63.

Etapa B: (1-Oxo-2-isopropil-2-metil-3-bromo-6,7-dicloro-
5-indaniloxi)acetato de etilo

10 Se calienta a reflujo durante 4 horas una solución
de 3,6 g (0,01 moles) de (1-oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-
dicloro-5-indaniloxi)acetato de etilo, 2,4 g (0,0134 moles)
de N-bromosuccinimida y 20 mg de peróxido de benzoilo en
tetracloruro de carbono, se enfría y se filtra para sepa-
15 rar la succinimida. Se evapora el disolvente y el produc-
to crudo se purifica por cromatografía de columna y des-
pués se recrystaliza de ciclohexano para dar (1-oxo-2-iso-
propil-2-metil-3-bromo-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetato de
etilo prácticamente puro, p.f. 83-85°C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{19}BrCl_2O_4$:

20 Calculado: C, 46,60; H, 4,37

Encontrado: C, 46,80; H, 4,37.

EJEMPLO 20

Acido (1-oxo-2,2,3-trimetil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

25 Etapa A: 2'.3'-Dicloro-4'-metoxi-2-metilbutirofenona

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5,

1 Etapa A, empleando como sustancias reaccionantes 100 g
(0,565 moles) de 2,3-dicloroanisol, 75 g (0,62 moles)
de cloruro de 2-metilbutirilo, 83 g (0,62 moles) de clo-
5 ruro de aluminio y 400 ml de cloruro de metileno, se ob-
tiene 2',3'-dicloro-4'-metoxi-2-metilbutirofenona.

Etapa B: 2-Bromo-2-metil-2',3'-dicloro-4'-metoxibutirophe-
nona

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejem-
plo 5, Etapa B, empleando como sustancias reaccionantes
26 g (0,10 moles) de 2',3'-dicloro-4'-metoxi-2-metilbu-
tirofenona, 75 ml de ácido acético y 16 g (0,10 moles) de
bromo, se obtiene 2-bromo-2-metil-2',3'-dicloro-4'-meto-
xibutiropfenona,

Etapa C: 2-Etiliden-2',3'-dicloro-4'-metoxipropiofenona.

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5,
Etapa C, empleando como sustancias reaccionantes 34 g
(0,1 moles) de 2-bromo-2-metil-2',3'-dicloro-4'-metoxi-
butirofenona, 17,4 g (0,2 moles) de bromuro de litio y
200 ml de DMF, se obtiene 2-etiliden-2',3'-dicloro-4'-me-
20 toxipropiofenona.

Etapa D: 2,3-Dimetil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5,
Etapa D, empleando como sustancias reaccionantes 30 g de
2-etiliden-2',3'-dicloro-4'-metoxipropiofenona y 120 ml
de ácido sulfúrico, se obtiene 2,3-dimetil-5-metoxi-6,7-

1 dicloro-1-indanona.

Etapa E: 2,2,3-Trimetil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5,
Etapa E, empleando como sustancias reaccionantes 13 g
5 (0,05 moles) de 2,3-dimetil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-inda-
nona, 1,44 g (0,06 moles) de hidruro sódico, 500 ml de
1,2-dimetoxietano y 8 ml de yoduro de metilo, se obtiene
2,2,3-trimetil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona.

Etapa F: 2,2,3-Trimetil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7,
Etapa B, empleando como sustancias reaccionantes 10 g de
2,2,3-trimetil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona y 100 g de
hidrocloruro de piridina, se obtiene 2,2,3-trimetil-5-
hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona.

15 Etapa G: Acido (1-oxo-2,2,3-trimetil-6,7-dicloro-5-indanil-
oxi)acético

 Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla
de 6,1 g (0,025 moles) de 2,2,3-trimetil-5-hidroxi-6,7-
dicloro-1-indanona, 5,58 g (0,03 moles) de ácido yodoacé-
20 tico y 4,14 g (0,03 moles) de carbonato potásico en 80 ml
de acetona. Se evapora la acetona y el residuo se disuelve
en agua y se acidula con ácido clorhídrico. El acido (1-
oxo-2,2,3-trimetil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que
se separa se filtra, se lava con agua y se seca.

25

1

EJEMPLO 21

Acido (1-oxo-2-ciclopentil-2,6,7-trimetil-5-indaniloxi)-
acético

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

5

Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, Etapa A, empleando las siguientes sustancias: 73,9 g (0,544 moles) de 2,3-dimetilanisol, 87,6 g (0,598 moles) de cloruro de ciclopentilacetilo, 83,0 g (0,598 moles) de cloruro de aluminio y 500 ml de cloruro de metileno, se obtienen 114,4 g (86 %) de 2',3'-dimetil-4'-metoxiciclopentilacetofenona que destila a 150-165°C/1 mm.

10

Análisis elemental para $C_{16}H_{22}O_2$:

Calculado: C, 78,01; H, 9,00

15

Encontrado: C, 78,20; H, 9,52.

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

20

Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, Etapa B, empleando las siguientes sustancias: 71,5 g (0,291 moles) de 2',3'-dimetil-4'-metoxiciclopentilacetofenona, 21,8 g de paraformaldehído, 105 g de hidrocioruro de dimetilamina y 7,3 ml de ácido acético, se obtienen 62 g (82 %) de 2',3'-dimetil-4'-metoxi-2-ciclopentilacrilofenona.

25

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

Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito

1 en el Ejemplo 9, Etapa C, empleando las siguientes sustan-
cias: 25,2 g de 2',3'-dimetil-4'-metoxi-2-ciclopentilacri-
lofenona y 200 ml de ácido sulfúrico, se obtienen 25,2 g
5 (100 %) de 2-ciclopentil-5-metoxi-6,7-dimetil-1-indanona
que después de recristalizada de hexano funde a 69-70°C.

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-2,6,7-trimetil-5-metoxi-1-indanona

10 Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito
en el Ejemplo 11, Etapa A, empleando las siguientes sus-
tancias: 2,58 g (0,01 moles) de 2-ciclopentil-5-metoxi-
6,7-dimetil-1-indanona, 50 ml de terc-butanol, 50 ml de
benceno, 1,68 g (0,015 moles) de terc-butóxido potásico y
15 3,12 ml (0,05 moles) de yoduro de metilo, se obtiene
2-ciclopentil-2,6,7-trimetil-5-metoxi-1-indanona. La 2-ci-
clopentil-2,6,7-trimetil-5-metoxi-1-indanona se identifi-
ca y caracteriza por su espectro de masas: m/c 272 (M^+),
204 (pico básico, $m^+-C_5H_9$).

20 Etapa E: 2-Ciclopentil-2,6,7-trimetil-5-hidroxi-1-indanona

Siguiendo prácticamente el mismo procedimiento des-
crito en el Ejemplo 7, Etapa B, empleando las siguientes
sustancias: 10 g de 2-ciclopentil-2,6,7-trimetil-5-meto-
xi-1-indanona y 100 g de hidrocloreuro de piridina, se ob-
25 tiene 2-ciclopentil-2,6,7-trimetil-5-hidroxi-1-indanona.

1 se disuelve en agua, se filtra y acidula con ácido clorhídrico dando ácido α,α -dimetil-(1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético.

EJEMPLO 23

5 Acido 4-(1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)butírico

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, Etapa G, empleando como sustancias reaccionantes 30,9 g (0,1 moles) de 2-ciclopentil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona, 15,2 g (0,11 moles) de carbonato potásico, 200 ml de DMF, 23,5 g (0,11 moles) de 4-bromobutirato de etilo, 200 ml de agua y 40 ml de hidróxido sódico 10 N, se obtiene ácido 4-(1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)butírico.

15

EJEMPLO 24

Acido 3-(1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)propiónico

20 Se disuelven 15,5 g (0,05 moles) de 2-ciclopentil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona en 50 ml de solución de hidróxido sódico al 10 %. La solución se calienta a reflujo y se añaden 36,0 g (0,5 moles) de β -propiolactona a una velocidad suficiente para mantener el reflujo de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se mantiene básica mediante adición de hidróxido sódico al 25 10 %. Se enfría la mezcla y se acidula con ácido clorhí-

1 drico diluido. El producto se extrae con éter y de la solu-
ción etérea se extrae con una solución al 5 % de bicarbona-
to sódico. Por acidulación se obtiene el producto deseado.

EJEMPLO 25

5 N-Etil-(1-oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-
acetamida

Se calienta a reflujo durante 1 hora una solución de
0,6 g de ácido (1-oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-5-inda-
niloxi)acético y 0,3 ml de cloruro de tionilo en 10 ml de
10 benceno. Se destila el disolvente a presión reducida y el
aceite residual se trata con 20 ml de benceno y 0,5 ml de
etilamina. Al cabo de 1 hora, la mezcla de reacción se vier-
te en agua y se extrae con éter, que se lava con ácido clor-
hídrico diluido y solución acuosa de bicarbonato sódico. La
15 solución etérea se seca sobre sulfato magnésico y se evapora
a presión reducida dando N-etil-(1-oxo-2-isopropil-2-metil-
6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetamida que funde a 146°C después
de recristalizar de cloruro de butilo.

20 Análisis elemental para $C_{17}H_{21}Cl_2NO_3$:
Calculado: C, 56,99; H, 5,91; N, 3,91
Encontrado: C, 57,04; H, 6,04; N, 3,91.

