



code, A61k

Nº 419.506

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Ave., RAHWAY,  
New Jersey 07065, U.S.A.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
NUEVOS ACIDOS (1-OXO-2,3-HIDROCARBILLEN-  
5-INDANILOXI)ALCANOICO.

Prioridad: de las solicitudes de patentes canadienses.  
Nº 153.921 del 13 de octubre de 1972  
Nº 178,825 del 28 de Agosto de 1.973.

-----

1

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

Se describen los ácidos [1-oxo-2,3-hidrocarbilen-5-indaniloxi(o tio)]alcanoicos y sus sales, ésteres y amidas no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Los productos presentan utilidad farmacéutica polifuncional ya que ejercen actividad diurética, salurética, uricosúrica y antihipertensora. También se describen los procedimientos para la preparación de estos compuestos y los métodos de tratamiento que consisten en administrar estos compuestos y composiciones.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

Esta invención se refiere a una nueva clase de compuestos químicos que puede ser descrita en general como ácidos [1-oxo-2,3-hidrocarbilen-5-indaniloxi(y tio)]alcanoicos y sus sales, ésteres y amidas no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Además, esta invención se refiere a métodos para la preparación de estos compuestos, de composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a métodos de tratamiento que consisten en administrar estas composiciones y compuestos.

20

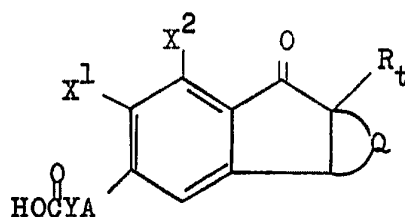
Los estudios farmacológicos indican que estos compuestos son eficaces agentes diuréticos y saluréticos que pueden ser utilizados en el tratamiento de los estados asociados a la retención de electrolitos y fluidos. Estos compuestos también son útiles en el tratamiento de la hipertensión. Además, estos compuestos pueden mantener la concentración de ácido úrico en el organismo a niveles de pretratamiento o incluso

25



1 producir una disminución de la concentración de ácido úri-  
co.

Los compuestos de esta invención pueden ser descri-  
tos con más detalle mediante la siguiente representación  
5 general:



10

donde A es oxígeno o azufre;  $X^1$  está seleccionado entre hi-  
drógeno, halógeno, como flúor, bromo, cloro, yodo y simila-  
res y metilo;  $X^2$  es halógeno, como flúor, cloro, bromo y  
yodo, metilo y trifluormetilo y, tomados juntos, los dos  
15 radicales X pueden estar unidos para formar una cadena hi-  
drocarbilénica que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en-  
tre sus puntos de unión, por ejemplo trimetileno, tetrameti-  
leno y 1,3-butadienileno; Y es un radical alquileno o halo-  
alquileno conteniendo 4 átomos de carbono como máximo, como  
20 por ejemplo metileno, etileno, propilideno, isopropilideno,  
isobutilideno, fluormetileno y similares; R es hidrógeno o  
alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, propilo, iso-  
propilo, butilo y similares; el subíndice t es 1 ó 0; y Q  
representa un puente de hidrocarbilenos que contiene, junto  
25 con los átomos de carbono del núcleo de indano a los que es



1           tá unido, de 3 a 6 átomos de carbono; y formando un anillo  
hidrocarbilenico que es insaturado o saturado. La inven-  
ción también comprende las sales, los ésteres alquílicos  
inferiores y las amidas farmacéuticamente aceptables y los  
5           derivados donde el grupo carboxi ha sido sustituido por un  
grupo 5-tetrazolilo.

          Por conveniencia de concepto los compuestos antes  
descritos de esta invención pueden ser considerados como  
derivados 2,3-hidrocarbilenicos de los ácidos 5-indaniloxi-  
10          alcanoicos sustituidos.