EJEMPLO 26

25 Acido (-)(1-oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-
acético

A una solución de 36,5 g (0,11 moles) de ácido (1-oxo-

1 2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético racémi-
co en 200 ml de etanol absoluto se añade una solución de
32,5 g (0,011 moles) de l-(-)-cinconidina en 150 ml de eta-
5 nol absoluto. La sal que se separa se recristaliza seis ve-
ces de acetonitrilo disuelto en agua y se acidula con ácido
clorhídrico. La solución se extrae con éter, se lava con
agua, se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se eva-
pora a presión reducida para dar ácido (-)-(1-oxo-2-isopropil-
2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que funde a 145°C
10 después de recristalizar de ácido acético/agua.

$$[\alpha]_D^{25} = -48,4^\circ \text{ (c = 3, acetona).}$$

Análisis elemental para $C_{15}H_{16}Cl_2O_4$:

Calculado: C, 54,40; H, 4,87

Encontrado: C, 53,95; H, 4,87.

15

EJEMPLO 27

Acido (+)(1-oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)- acético

De los filtrados del Ejemplo 26 se aislan, después de
tratar con solución acuosa ácida, 16,6 g (0,050 moles) de
20 ácido (+)(1-oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-
acético parcialmente resuelto, que se disuelve en 1,6 litros
de acetonitrilo y se trata con 14,7 g (0,050 moles) de cinco-
nina. La sal que se separa se recristaliza cinco veces de
acetonitrilo. El ácido (+)(1-oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-
25 dicloro-5-indaniloxi)acético se aísla como se ha descrito

1 en el Ejemplo 26 y funde a 148°C después de recrystalizar de ácido acético/agua.

$$[\alpha]_D^{25} = +48,4^\circ \text{ (c = 3, acetona).}$$

Análisis elemental para $C_{15}H_{16}Cl_2O_4$:

5 Calculado: C, 54,40; H, 4,87

Encontrado: C, 54,43; H, 4,98.

EJEMPLO 28

Acido (+)(1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

10 A una solución de 66,51 g (0,1862 moles) de ácido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético racémico en 500 ml de etanol absoluto se añade una solución de 54,81 g (0,1862 moles) de 1-(-)cinconidina en 500 ml de etanol absoluto y se añade 1 litro de agua. La sal que se
15 se separa se recrystaliza de etanol acuoso al 50 % (seis veces). El ácido (+)(1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético es aislado como se describe en el Ejemplo 26 y funde a 70-74°C.

$$[\alpha]_D^{25} = +34^\circ \text{ (c = 2, acetona).}$$

20 Análisis elemental para $C_{17}H_{18}Cl_2O_4$:

Calculado: C, 57,16; H, 5,08; Cl, 19,85

Encontrado: C, 57,10; H, 5,41; Cl, 19,66.

EJEMPLO 29

Acido (-)(1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

25 A partir de los filtrados del Ejemplo 28 se obtienen

1 8,3 g (0,023 moles) de ácido (-)-(1-oxo-2-ciclopentil-2-me-
til-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético parcialmente resuelto
que se combina con 2,81 g (0,023 moles) de 1-(-)- α -metil-
bencilamina y la sal así formada se recristaliza cinco veces
5 de etanol acuoso al 50 %. El ácido (-)-(1-oxo-2-ciclopent-
til-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético se aísla como
se describe en el Ejemplo 26 y funde a 70-74°C.

$$[\alpha]_D^{25} = -34^\circ \quad (c = 2, \text{ acetona}).$$

Análisis elemental para $C_{17}H_{18}Cl_2O_4$:

10 Calculado: C, 57,16; H, 5,08; Cl, 19,85

Encontrado: C, 57,18; H, 5,36; Cl, 20,00

EJEMPLO 30

Acido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniltio)-
acético

15 Etapa A: 2',3'-Dicloro-4'-metiltio-2-ciclopentilacetofenona

Se prepara la 2',3'-dicloro-4'-metiltio-2-ciclopent-
tilacetofenona siguiendo prácticamente el mismo procedimien-
to descrito en el Ejemplo 10, Etapa A, empleando las siguien-
tes sustancias: 63,1 g (0,327 moles) de 2,3-diclorotioani-
20 sol, 300 ml de cloruro de metileno, 52,7 g (0,367 moles) de
cloruro de ciclopentilacetilo y 48,0 g (0,36 moles) de clo-
ruro de aluminio.

Etapa B: 2',3'-Dicloro-4'-(2-ciclopentilacriloil)tioanisol

25 Se prepara el 2',3'-dicloro-4'-(2-ciclopentilacriloil)-
tioanisol siguiendo prácticamente el mismo procedimiento des-

1 crito en el Ejemplo 10, Etapa B, utilizando las siguientes
sustancias: 54,5 g (0,18 moles) de 2',3'-dicloro-4'-metil-
tio-2-ciclopentilacetofenona, 21,6 g (0,72 moles) de para-
formaldehido, 9,65 g de ácido sulfúrico concentrado y 450 ml
5 de dioxano.

Etapa C: 2-Ciclopentil-5-metiltio-6,7-dicloro-1-indanona

Se prepara 2-ciclopentil-5-metiltio-6,7-dicloro-1-inda-
nona siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito
en el Ejemplo 10, Etapa C, empleando las siguientes sustan-
10 cias: 10 g de 2',3'-dicloro-4'-(2-ciclopentilacriloil)tio-
anisol y 50 ml de ácido sulfúrico concentrado.

Etapa D: 2-Ciclopentil-2-metil-5-metiltio-6,7-dicloro-1-
indanona

Se prepara 2-ciclopentil-2-metil-5-metiltio-6,7-diclo-
15 ro-1-indanona siguiendo prácticamente el mismo procedimien-
to descrito en el Ejemplo 10, Etapa D, empleando las si-
guientes sustancias: 7,9 g (0,025 moles) de 2-ciclopentil-
5-metiltio-6,7-dicloro-1-indanona, 200 ml de 1,2-dimetoxi-
etano, 660 mg (0,0275 moles) de hidruro sódico y 7,5 ml de
20 yoduro de metilo.

Etapa E: 2-Ciclopentil-2-metil-5-mercapto-6,7-dicloro-1-
indanona

A una suspensión agitada de 3,59 g (0,01 moles) de 2-
ciclopentil-2-metil-5-metiltio-6,7-dicloro-1-indanona en
25 100 ml de amoníaco líquido, enfriada en un baño de acetona

1 y hielo seco, se añaden 460 mg (0,02 átomos-gramo) de sodio
en pequeñas porciones hasta que persiste un color azul per-
manente. Se agrega 1,0 g de cloruro amónico, se evapora el
exceso de amoniaco y la mezcla de reacción se disuelve en
5 agua, se acidula y se extrae con éter y se lava con agua, se
seca sobre sulfato magnésico y se evapora a presión reducida
dando 2-ciclopentil-2-metil-5-mercapto-6,7-dicloro-1-indano-
na.

10 Etapa F: Acido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-
indaniltio)acético

Se prepara ácido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-
dicloro-5-indaniltio)acético siguiendo prácticamente el mis-
mo procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa F, emplean-
do las siguientes sustancias: 3,47 g (0,01 moles) de 2-ciclo-
15 pentil-2-metil-5-mercapto-6,7-dicloro-1-indanona, 40 ml de
DMF, 2,78 g (0,02 moles) de carbonato potásico y 2,9 g (0,02
moles) de bromoacetato de etilo.

EJEMPLO 31

20 Preparación de ácido (1-oxo-2,2-dimetil-3-fenil-6,7-dicloro-
5-indaniloxi)acético

Etapa A: 2',3'-Dicloro-4'-metoxipropiofenona

Se enfría a 5°C una mezcla agitada de 177,0 g (1,0 mo-
les) de 2,3-dicloroanisol y 101,8 g (1,1 moles) de cloruro de
propionilo en 600 ml de cloruro de metileno y se trata con
25 146,7 g (1,1 moles) de cloruro de aluminio, durante un perio-

1 do de hora y media. La mezcla de reacción se deja calentar
a 25°C y al cabo de 16 horas se vierte sobre 2 litros de
agua de hielo y 200 ml de ácido clorhídrico concentrado. La
fase orgánica se lava con solución de hidróxido sódico al
5 10 % y solución salina saturada y se seca sobre sulfato mag-
nésico. Después de evaporar el disolvente, el producto se
cristaliza de hexano para dar 124,5 g (53 %) de 2',3'-diclo-
ro-4'-metoxipropiofenona que funde a 51-54°C.

Etapa B: 2,3-Dicloro-4-(2-bencilidenmetil)anisol

10 A una mezcla de 124,5 g (0,53 moles) de 2',3'-diclo-
ro-4'-metoxipropiofenona y 54,5 ml (0,53 moles) de benzal-
dehido disueltos en 1 litro de etanol se añaden gota a gota
117,0 ml (0,59 moles) de solución de hidróxido sódico al
20 %. El producto comienza a precipitar después de haber
15 agregado las tres cuartas partes de la base. Al cabo de
2 horas a 25°C se recoge el producto sólido filtrando con
succión para dar 163,2 g (95 %) de 2,3-dicloro-4-(2-benci-
lidenmetil)anisol que funde a 137,5-139°C después de cris-
talizar de etanol.

20 Análisis elemental para $C_{17}H_{14}Cl_2O_2$:
Calculado: C, 63,57; H, 4,39
Encontrado: C, 63,69; H, 4,49.

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

25 Se calienta a reflujo suave, durante 67 horas, 100 g
(0,32 moles) de 2,3-dicloro-4-(2-bencilidenmetil)anisol y

1 400 ml de ácido trifluoroacético. Se separa este último y el residuo oleoso se tritura con éter dando 80,0 g de 2-metil-3-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona que, por cristalización de benceno, funde a 155-157°C.

5 Análisis elemental para $C_{17}H_{14}Cl_2O_2$:

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

Encontrado: C, 63,17; H, 4,59.

Etapa D: 2,2-Dimetil-3-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

10 Una mezcla de 9,63 g (0,03 moles) de 2-metil-3-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona y 18,7 ml (0,3 moles) de yoduro de metilo disueltos en 100 ml de dimetilformamida a 25°C, bajo nitrógeno, se tratan poco a poco con 4,2 g (0,036 moles) de metóxido sódico a lo largo de un periodo de 45 minutos. El yoduro sódico se separa por filtración y el filtrado amarillo se vierte sobre 500 ml de agua para precipitar 6,57 g de 2,2-dimetil-3-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona que funde a 146-148°C después de cristalizar de ciclohexano.

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

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

Encontrado: C, 64,56; H, 5,04

Etapa E: 2,2-Dimetil-3-fenil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

25 Se calienta a 180°C durante 2 horas una mezcla agitada de 6,5 g (0,02 moles) de 2,2-dimetil-3-fenil-5-metoxi-6,7-

1 dicloro-1-indanona y 60 g de hidrocioruro de piridina y des
pués se vierte en 800 ml de agua. La 2,2-dimetil-3-fenil-
5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona que se separa (5,10 g) fun
de a 259-262°C después de recristalizar de etanol/agua 2:1.

5 Análisis elemental para $C_{17}H_{14}Cl_2O_2$:

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

Encontrado: C, 63,09; H, 4,52

Etapas F: Acido (1-oxo-2,2-dimetil-3-fenil-6,7-dicloro-5-
indaniloxi)acético

10 Se calienta a 55-60°C, durante 3 horas, una mezcla
agitada de 5,0 g (0,0156 moles) de 2,2-dimetil-3-fenil-5-
hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona, 4,32 g (0,0312 moles) de
carbonato potásico y 5,22 g (0,0312 moles) de bromoacetato
de etilo en 60 ml de dimetilformamida y después se trata
15 con 2,29 g (0,0343 moles) de hidróxido potásico disueltos
en una cantidad mínima de agua en metanol (60 ml) y se ca-
lienta en un baño de vapor durante 3 horas. La mezcla de
reacción se vierte en 600 ml de agua y se acidula con áci-
do clorhídrico 6 N para precipitar el producto que, por
20 trituration con hexano y cristalización de ácido acético/
agua 1:1, da 2,52 g de acido (1-oxo-2,2-dimetil-3-fenil-
6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que funde a a 163-164,5°C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{16}Cl_2O_4$:

Calculado: C, 60,17; H, 4,25; Cl, 18,70

25 Encontrado: C, 59,57; H, 3,91; Cl, 18,81.

EJEMPLO 32

Preparación de ácido (1-oxo-2,2,3-trimetil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

Etapas A: 2,2,3-Trimetil-3-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

Una mezcla de 9,63 g (0,03 moles) de 2-metil-3-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona y 18,7 ml (0,3 moles) de yoduro de metilo disueltos en 100 ml de dimetilformamida bajo nitrógeno a 25°C se trata poco a poco con 6,72 g (0,06 moles) de terc-butóxido potásico con enfriamiento intermitente en un baño de agua de hielo, a lo largo de un periodo de 5 horas. Después de la alquilación exhaustiva, es decir, después de añadir tres veces 20 ml de yoduro de metilo cada vez seguido de 5 g de terc-butóxido potásico, se repite este procedimiento hasta que la adición de la base no forma un color verde, se acidula con ácido clorhídrico 6 N para precipitar el producto que por trituración con hexano y cristalización de ácido acético/agua 1:1, da 3,49 g de ácido (1-oxo-2,2,3-trimetil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que funde a 189-190°C.

Análisis elemental para $C_{20}H_{18}Cl_2O_4$:

Calculado: C, 61,08; H, 4,61

Encontrado: C, 61,21; H, 4,69.

1

EJEMPLO 33

Preparación de ácido [1-oxo-2-(3-hidroxi-
butil)-2-isopropil-6,7-dicloro-5-indanilo-
xi]acético

5

Etapa A: Acido [1-oxo-2-isopropil-2-(3-oxo-
butil)-6,7-dicloro-5-indanilo-
xi]acético

10

Una solución agitada de 3,17 g (0,01 moles) de ácido (1-oxo-2-isopropil-6,7-dicloro-5-indanilo-
xi)acético y 3,2 g (0,05 moles) de metóxido sódico en 100 ml de metanol y 100 ml de benceno en atmósfera inerte se enfría a 0°C y se trata con 2,0 g (0,029 moles) de metil-vinil-cetona en 10 ml de metanol durante un periodo de media hora y después se agita durante 72 horas a 25°C. La mezcla de reacción se acidula con ácido acético, se evapora a sequedad, se extrae con cloroformo, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad dando ácido [1-oxo-2-isopropil-2-(3-oxobutil)-6,7-dicloro-5-indanilo-
xi]acético que funde a 125-128°C después de recrystalizar de metanol.

15

Análisis elemental para $C_{18}H_{20}Cl_2O_5$:

20

Calculado: C, 54,43; H, 5,77

Encontrado: C, 54,48; H, 5,85

Etapa B: Acido [1-oxo-2-(3-hidroxi-
butil)-2-isopropil-6,7-
dicloro-5-indanilo-
xi]acético

25

Se enfría a 5°C una suspensión agitada de 2,0 g (0,0052 moles) de ácido [1-oxo-2-isopropil-2-(3-oxobutil)-6,7-dicloro-5-indanilo-
xi]acético en 50 ml de agua y se trata durante

1 un periodo de media hora con una solución de 0,6 g (0,11 moles) de borohidruro potásico. La mezcla de reacción se agita a 10-15°C durante media hora y después se acidula con solución acuosa diluida de ácido clorhídrico dando ácido [1-oxo-2-(3-hidroxi-butil)-2-isopropil-6,7-dicloro-5-indaniloxi]acético en forma de sólido blanco que se filtra, se lava con agua y se seca.

Análisis elemental para $C_{18}H_{22}Cl_2O_5$:

Calculado: C, 55,54; H, 5,70; Cl, 18,22

10 Encontrado: C, 55,54; H, 6,21; Cl, 18,17.

EJEMPLO 34

Preparación de ácido 1-oxo-2-(hidroxiciclopentil)-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxiacético

15 Se añaden 8 ml de un medio de producción hidroxilado estéril a un tubo inclinado de microorganismos fúngicos.

El medio de producto hidroxilado se prepara combinando:

50 g/litro de cerelesa

20 g/litro de edamina

20 5 ml/litro de licor de infusión de maíz

y llevando esta solución total a un pH de 6,5 con hidróxido sódico. Se añade 1 litro de agua destilada y el medio de producto hidroxilado se calienta después a 121°C en autoclave. El crecimiento superficial se separa y se transfiere a un matraz de 250 ml con 32 ml de medio estéril. La mezcla se sacude durante 1 hora para separar las células. Des

1 pués de sacudir, se añaden 22 ml más de medio y la mezcla
se sacude de nuevo para dar un volumen total de unos 62 ml.
Siete matraces de 2 litros que contienen 22 ml de medio se
inoculan con 8 ml de suspensión celular cada uno. Los ma-
5 traces se incuban a 28°C y 220 revoluciones por minuto du-
rante 48 horas. A cada matraz se añaden 1,6 ml de solución
en alcohol metílico de 100 mg/ml de ácido 1-oxo-2-ciclopent-
til-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxiacético. La incubación
se termina 48 horas después de la adición del material de
10 partida anterior por adición de 8 ml de ácido fosfórico al
85 % a cada matraz. Se agrega una gota de poliglicol P-2000
a cada matraz y la solución se pasa por un filtro de vidrio
sinterizado para separar el medio de las células.

15 Al medio consumido combinado de todos los matraces se
añaden 1000 ml de acetato de etilo y la mezcla completa se
sacude durante 2 minutos en un embudo de separación. La fa-
se inferior se separa de la emulsión y la fase superior se
pasa por un filtro de vidrio sinterizado para romper la
emulsión. La fase superior resultante se separa de la fase
20 inferior residual y se evapora a sequedad con una corriente
de nitrógeno. La cromatografía en capa fina indica la pre-
sencia de unos 150 mg de material de partida y 750 mg de
ácido 1-oxo-2-(hidroxiciclopentil)-2-metil-6,7-dicloro-5-
indaniloxiacético.

25

1

EJEMPLO 35

Anhídrido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

5 Una solución agitada de 14,3 g (0,04 moles) de ácido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético en 100 ml de cloruro de metileno se trata con una solución de 4,12 g de dicitclohexil-carbo-di-imida en 50 ml de cloruro de metileno. Después de 1 hora se evapora el disolvente y el residuo se trata con 100 ml de éter. Se filtra la
10 dicitclohexilurea y el éter se evapora a presión reducida dando anhídrido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético en forma de aceite amarillo viscoso.