          Cuando se administran a las dosis terapéuticas, en  
vehículos convencionales, estos ácidos [1-oxo-2,3-hidrocar-  
bilen-5-indaniloxi(y tio)]alcanoicos reducen eficazmente la  
cantidad de iones sodio y cloruro en el organismo, hacen  
15          descender los excesos peligrosos del nivel de humores y en  
general alivian los estados habitualmente asociados al ede-  
ma. Además, estos compuestos resuelven un importante pro-  
blema asociado a muchas de los actuales diuréticos y salu-  
réticos. Muchos de los diuréticos y saluréticos actuales,  
20          cuando son administrados, presentan tendencia a inducir una  
hiperuricemia que puede precipitar ácido úrico o urato só-  
dico o ambos en el cuerpo y puede ser la causa de casos de  
gota de leves a graves. Así, los ácidos [1-oxo-2,3-hidro-  
carbilen-5-indaniloxi(y tio)]alcanoicos de esta invención  
25          constituyen una herramienta eficaz para tratar a los pa-



1                   cientos que requieren un tratamiento diurético y salurético  
co sin incurrir en el riesgo de inducción de gota. Además,  
los ácidos [1-oxo-2,5-hidrocarbilen-5-indaniloxi(y tio)]al-  
canoicos de esta invención son eficaces agentes antihiper-  
5                   tensores.

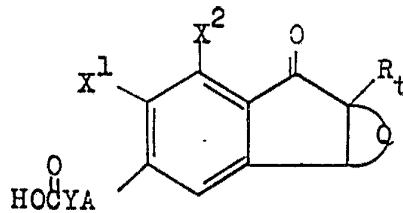
                  Por lo tanto, un objeto de esta invención es propor-  
cionar 2,3-hidrocarbilen-indanos que responden a la descrip-  
ción anterior y que presentan actividades diurética, salu-  
rética, uricosúrica y antihipertensora.

10                   También es un objeto de esta invención proporcionar  
procedimientos para la preparación de estos indanos de áci-  
do [1-oxo-2,3-hidrocarbilen-5-indaniloxi(y tio)]alcanoico  
y proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden  
una cantidad terapéuticamente efectiva de estos compuestos  
15                   así como un método de tratamiento que consiste en adminis-  
trar estos compuestos y composiciones.

COMPENDIO DE LA INVENCION

                  En su aspecto de producto, esta invención se refiere  
a ácidos [1-oxo-2,3-hidrocarbilen-5-indaniloxi(y tio)]alca-  
20                   noicos que presentan propiedades farmacológicas diuréticas,  
saluréticas, uricosúricas y antihipertensoras, de la si-  
guiente fórmula, junto con sus sales farmacéuticamente acep-  
tables:

25



10

15

donde A es oxígeno o azufre; Y es un radical alquilenos o haloalquilenos con 4 átomos de carbono como máximo; X<sup>1</sup> está seleccionado entre hidrógeno, halógeno y metilo; X<sup>2</sup> es halógeno o metilo y X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> pueden estar unidos para formar una cadena hidrocarbónica que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; R<sub>t</sub> es hidrógeno o alquilo inferior y el subíndice t es cero o 1; Q representa una cadena hidrocarbónica y contiene, junto con los átomos de carbono del núcleo de indano, de 3 a 6 átomos de carbono y está insaturada o saturada.

20

Las composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente efectivas de estos ácidos [1-oxo-2,3-hidrocarbilen-5-indaniloxy(y tio)]alcanoicos y los métodos de tratamiento que consisten en administrar estas composiciones y compuestos para el alivio de edemas, hiperuricemias e hipertensiones, son descritos con detalle a continuación.

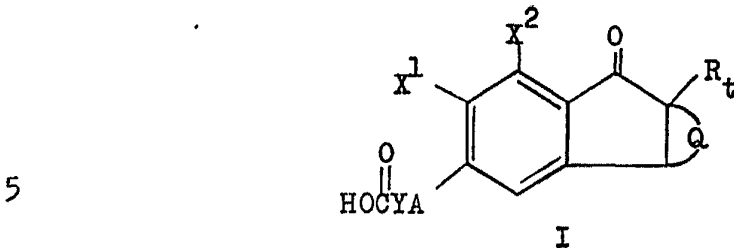
#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

25

Las realizaciones especialmente preferidas de los 2,3-hidrocarbilenindanos diuréticos de esta invención son

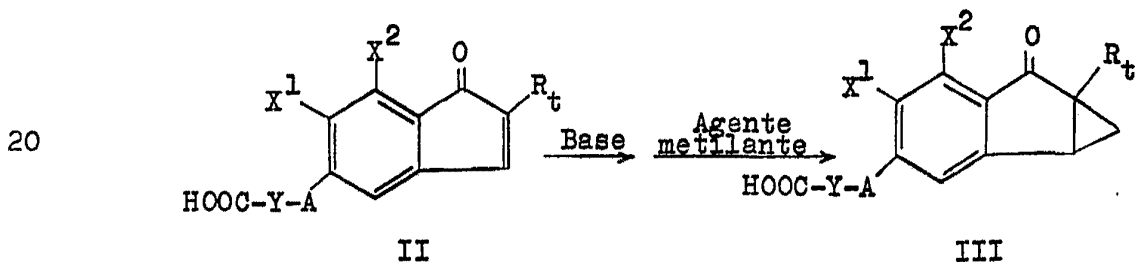


1 las que responden a la siguiente fórmula estructural:



10 donde  $X^2$  es metilo o cloro;  $X^1$  es hidrógeno, metilo o cloro; R es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y el subíndice t es 0 ó 1; el grupo hidrocarbilen, Q, es metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno o 1,4-butadienileno.

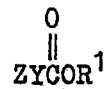
15 Los ácidos [1-oxo-2,3-hidrocarbilen-5-indaniloxy(y tio)]alcanoicos donde el hidrocarbilen es metileno (III) pueden ser preparados por la 1,1'-cicloaddición de un carbono o iluro a un ácido [1-oxoinden-5-iloxi(o tio)]alcanoico apropiadamente sustituido (II), de acuerdo con la siguiente reacción:



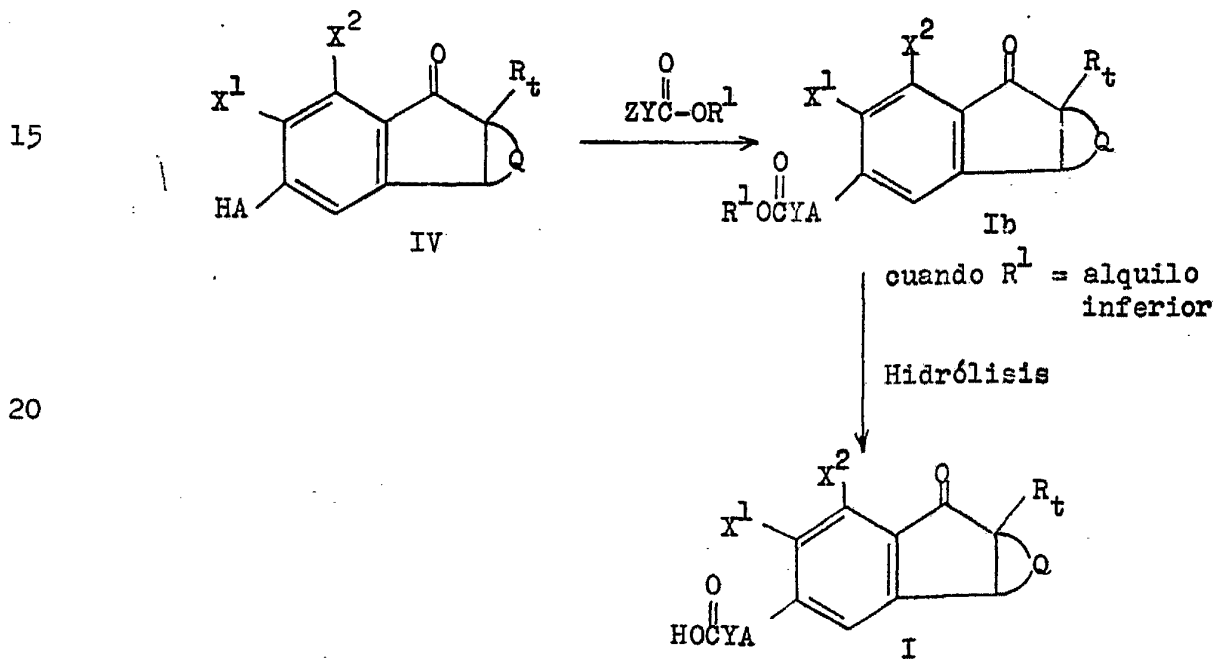
25 donde todos los sustituyentes son los definidos anteriormente. Los ácidos (1-oxoinden-5-iloxi)alcanoicos empleados están descritos en la patente estadounidense 3.668.241.