EJEMPLO 36

15 Preparación de N-amidino-(1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetamida

Etapa A: Cloruro de (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetilo

20 Se calienta a reflujo durante 1 hora una solución de 3,57 g (0,01 moles) de ácido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético y 2,38 g (0,02 moles) de cloruro de tionilo en 50 ml de benceno. Se evaporan a presión reducida el exceso de cloruro de tionilo y de benceno así como una porción posterior de 50 ml de benceno dando
25 cloruro de (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetilo en forma de aceite amarillo que se utiliza

1 en la Etapa B sin más purificación.

Etapa B: N-Amidino-(1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetamida

5 Una solución de 4,8 g (0,05 moles) de hidrocioruro de guanidina en 50 ml de metanol se trata con 2,7 g (0,05 moles) de metóxido sódico, se agita durante 5 minutos, se filtra para separar el cloruro sódico, se evapora a presión reducida hasta un volumen de 10 ml y se trata con el producto de la Etapa A. Después de media hora, la mezcla de
10 reacción se trata con agua dando N-amidino-(1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetamida que funde a 216°C.

Análisis elemental para $C_{18}H_{21}Cl_2N_3O_2$:

Calculado: C, 54,28; H, 5,31; N, 10,55

15 Encontrado: C, 54,47; H, 5,66; N, 10,33

EJEMPLO 37

Preparación de (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetato de metilo

20 Una solución de 357 mg (1 milimol) de ácido 1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético en 5 ml de éter se trata con una solución etérea de diazometano hasta que persiste el color amarillo. Por evaporación del éter y del exceso de diazometano se obtiene (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetato de metilo.
25

1

EJEMPLO 38

Acido (1-oxo-2-etil-2-metil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indanil-oxi)acético

Etapa A: 2',3'-Dicloro-4'-metoxibutirofenona

5

Se calienta a reflujo una solución de 57 g (0,248 moles) de 2',3'-dicloro-4'-hidroxibutirofenona en 400 ml de metanol. Se añaden alternativamente hidróxido sódico (40 g en 100 ml de agua) y sulfato de dimetilo, en pequeñas porciones a lo largo de media hora, para mantener la alcalinidad de la mezcla de reacción. Al enfriar se separa un sólido que se recristaliza de hexano para dar 50,2 g de 2',3'-dicloro-4'-metoxibutirofenona, p.f. 42-44°C.

10

Análisis elemental para $C_{11}H_{12}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 53,46; H, 4,89

15

Encontrado: C, 53,71; H, 4,93

Etapa B: 2,3-Dicloro-4-(2-bencilidenbutiril)anisol

20

A una mezcla de 19,4 g (0,183 moles) de benzaldehído y 42,2 g (0,183 moles) de 2',3'-dicloro-4'-metoxibutirofenona en 350 ml de etanol absoluto, se agregan gota a gota y agitando 35,9 ml de una solución de hidróxido sódico al 20 %. La mezcla se agita durante 22 horas. El producto sólido blanco que se separa se recoge y se seca al aire. Rendimiento: 55,6 g (91 %), p.f. 127-130°C.

25

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

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

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

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

5 Se calientan a reflujo suave, durante 70 horas, 111,0 g
(0,331 moles) de 2,3-dicloro-4-(2-bencilidenbutiril)anisol
y 350 ml de ácido trifluoracético. Se separa el ácido tri-
fluoracético y el residuo oleoso se tritura con éter para
10 dar 88,1 g (80 %) de 2-etil-3-fenil-6,7-dicloro-5-metoxi-
1-indanona que, por cristalización de benceno, funde a 141-
143°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

15 Etapa D: 2-Etil-2-metil-3-fenil-6,7-dicloro-5-metoxi-1-in-
 danona

 Una mezcla de 10,05 g (0,03 moles) de 2-etil-3-fenil-
6,7-dicloro-5-metoxi-1-indanona y 12,5 ml (0,2 moles) de
20 yoduro de metilo disueltos en 100 ml de dimetilformamida
y 100 ml de benceno a 0°C, bajo nitrógeno, se trata poco
a poco con 3,54 g (0,033 moles) de metóxido sódico durante
un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se agita
en un baño de agua de hielo durante 1 hora, después se vier-
te en 500 ml de agua, se extrae con benceno y la capa orgá-
nica se separa, se seca sobre sulfato magnésico anhidro,
25 se filtra y se concentra a sequedad para dar un residuo

1 oleoso que, por trituración con hexano, da 7,64 g (71 %) de
2-etil-2-metil-3-fenil-6,7-dicloro-5-metoxi-1-indanona que
funde a 132°C por cristalización de ciclohexano.

Análisis elemental para $C_{19}H_{18}Cl_2O_2$:

5 Calculado: C, 65,34; H, 5,19

Encontrado: C, 66,05; H, 5,36

Etapa E: 2-Etil-2-metil-3-fenil-6,7-dicloro-5-hidroxi-1-
indanona

10 Se calienta a 180°C, durante 2 horas, una mezcla agi-
tada de 7,0 g (0,02 moles) de 2-etil-2-metil-3-fenil-6,7-
dicloro-5-metoxi-1-indanona y 70 g de hidrocloreuro de piri-
dina y después se vierte sobre 800 ml de agua. La 2-etil-2-
metil-3-fenil-6,7-dicloro-5-hidroxi-1-indanona que se sepa-
ra (6,64 g) funde a 248°C después de recristalizar de eta-
15 nol/agua 2:1.

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

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

Encontrado: C, 64,64; H, 4,83.

20 Etapa F: Acido (1-oxo-2-etil-2-metil-3-fenil-6,7-dicloro-
5-indaniloxi)acético

25 Se calienta a 55-60°C durante 3 horas, una mezcla agi-
tada de 6,24 g (0,0186 moles) de 2-etil-2-metil-3-fenil-6,7-
dicloro-5-hidroxi-1-indanona, 5,15 g (0,0372 moles) de car-
bonato potásico y 6,22 g (0,0372 moles) de bromoacetato de
etilo en 60 ml de dimetilformamida y después se trata con

1 60 ml de agua y 5 ml (0,05 moles) de solución de hidróxido
sódico 10 N y se calienta a 80°C durante 1 hora. La mezcla
de reacción se añade lentamente sobre 800 ml de agua y 20 ml
5 de ácido clorhídrico 6 N para precipitar 3,7 g de ácido (1-
oxo-2-etil-2-metil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acéti-
co que funde a 192°C por cristalización de ácido acético/agua (1:1).

Análisis elemental para $C_{20}H_{18}Cl_2O_4$:

Calculado: C, 61,08; H, 4,61.

Encontrado: C, 61,33; H, 4,65

10

EJEMPLO 39

5-(1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-
etil)tetrazol

Etapa A: (1-Oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indanil-
oxi)acetonitrilo

15

Siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descri-
to en el Ejemplo 16, Etapa A, empleando las siguientes sus-
tancias: 8,98 g (0,03 moles) de 2-ciclopentil-2-metil-5-hi-
droxi-6,7-dicloro-1-indanona, 4,15 g de carbonato potásico,
2,26 g (0,03 moles) de cloroacetnitrilo, 0,495 g de yoduro
20 potásico y 150 ml de acetona, se obtienen 7,40 g (73 %) de
(1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)aceto-
nitrilo que, después de recristalizar de benceno/ciclohexa-
no 1:10, funde a 130-131°C.

25

Análisis elemental para $C_{17}H_{17}Cl_2NO_2$:

1 Calculado: C, 60,36; H, 5,07; N, 4,14

 Encontrado: C, 60,62; H, 5,08; N, 3,88

Etapa B: 5-(1-Oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indanilo-
ximetil)tetrazol

5 Siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 16, Etapa B, empleando las siguientes sustancias: 7,20 g (0,0213 moles) de (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indanilo)acetoni-

10 trilo, 40 ml de dimetilformamida, 1,69 g (0,0259 moles) de azida sódica y 1,39 g (0,0259 moles) de cloruro amónico, se obtienen 4,74 g de 5-(1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indanilo)acetoni-

 trilo que funde a 218-219°C después de recrystalizar de etanol.