1                    Los ácidos y ésteres [1-oxo-2,3-hidrocarbilen-5-in-  
daniloxi(y tio)]alcanoicos (I) donde Y contiene 1 ó 3 áto-  
mos de carbono lineales, pueden ser preparados por un méto-  
do de eterificación que consiste en hacer reaccionar un  
5                    ácido haloacético o un éster del mismo de fórmula:



donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo inferior como metilo, eti-  
lo y similares y Z es halógeno como bromo, cloro, yodo y  
10                   similares, con una 2,3-hidrocarbilen-5-hidroxi(o mercapto)-  
1-indanona adecuada (IV, infra). La siguiente ecuación ilus-  
tra esta reacción:

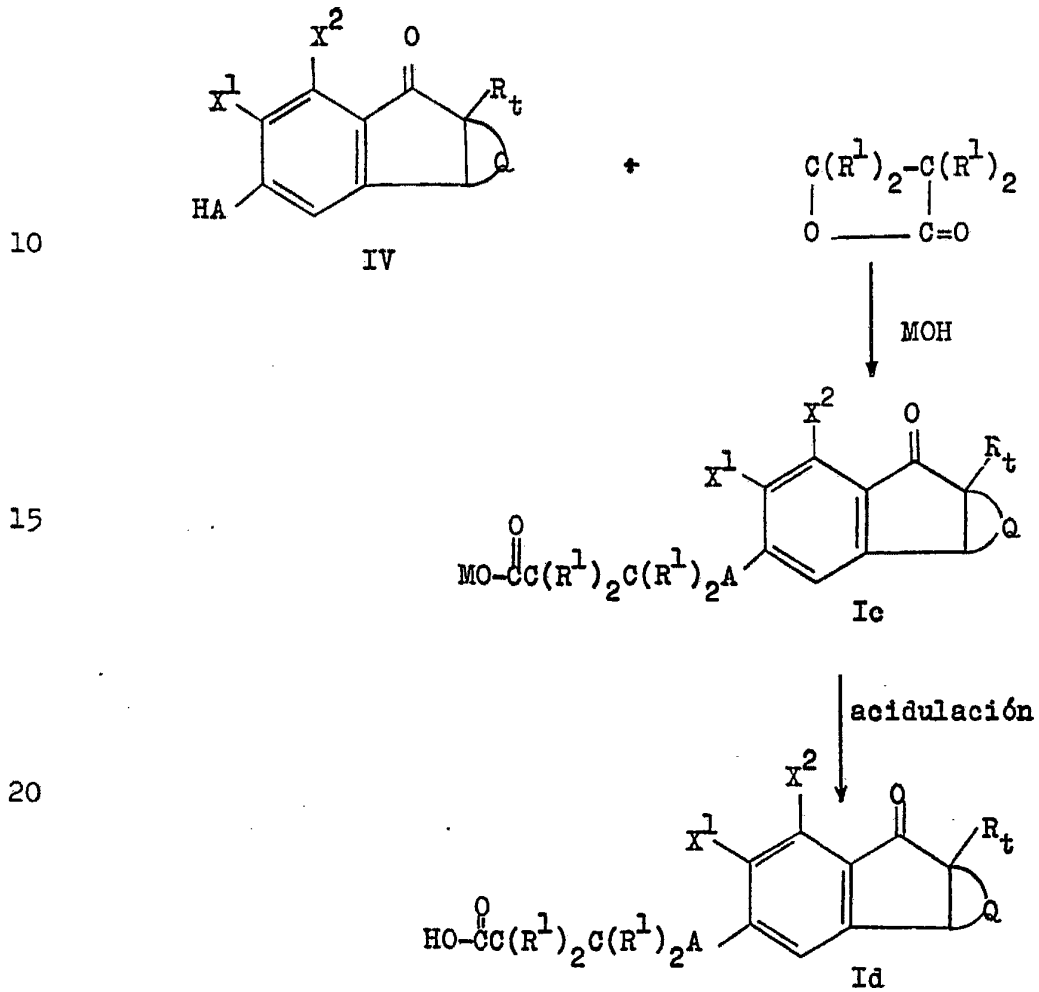




1 donde  $X^1$ ,  $X^2$ , R,  $R^1$ , A, Q, Y, Z y t son los definidos an-  
teriormente. En general, la reacción se efectúa en presen-  
cia de una base tal como un carbonato, hidróxido o alcóxi-  
do de metal alcalino, como carbonato potásico, carbonato  
5 sódico, hidróxido potásico, hidróxido sódico, etóxido sódico y similares. Puede emplearse cualquier disolvente que  
sea inerte o prácticamente inerte a las sustancias reaccio-  
nantes y en el que los reactivos sean razonablemente solu-  
bles. La acetona, el etanol y la dimetilformamida, por  
10 ejemplo, han resultado disolventes especialmente ventajosos. La reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida  