 Análisis elemental para $C_{17}H_{18}Cl_2N_4O_2$:

15 Calculado: C, 53,55; H, 4,76; N, 14,70

 Encontrado: C, 53,63; H, 4,88; N, 14,77

EJEMPLO 40

5-[1'-oxo-6',7'-dicloroespiro(ciclohexano-1,2'-indan)-5'-
iloximetil]tetrazol

20 Etapa A: [1'-Oxo-6',7'-dicloroespiro(ciclohexano-1,2'-indan)-
5'-iloxi] acetoni-

 trilo

 El compuesto del título se prepara siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 16, Etapa A, empleando las siguientes sustancias: 8,55 g de 5'-hidroxi-6',7'-dicloroespiro(ciclohexano-1',2'-indanona), 4,15 g

25

1 de carbonato potásico, 2, 4 g de cloroacetnitrilo, 0,5 g de
yoduro potásico y 150 ml de acetona. Así se obtienen 8,0 g
(82 %) de [1'-oxo-6',7'-dicloroespiro(ciclohexano-1,2'-in-
dan)-5'-iloxi] acetnitrilo que, después de recrystalizar de
5 cloruro de butilo, funde a 165-167°C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{15}Cl_2NO_2$:

Calculado: C, 59,27; H, 4,66; N, 4,32

Encontrado: C, 59,60; H, 4,78; N, 4,34

Etapa B: 5-[1'-Oxo-6',7'-dicloroespiro(ciclohexano-1,2'-
10 -indan)-5'-iloximetil] tetrazol

El compuesto del título se prepara siguiendo práctica-
mente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 16, Eta-
pa B, empleando las siguientes sustancias: 8,4 g de aceto-
nitrilo de [1'-oxo-6',7'-dicloroespiro(ciclohexano-1,2'-indan)
15 -5'-iloximetil], 50 ml de dimetilformamida, 2,05 g de azida só-
dica, y 1,69 g de cloruro amoniaco. Así se obtienen 9,0 g de
tetrazol de 5-[1'-oxo-6', 7'-dicloroespiro(ciclohexano-1,2'-
-indan)-5'-iloximetil] que, después de recrystalizado de clo-
ruro de butilo, funde a 153°C.

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

Calculado: C, 52,33; H, 4,39; N, 15,26

Encontrado: C, 52,66; H 4,49; N, 14,85.

25

1

EJEMPLO 41

5-[1'-Oxo-6',7'-dicloroespiro(ciclopentano-1,2'-indan)-5'-
iloximetil]tetrazol

5

Etapa A: [1'-Oxo-6',7'-dicloroespiro(ciclopentano-1,2'-indan)-
5'-iloxi]acetonitrilo

10

El compuesto del título se prepara siguiendo práctica-
mente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 16, Eta
pa B, empleando las siguientes sustancias: 8,4 g de 5'-hi-
droxi-6',7'-dicloroespiro(ciclopentano-1,2'-indanona), 4,15 g
de carbonato potásico, 2,4 g de cloroacetonitrilo, 0,5 g de
de yoduro potásico y 150 ml de acetona. Así se obtienen 9,0 g
de [1'-oxo-6',7'-dicloroespiro(ciclopentano-1,2'-indan)-5'-
iloxi]acetonitrilo que, después de recrystalizar de cloruro
de butilo, funde a 153°C.

15

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

Calculado: C, 58,08; H, 4,22; N, 4,52

Encontrado: C, 58,27; H, 4,22; N, 4,35

20

Etapa B: 5-[1'-Oxo-6',7'-dicloroespiro(ciclopentano-1,2'-
indan)-5'-iloximetil]tetrazol

25

El compuesto del título se prepara siguiendo práctica-
mente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 16,
Etapa B, empleando las siguientes sustancias: 5,3 g de
[1'-oxo-6',7'-dicloroespiro(ciclopentano-1,2'-indan)-5'-
iloxi]acetonitrilo, 1,44 g de azida sódica, 1,14 g de clo-
ruro amónico y 35 ml de dimetilformamida. Así se obtienen

1 5,0 g (83 %) de 5-[1'-oxo-6',7'-dicloroespiro(ciclopentano-1,2'-indan)-5'-iloximetil]tetrazol que, después de recristalizar de acetonitrilo, funde a 191°C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{14}Cl_2N_4O_2$:

5 Calculado: C, 51,01; H, 3,99; N, 15,86

Encontrado: C, 51,27; H, 3,99; N, 16,22.

EJEMPLO 42

Preparación de ácido (1-oxo-2-isopropil-2-terc-butoximetil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

10 Una solución de 4,0 g (0,012 moles) de ácido (1-oxo-2-hidroximetil-2-isopropil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético, 6 ml de isobutileno, 20 ml de cloroformo y 0,1 ml de ácido sulfúrico concentrado, se tapa herméticamente para protegerla de la atmósfera y se agita a 25°C durante dos se-

15 manas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vierte en solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separa la capa de cloroformo, se lava con agua, se seca y el cloroformo se destila a presión reducida dando (1-oxo-2-isopropil-2-terc-butoximetil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-

20 acetato de terc-butilo que es hidrolizado en una solución metanólica de hidróxido potásico a reflujo. Por acidulación de la solución de hidrólisis se obtiene ácido (1-oxo-2-isopropil-2-terc-butoximetil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que funde a 148-149°C después de recristalizar de ácido

25 acético/agua.

1

Análisis elemental para $C_{19}H_{24}Cl_2O_5$:

Calculado: C, 56,59; H, 6,00

Encontrado: C, 57,01; H, 6,17.

5

Los nuevos compuestos de esta invención son agentes diuréticos y saluréticos. Además, estos compuestos también pueden mantener la concentración de ácido úrico en la sangre a los niveles de pretratamiento o incluso producir una reducción de la concentración de ácido úrico.

10

Asimismo, los compuestos de esta invención son agentes antihipertensores. En general, hemos encontrado que un grupo arilo o arilo sustituido, pero especialmente un grupo fenilo, en la posición 3 de los compuestos de Fórmula I, aumenta la actividad uricosúrica de los compuestos en comparación con las actividades diurética o salurética.

15

Los 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 variar entre amplios límites como, por ejemplo, en forma de tabletas rayadas conteniendo 5, 10, 25, 50, 100, 150, 250 y 500 mg del ingrediente activo, para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que ha de ser tratado. Estas dosis están muy por debajo de la dosis tóxica o letal de los productos.

20

25

Una forma de dosificación unitaria adecuada de los pro

1 ductos de esta invención puede ser administrada mezclan-
do 50 mg de un ácido 1-oxo-5-indaniloxialcanoico 2,2-di-
sustituído (I) o una de sus sales, ésteres o amidas adecua-
dos, con 149 mg de lactosa y 1 mg de estearato magnésico
5 e introduciendo los 200 mg de mezcla en una cápsula de ge-
latina del n° 1. Análogamente, empleando más ingrediente
activo y menos lactosa, pueden prepararse otras formas de
dosificación en cápsulas de gelatina del n° 1 y si fuera
necesario mezclar más de 200 mg de ingredientes, pueden
10 emplearse cápsulas mayores. Los comprimidos, píldoras u
otras dosis unitarias pueden prepararse de manera que in-
corporen los compuestos de esta invención por métodos con-
vencionales y, si se desea, pueden prepararse como elixi-
res o como soluciones inyectables por métodos muy conocidos
15 en farmacia. Una cantidad efectiva de la droga es habitual-
mente proporcionada a una dosis de 0,1 a 50 mg/kg de peso
corporal, aproximadamente. De preferencia, el intervalo es
de 1 mg a 7 mg/kg de peso corporal aproximadamente.

20 También se encuentra dentro de los límites de esta
invención el combinar dos ó más de los compuestos de la mis-
ma en una forma de dosis unitaria o combinar uno o más de
los compuestos de esta invención con otros diuréticos y
saluréticos conocidos o con otros agentes terapéuticos y/o
25 nutritivos deseados en forma de dosis unitaria. Por ejemplo
los compuestos de esta invención pueden combinarse con com-

1 los nuevos compuestos de esta invención.

EJEMPLO 44

Solución parenteral de (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetato sódico

5 Se disuelven 100 mg de ácido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético en 3 ml de solución 0,1 N de carbonato sódico hidrógeno. La solución se lleva a 10 ml con agua y se esteriliza.

EJEMPLO 45

10 Cápsula llenada en seco conteniendo 50 mg de ingrediente activo y 5 mg de N-amidino-(3,5-diamino-6-cloropirazin)-2-carboxamida por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
15 Acido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético	50 mg
N-amidino-(3,5-diamino-6-cloropirazin)-2-carboxamida	5 mg
Lactosa	144 mg
Estearato magnésico	<u>1 mg</u>
Cápsula (tamaño nº 1)	200 mg

20 El ácido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético y la N-amidino-(3,5-diamino-6-cloropirazin)-2-carboxamida se combinan y reducen a un polvo del nº 60 y después la lactosa y el estearato magnésico se pasan a través de un tamiz del nº 60 sobre el polvo y los
25 ingredientes combinados se mezclan durante 10 minutos y

1 luego se introducen en una cápsula de gelatina seca del nº 1.

EJEMPLO 46

5 Cápsulas llenadas en seco conteniendo 50 mg de ingrediente activo y 0,125 mg de reserpina por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
Acido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético	50 mg
Reserpina	0,125 mg
10 Lactosa	148,875 mg
Estearato magnésico	<u>1 mg</u>
Cápsula (tamaño nº 1)	200 mg

15 El ácido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético y la reserpina se combinan y reducen a un polvo del nº 60 y después la lactosa y el estearato magnésico se pasan por un tamiz del nº 60 sobre el polvo y los ingredientes combinados se mezclan durante 10 minutos y luego se introducen en cápsulas de gelatina seca del nº 1.

20 Pueden prepararse cápsulas similares llenadas en seco sustituyendo el ingrediente ácido indaniloxiacético del ejemplo anterior por uno cualquiera de los compuestos de esta invención.

25

1

EJEMPLO 47

Cápsulas llenadas en seco conteniendo 25 mg de ingrediente activo y 250 mg de levo-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilal-
nina

5

	<u>Por cápsula</u>
Acido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético	25 mg
Levo-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilal-	250 mg
nina	
Lactosa	124 mg
Estearato magnésico	<u>1 mg</u>
Cápsula (tamaño nº 0)	400 mg

10

15

El ácido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético y la levo-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metil-~~ala~~nina se combinan y reducen a un polvo del nº 60 y después la lactosa y el estearato magnésico se pasan a través de un tamiz del nº 60 sobre el polvo y los ingredientes combinados se mezclan durante 10 minutos y después se introducen en cápsulas de gelatina seca del nº 0.

20

25

Resultará evidente en la descripción anterior que los productos ácidos 1-oxo-5-indaniloxi-~~alcanoicos~~ 2,2-disustituidos (I) de esta invención constituyen una valiosa clase de compuestos que no han sido preparados antes de ahora. El experto en la técnica también observará que los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores son simplemente ilustrativos y susceptibles de amplias variaciones y

1 modificaciones sin apartarse del espíritu de esta inven-
ción.

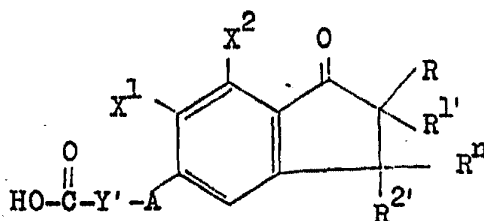
En resumen, La Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes

5

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento de preparación de ácidos 1-oxo-5-in-
daniloxi(o tio)alcanoicos 2,2-disustituídos de fórmula:

10



donde

15

A es oxígeno o azufre;

R es alquilo inferior o cicloalquilo;

R^{1'} es alquilo inferior, alqueni-
lo inferior, haloalqueni-
lo inferior, alquinilo inferior, fenilalquilo infe-
rior o fenilalqueni-
lo inferior, hidroxialquilo infe-
rior, oxoalquilo inferior, hidroxicicloalquilo, ciclo-
alquilalquilo inferior o

20

R y R^{1'} pueden estar unidos para formar con los átomos
de carbono a los que están enlazados un radical ci-
cloalquilo que contiene de 4 a 7 átomos de carbono en
el núcleo;

25

1 $R^{2'}$ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o arilo sustituido;

R^n es hidrógeno o metilo;

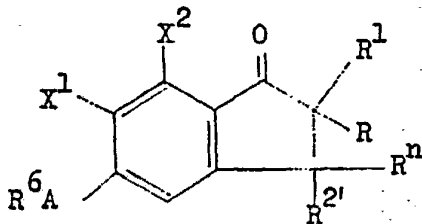
X^1 es hidrógeno, metilo o halógeno;

5 X^2 es metilo o halógeno o

X^1 y X^2 pueden estar unidos para formar una cadena de hidrocarbilenos e

Y' es un radical alquilenos o haloalquilenos que contiene 1 ó 3 átomos de carbono lineales

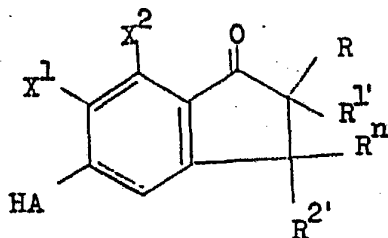
10 cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:



15

donde A , R , $R^{2'}$, R^n , y X^2 son los definidos anteriormente y R^6 es alquilo inferior, con un reactivo capaz de escindir el grupo éter como cloruro de aluminio, hidrocloreto de piridina, sodio en amoniaco líquido y similares, para formar un compuesto de fórmula:

20



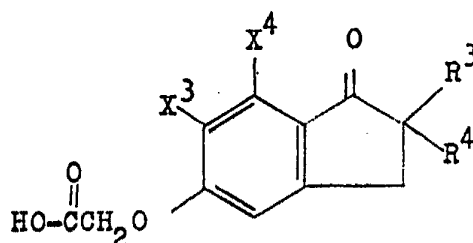
25

1 donde A, R, R^{1'}, R^{2'}, Rⁿ, X¹ y X² son los definidos ante-
riormente; tratar este último compuesto con un reactivo de
fórmula: ZY'-C(=O)OR⁵ donde Y' es el definido anteriormente, Z
es halógeno y R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior, en presen-
5 cia de una base y, cuando R⁵ es alquilo inferior, hidrolizar
el éster, y, si se desea, resolver dichos compuestos para
obtener los enantiómeros.

2.- Un procedimiento según la Reivindicación 1,
para la preparación de un compuesto de fórmula:

10

15



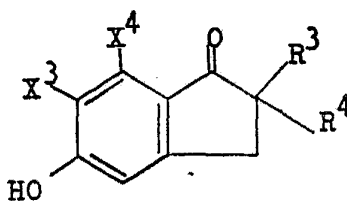
donde

20 R³ es alquilo inferior, cicloalquilo de 5 a 6 átomos
de carbono en el núcleo, hidroxicicloalquilo de 5
a 6 átomos de carbono o fenilalquilo inferior;

R⁴ es alquilo inferior o

25 R³ y R⁴ pueden estar unidos para formar con los áto-
mos de carbono a los que están enlazados un radi-

1 cal cicloalquilo que contiene 5 ó 6 átomos de car-
bono en el núcleo; X³ y X⁴ son radicales iguales o
diferentes, seleccionados entre metilo o cloro
cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compues-
5 to de fórmula: ZCH₂-C(=O)-OR⁵ donde Z es halógeno y R⁵ es hi-
drógeno o alquilo inferior, con un compuesto de fórmula:



donde R³, R⁴, X³ y X⁴ son los definidos anteriormente, en
presencia de una base y, cuando R⁵ es alquilo inferior, hi-
drolizar el éster.

15 3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, pa-
ra la preparación de ácido (1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-
6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético, que consiste en tratar
la 2-ciclopentil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona
con bromoacetato de etilo, en presencia de carbonato potási-
co, seguido de hidrólisis.

20 4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, pa-
ra la preparación de ácido (1-oxo-2-metil-2-isopropil-6,7-
dicloro-5-indaniloxi)acético, que consiste en tratar la
2-metil-2-isopropil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona con
25 bromoacetato de etilo, en presencia de carbonato potásico,
seguido de hidrólisis.

1 5. Un procedimiento según la Reivindicación 2, para la preparación de ácido (1-oxo-2-bencil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético, que consiste en tratar la
5 2-bencil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona con bromoacetato de etilo, en presencia de carbonato potásico, seguido de hidrólisis.

 6. Un procedimiento según la Reivindicación 2 para la preparación de ácido (1-oxo-2-etil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético, que consiste en tratar la 2-etil-
10 2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona con bromoacetato de etilo, en presencia de carbonato potásico, seguido de hidrólisis.

 7. Un procedimiento según la Reivindicación 2 para la preparación de ácido [1'-oxo-6',7'-dicloroespiro(ciclopentano-1,2'-indan)-5'-iloxi]acético, que consiste en tratar la 5'-hidroxi-6',7'-dicloroespiro(ciclopentano-1,2'-indan)-1-ona con bromoacetato de etilo, en presencia de carbonato potásico, seguido de hidrólisis.

 8. Un procedimiento según la Reivindicación 2, para la preparación de ácido [1'-oxo-6',7'-dicloroespiro(ciclohexano-1,2'-indan)-5'-iloxi]acético, que consiste en tratar la 5'-hidroxi-6',7'-dicloroespiro(ciclohexano-1,2'-indan)-1-ona con bromoacetato de etilo, en presencia de carbonato potásico, seguido de hidrólisis.

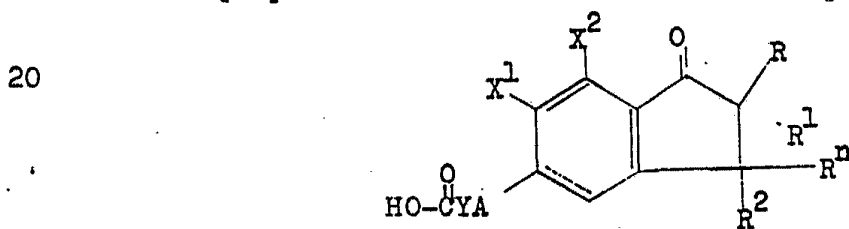
25

1 9. Un procedimiento según la Reivindicación 2 para
la preparación de ácido (1-oxo-2,2-dimetil-6,7-dicloro-5-
indaniloxi)acético, que consiste en tratar 2,2-dimetil-5-
5 hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona con bromoacetato de etilo,
en presencia de carbonato potásico, seguido de hidrólisis.

10 10. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de ácido (1-oxo-2,2,3-trimetil-3-fenil-6,7-
dicloro-5-indaniloxi)acético, que consiste en tratar la
2,2,3-trimetil-3-fenil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona
con bromoacetato de etilo, en presencia de carbonato potá-
sico, seguido de hidrólisis.

15 11. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de ácido (1-oxo-2,2,3-trimetil-6,7-dicloro-
5-indaniloxi)acético, que consiste en tratar la 2,2,3-tri-
metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona con ácido yodoacé-
tico, en presencia de carbonato potásico.