aproximadamente entre  $25^{\circ}\text{C}$  y la temperatura de reflujo del  
disolvente particular empleado. La reacción con el ácido  
o el éster haloacético es generalmente completa en unos  
15 10 a 60 minutos. Si se emplea el éster de ácido haloacético, el éster obtenido puede ser hidrolizado al ácido li-  
bre por métodos muy conocidos por los expertos en la técni-  
ca.

20 Los ácidos [1-oxo-2,3-hidrocarbilen-5-indaniloxi(o  
tio)]alcanoicos (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 2,3-  
hidrocarbilen-5-hidroxi(o mercapto)-1-indanonas (IV) por  
reacción de estas últimas con propiolactona o con una pro-  
25 piolactona apropiadamente sustituida, en presencia de una

1 base tal como una solución acuosa de hidróxido sódico, pre-  
 feriblemente mientras se calienta la solución a la tempera-  
 tura de reflujo; seguido de acidulación del carboxilato in-  
 termedio así formado al ácido deseado. La siguiente ecua-  
 5 ción ilustra esta reacción:

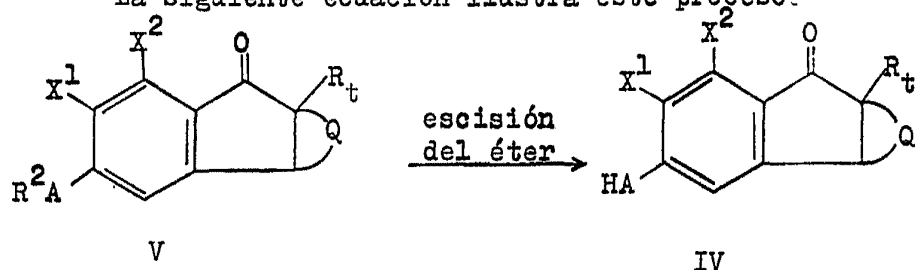




1 donde A, Q, t, R, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son los definidos anteriormen-  
te y M es un catión procedente de un hidróxido o carbonato  
de metal alcalino, tal como un catión sodio o potasio.