12.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para
la preparación de un enantiómero del compuesto de fórmula:



donde

- 25
- A es oxígeno o azufre;
 - R es alquilo inferior o cicloalquilo;
 - R¹ es alquilo inferior, alqueno inferior, haloalque-

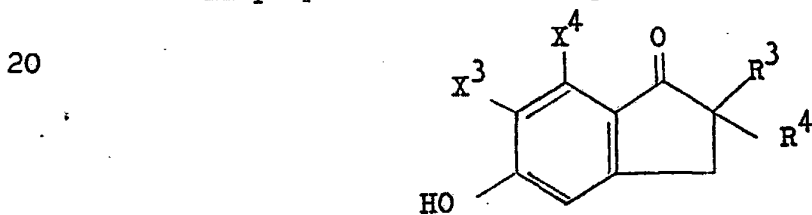
1 nilo inferior, alquinilo inferior, fenilalquilo inferior,
ferior, fenilalquenilo inferior, hidroxialquilo inferior,
5 inferior, alcoxi(inferior)alquilo inferior, oxoalquilo inferior,
hidroxicicloalquilo o cicloalquilalquilo inferior;
o
R y R¹ pueden estar unidos para formar con los átomos
de carbono a los que están enlazados un radical cicloalquilo o hidroxicicloalquilo;
R² es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, arilo o
10 arilo sustituido;
Rⁿ es hidrógeno o metilo;
X¹ es hidrógeno, metilo o halógeno;
X² es metilo o halógeno; o
X¹ y X² pueden estar unidos para formar una cadena de
15 hidrocarbilenos que contiene 3 ó 4 átomos de carbono e
Y es alquilenos o haloalquilenos conteniendo 4 átomos
de carbono como máximo;
que consiste en tratar la forma racémica del compuesto anterior
con una base ópticamente activa, precipitar la sal
20 resultante de un disolvente que disuelva preferentemente
a una forma enantiomérica de la sal en mayor grado que a la
otra y generar el enantiómero puro por tratamiento con un
ácido.
25 13. Un procedimiento según la Reivindicación 12 para
la preparación de ácido (-)-(1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-

1 6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que consiste en formar la
sal de 1-(-)- α -metilbencilamina del ácido (1-oxo-2-ciclo-
pentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético y generar
el enantiómero puro por tratamiento de la sal con un ácido.

5 14. Un procedimiento según la Reivindicación 12 para
la preparación del ácido (+)-(1-oxo-2-ciclopentil-2-metil-
6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que consiste en formar la
sal de 1(-)-cinconidina del ácido (1-oxo-2-ciclopentil-2-
metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético y generar el enan-
10 tiómero puro por tratamiento de la sal con un ácido.

15 15. Un procedimiento según la Reivindicación 12 para
la preparación de ácido (+)-(1-oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-
dicloro-5-indaniloxi)acético que consiste en formar la sal
de cinconina del ácido (1-oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-di-
cloro-5-indaniloxi)acético y después generar el enantióme-
ro puro por tratamiento de la sal con un ácido.

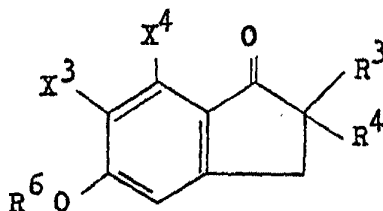
16. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de un compuesto de fórmula:



25 donde

- 1 R^3 es alquilo inferior o cicloalquilo;
 R^4 es alquilo inferior, fenilalquilo inferior o ciclo-
alquilo;
5 R^3 y R^4 pueden estar unidos para formar con los áto-
mos de carbono a los que están enlazados un radical
cicloalquilo de 5 ó 6 átomos de carbono;
 X^3 es hidrógeno, metilo o halógeno;
 X^4 es metilo o halógeno;

10 cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fór-
mula:



15

donde R^3 , R^4 , X^3 y X^4 son los definidos anteriormente y
 R^6 es alquilo inferior, con un reactivo capaz de escindir
el grupo éter.

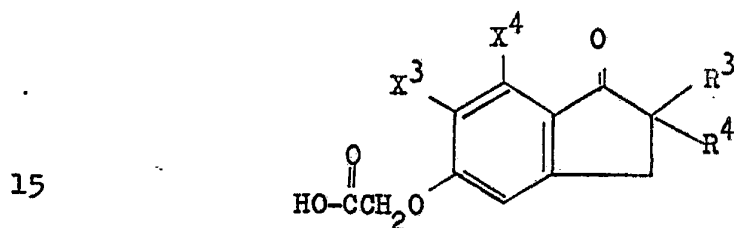
20 17. Un procedimiento según la Reivindicación 16 pa-
ra la preparación de 2-ciclopentil-2-metil-5-hidroxi-6,7-
dicloro-1-indanona que consiste en hacer reaccionar la
2-ciclopentil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona con
hidrocloruro de piridina.

25 18. Un procedimiento según la Reivindicación 16 pa-

1 ra la preparación de 2-isopropil-2-metil-5-hidroxi-6,7-di-
cloro-1-indanona que consiste en hacer reaccionar la 2-iso-
propil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona con cloruro
de aluminio.

5 19. Un procedimiento según la Reivindicación 16 pa-
ra la preparación de 5'-hidroxi-6',7'-dicloroespiro(ciclo-
pentano-1,2'-indan-1-ona) que consiste en hacer reaccionar
la 5'-metoxi-6',7'-dicloroespiro(ciclopentano-1,2'-indan-
1-ona) con hidrocioruro de piridina.

10 20.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, para
la preparación de un compuesto de fórmula:



donde

20 R^3 es alquilo inferior, cicloalquilo de 5 a 6 átomos
de carbono en el núcleo, hidroxicicloalquilo de 4
a 6 átomos de carbono o fenilalquilo inferior;

R^4 es alquilo inferior o

25 R^3 y R^4 pueden estar unidos entre sí para formar con
los átomos de carbono a los que están enlazados un
grupo cicloalquilo de 5 ó 6 átomos de carbono en el

1

núcleo;

X^3 y X^4 son radicales iguales o diferentes, seleccionados entre metilo o cloro,

y sus sales no tóxicas y farmacológicamente aceptables.

5

21.- Un procedimiento según la reivindicación 20, donde R^3 es ciclopentilo; R^4 es metilo y X^3 y X^4 son cloro, es decir; el compuesto obtenido es ácido (1-oxo-2-metil-2-ciclopentil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético.

10

22.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de la sal sódica del compuesto de la reivindicación 21.

15

23.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación del enantiómero dextro del compuesto de la reivindicación 21, es decir: ácido (+)-(1-oxo-2-metil-2-ciclopentil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético.

20

24.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación del enantiómero levo del compuesto de la reivindicación 21, es decir: ácido (-)-(1-oxo-2-metil-2-ciclopentil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético.

25

25.- Un procedimiento según la reivindicación 20, donde R^3 es isopropilo; R^4 es metilo y X^3 y X^4 son cloro, es decir: el compuesto obtenido es ácido(1-oxo-2-metil-2-isopropil-6,7-dicloro-5-indaniloxi) acético.

26.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación del enantiómero levo del compuesto de la rei

- 1 vindicación 25, es decir: ácido (-)-(1-oxo-2-metil-2-iso
propil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético.
- 27.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para
la preparación del enantiómero dextro del compuesto de la
5 reivindicación 25, es decir: ácido (+)-(1-oxo-2-metil-2-
isopropil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético.
- 28.- Un procedimiento según la reivindicación 20, don
de R^3 es bencilo; R^4 es metilo y X^3 y X^4 son cloro, es de
cir: el compuesto obtenido es ácido (1-oxo-2-bencil-2-metil-
10 6,7-dicloro-5-indaniloxi)-acético.
- 29.- Un procedimiento según la reivindicación 20,
donde R^3 es etilo; R^4 es metilo y X^3 y X^4 son cloro, es decir:
el compuesto obtenido es ácido (1-oxo-2-etil-2-metil-6,7-
dicloro-5-indaniloxi)acético.
- 15 30.- Un procedimiento según la reivindicación 20,
donde R^3 y R^4 están unidos formando un anillo de ciclopentano
y X^3 y X^4 son cloro, es decir, el compuesto obtenido es áci
do [1'-oxo-6,7'-dicloroespiro(ciclopentano-1,2'-indan)-5'-
iloxi] acético.
- 20 31.- Un procedimiento según la reivindicación 20, donde
 R^3 y R^4 están unidos entre sí para formar con los átomos
de carbono a los que están enlazados un anillo de ciclo-
hexano y X^3 y X^4 son cloro, es decir, el compuesto obtenido
es ácido [1'-oxo-6,7'-dicloroespiro-(ciclohexano-1,2'-indan)
25 -5'-iloxi] acético.

1 32.- Un procedimiento según la reivindicación 20, don
de R^3 es hidróxiciclopentilo; R^4 es metilo y X^3 y X^4 son
cloro, es decir, el compuesto obtenido es ácido (1-oxo-2-
hidroxiciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético.

5 33.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
R es isopropilo; R' es hidroximetilo; X^1 y X^2 son cloro; A
es oxígeno; Y es metileno; R^n es hidrógeno, es decir, el
compuesto obtenido es ácido (1-oxo-2-hidroximetil-2-isopropil-
6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético-

10 34.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
R es isopropilo; R^1 es terc-butoximetilo; X^1 y X^2 son cloro;
A es oxígeno; Y es metileno; R^n es hidrógeno, es decir, el
compuesto obtenido es ácido (1-oxo-2-isopropil-2-terc-butoxi-
metil)6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético.

15 35.- Un procedimiento según la reivindicación 20, donde
 R^3 y R^4 son metilo y X^3 y X^4 son cloro, es decir, el com-
puesto obtenido es ácido (1-oxo-2,2-dimetil-6,7-dicloro-5-
indaniloxi)acético.

20 36.- Un procedimiento según la reivindicación 20,
donde R^3 es ciclopentilo; R^4 es metilo; X^3 es metilo y X^4 es
cloro, es decir, el compuesto obtenido es ácido (1-oxo-2-
ciclopentil-2,6-dimetil-7-cloro-5-indaniloxi)acético.

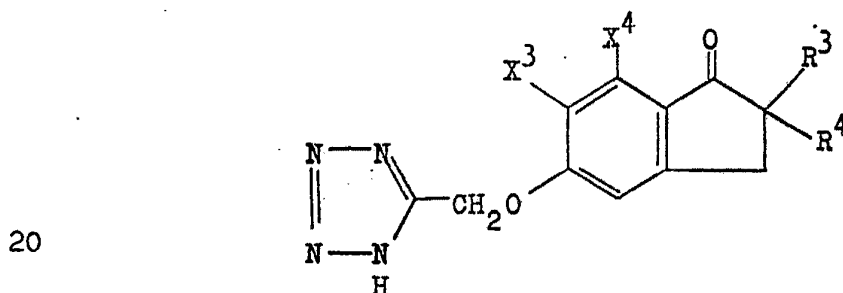
25 37.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R
y R^1 unidos son propileno; X^1 y X^2 son cloro; A es oxígeno; Y

1 es metileno y R^n es hidrógeno, es decir, el compuesto obtenido es ácido [1'-oxo-2-metil-6',7'-dicloroespiro(ciclopropano-1,2'-indan)-5'-iloxi]-acético-

5 38.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R , R^1 y R^n son metilo; R^2 es fenilo; A es oxígeno; Y es metileno y X^1 y X^2 son cloro, es decir, el compuesto obtenido es ácido (1-oxo-2,2,3-trimetil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético.

10 39.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es metilo; R^1 es etilo; R^2 es fenilo; R^n es hidrógeno; A es oxígeno; U es metileno y X^1 y X^2 son cloro, es decir, el compuesto obtenido es ácido (1-oxo-2-etil-2-metil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-acético.

15 40.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención de un compuesto de fórmula:



donde

25 R^3 es alquilo inferior, cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono en el núcleo, hidroxicicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono o fenilalquilo inferior;

1 R⁴ es alquilo inferior o
R³ y R⁴ pueden estar unidos para formar con los áto-
mos de carbono a los que están enlazados un grupo
cicloalquilo de 5 ó 6 átomos de carbono en el nú-
5 cleo;
X³ y X⁴ son radicales iguales o diferentes, selecciona-
dos entre metilo o cloro
y sus sales no tóxicas y farmacológicamente aceptables.

10 41.- Un procedimiento según la reivindicación 40,
donde R³ es ciclopentilo, R⁴ es metilo y X³ y X⁴ son cloro,
es decir, el compuesto obtenido es 5-(1-oxo-2-ciclopentil-2-
metil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)tetrazol.

15 42.- Un procedimiento según la reivindicación 40,
donde R³ es isopropilo, R⁴ es metilo y X³ y X⁴ son cloro, es de
cir, el compuesto obtenido es 5-(1-oxo-2-isopropil-2-metil-6,7-
dicloro-5-indaniloximetil)tetrazol.

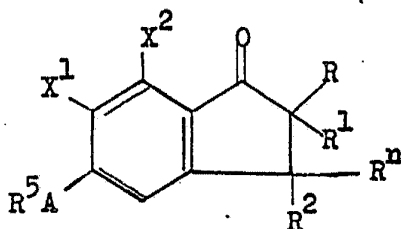
20 43.- Un procedimiento según la reivindicación 40, don-
de R² es hidrógeno, R³ y R⁴ están unidos para formar un anillo
de ciclopentano y X³ y X⁴ son cloro, es decir, el compuesto
obtenido es [1'-oxo.6',7'-dicloroespiro(ciclopentano-1,2'-indan)
-5'-iloximetil] tetrazol.

25 44.- Un procedimiento según la reivindicación 40, donde
R² es hidrógeno, R³ y R⁴ están unidos para formar con los áto-
mos de carbono a los que están enlazados un anillo de ciclo-
hexano y X³ y X⁴ son cloro, es decir el compuesto obtenido es

1 5-[1'-oxo-6',7'-dicloroespiro(ciclohexano-1,2'-indan)-5'-iloxi
metil]tetrazol.

45.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para
la obtención de un compuesto de fórmula:

5



10 donde

A es oxígeno o azufre;

R es alquilo inferior o cicloalquilo;

R¹ es alquilo inferior, alqueno inferior, haloalque-
nilo inferior, alquino inferior, fenilalquilo in-

15

ferior, fenilalqueno inferior, hidroalquilo in-
ferior, alcoxi(inferior)alquilo inferior, oxoalqui-
lo inferior, hidrocicloalquilo o cicloalquilalqui-
lo inferior;

20 R y R¹ pueden estar unidos entre sí para formar con
los átomos de carbono a los que están enlazados un
grupo cicloalquilo;

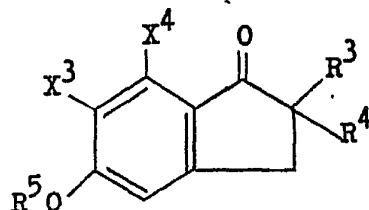
R² es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, arilo o
arilo sustituido;

25 Rⁿ es hidrógeno o metilo ò

- 1 R^1 y R^2 , junto con los átomos de carbono a los que es-
 tán enlazados, son ciclopropilo;
 X^1 es hidrógeno, metilo o halógeno;
 X^2 es metilo o halógeno o
 5 X^1 y X^2 pueden estar unidos para formar una cadena de
 hidrocarbilenos y
 R^5 es hidrógeno o alquilo inferior.

46.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para
 la obtención de un compuesto de fórmula:

10



15 donde

15

R^3 es alquilo inferior, alqueno inferior, hidroxial-
 quilo inferior, alcoxi(inferior)alquilo inferior,
 cicloalquilo, hidroxicicloalquilo o fenilalquilo in-
 ferior;

20

R^4 es alquilo inferior o

R^3 y R^4 pueden estar unidos para formar con los átomos
 de carbono a los que están enlazados un radical ci-
 cloalquilo que contiene de 5 a 6 átomos de carbono
 en el núcleo;

25

X^3 y X^4 son radicales iguales o diferentes, seleccio-
 nados entre metilo o cloro y

R^5 es hidrógeno o metilo.

1 47.- Un procedimiento según la reivindicación 46, donde R^3 es ciclopentilo, R^4 es metilo y X^3 y X^4 son cloro, es decir, el compuesto obtenido es 2-ciclopentil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona.

5 48.- Un procedimiento según la reivindicación 46, donde R^3 es isopropilo, R^4 es metilo y X^3 y X^4 son cloro, es decir el compuesto obtenido es 2-isopropil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona.

10 49.- Un procedimiento según la reivindicación 46, donde R^3 es bencilo, R^4 es metilo y X^3 y X^4 son cloro, es decir el compuesto obtenido es 2-bencil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona.

15 50.- Un procedimiento según la reivindicación 46, donde R^3 y R^4 son metilo y X^3 y X^4 son cloro, es decir el compuesto obtenido es 2,2-dimetil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona.

20 51.- Un procedimiento según la reivindicación 46, donde R^3 y R^4 están unidos para formar un grupo ciclohexilo y X^3 y X^4 son cloro, es decir el compuesto obtenido es 1'-cexo-6',7'-dicloroespiro(ciclohexano-1,2'-indan-1'-ona).

25 52.- Un procedimiento según la reivindicación 46, donde R^3 es etilo, R^4 es metilo y X^3 y X^4 son cloro, es decir el compuesto obtenido es 2-etil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona.

 53.- Un procedimiento según la reivindicación 46, donde

1 R^3 y R^4 están unidos para formar un grupo ciclopentilo, X^3 y
 X^4 son cloro, es decir, el compuesto obtenido es 5'-hidroxi-
6'-7'-dicloroespiro-(ciclopentan-1,2'-indan)-1-ona.

5 54.- Un procedimiento según la reivindicación 45, donde
R, R^1 y R^n son metilo, R^2 es fenilo, A es oxígeno, Y es meti-
leno y X^1 y X^2 son cloro, es decir, el compuesto obtenido es
2,2,3-trimetil-3-fenil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona.

10 55.- Un procedimiento según la reivindicación 45, donde
R es metilo, R^1 es etilo, R^2 es fenilo, R^n es hidrógeno, A es
oxígeno, Y es metileno y X^1 y X^2 son cloro, es decir, el com-
puesto obtenido es 2-etil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-inda-
nona.

15 56.- Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS 1-OXO-5-INDANILOXI(O TIO)
ALCANOICO 2,2-DISUSTITUIDOS". .

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente Memoria Descriptiva que consta de ciento veinticinco
páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 9 de Octubre de 1973

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25