5 Las 2,3-hidrocarbilen-5-hidroxi(o mercapto)-1-inda-  
nonas (IV, supra), que también presentan actividad diurética  
y uricosúrica, se preparan tratando la 2,3-hidrocarbilen-5-  
alcoxi(inferior)(o alquiltio inferior)-1-indanona corres-  
pondientemente sustituida con un reactivo que escinda el  
grupo éter, como cloruro de aluminio, hidrocioruro de pi-  
ridina, sodio en amoniaco líquido y similares. Cuando se em-  
10 plea cloruro de aluminio, el disolvente puede ser heptano,  
disulfuro de carbono, cloruro de metileno y similares y  
cuando se emplea hidrocioruro de piridina, no es necesario  
utilizar un disolvente.

15 La siguiente ecuación ilustra este proceso:



20

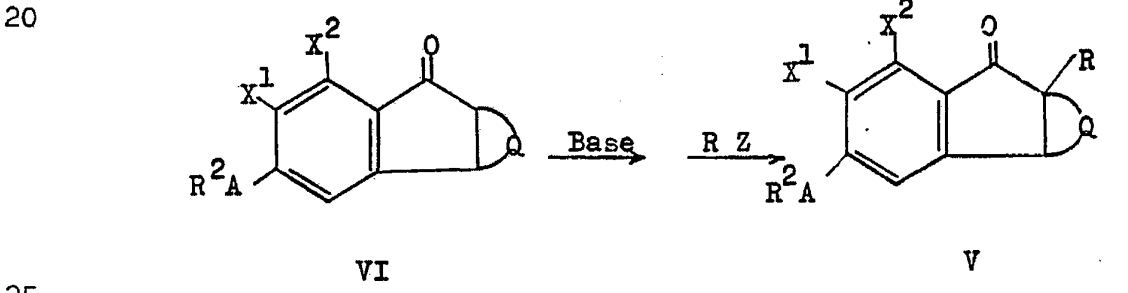
donde A, Q, t, R, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son los definidos anterior-  
mente y R<sup>2</sup> es alquilo inferior.

25 Las 2,3-hidrocarbilen-5-alcoxi(inferior)(o alquil-  
tio inferior)-1-indanonas 2-sustituidas (V, supra) que pre-  
sentan actividad uricosúrica se preparan tratando una



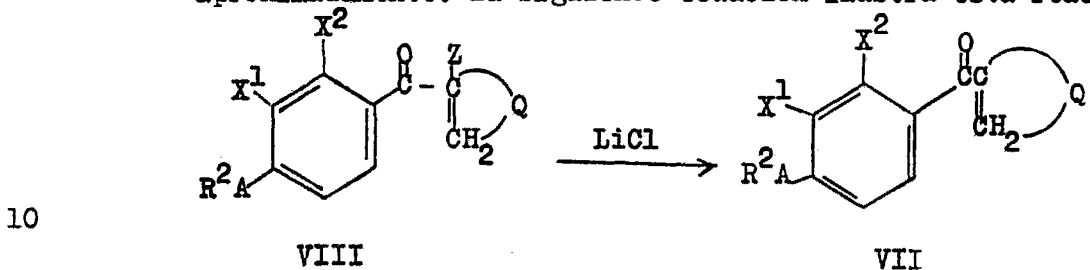
DIC. 1978

1 2,3-hidrocarbilen-5-alcoxi(inferior)(o alquiltio inferior)-  
 1-indanona (VI, infra) con un reactivo alquilante adecuado  
 de fórmula R Z, donde R y Z son los definidos anteriormen-  
 te. Esta reacción se lleva a cabo tratando primero la 2,3-  
 5 hidrocarbilen-5-alcoxi(inferior)-1-indanona (VI) con una  
 base adecuada, por ejemplo un hidruro de metal alcalino tal  
 como hidruro sódico y similares, o un alcóxido de metal al-  
 calino, por ejemplo terc-butóxido potásico y similares.  
 Otras bases que pueden ser empleadas son la amida sódica,  
 10 amida de litio y similares. Este compuesto basificado se  
 trata después con el reactivo alquilante R Z. Puede utili-  
 zarse cualquier disolvente que sea inerte o prácticamente  
 inerte frente a las sustancias reaccionantes empleadas. Los  
 disolventes adecuados son, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano,  
 15 butanol terciario, benceno, dimetilformamida y similares.  
 La reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida  
 aproximadamente entre 25°C y 150°C. En general, la reacción  
 se lleva a cabo a una temperatura de unos 75 a unos 90°C.  
 La siguiente ecuación ilustra este proceso:





1 mo bromuro de litio, cloruro de litio y similares. Los di-  
 solventes adecuados para esta reacción son la dimetilforma  
 mida y similares. Esta reacción se efectúa convenientemen-  
 te a una temperatura comprendida entre unos 50° y unos  
 5 120°C, durante un periodo de tiempo de 1 hora a 6 horas  
 aproximadamente. La siguiente ecuación ilustra esta reacción:



donde A, Q, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son los definidos anteriormente.

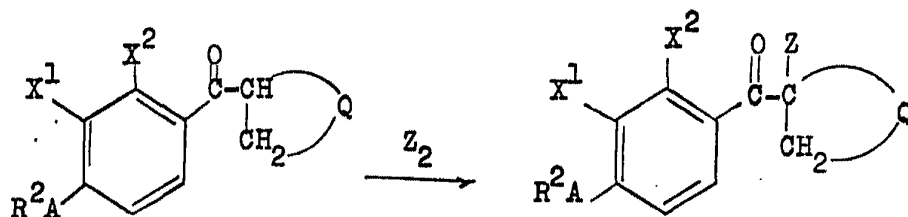
15 Los (2-halocicloalcanoil)bencenos sustituidos en el  
 núcleo con alcoxi inferior (o alquiltio inferior) (VIII,  
 supra) se preparan tratando un cicloalcanoilbenceno susti-  
 tuído en el núcleo con alcoxi inferior (o alquiltio infe-  
 rior) (IX, infra) con un agente halogenante como bromo,  
 cloro, cloruro de sulfurilo y similares. Los disolventes  
 adecuados para esta reacción son ácido acético, cloroformo  
 20 y similares. Esta reacción se efectúa convenientemente a  
 temperaturas comprendidas entre unos 0°C y la de reflujo  
 del disolvente empleado, durante un periodo de tiempo de  
 0,5 a 2 horas aproximadamente. La siguiente ecuación ilus-  
 tra esta reacción:

25



DIC. 1919

1



5

IX

VIII

donde A, Q, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y Z son los descritos anteriormen-  
te.

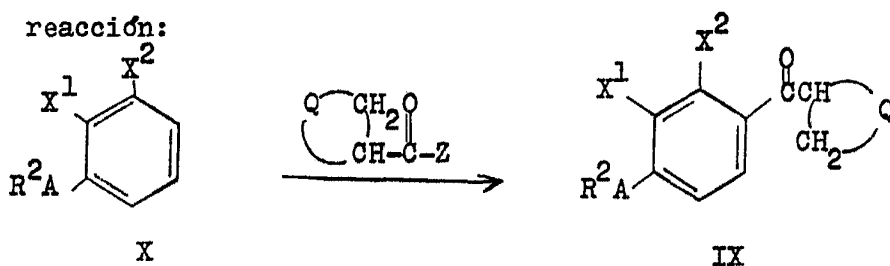
10

15

20

Los [4-alcoxi(inferior)(y alquiltio inferior)nuclear]-  
cicloalcanoilbencenos (IX) son compuestos conocidos o pue-  
den ser preparados por reacción de un haluro de cicloalca-  
noilo con un benceno sustituido en el núcleo con alcoxi-  
(inferior) (o alquiltio inferior) (X, infra) en presencia  
de un catalizador de Friedel-Crafts, como cloruro de alumi-  
nio y similares. El disolvente de la reacción y la tempera-  
tura a la cual se efectúa la reacción no son aspectos espe-  
cialmente críticos ya que puede emplearse con buenos resul-  
tados cualquier disolvente que sea inerte frente al haluro  
de acilo y a los bencenos sustituidos en el núcleo con al-  
coxi(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

25



X

IX

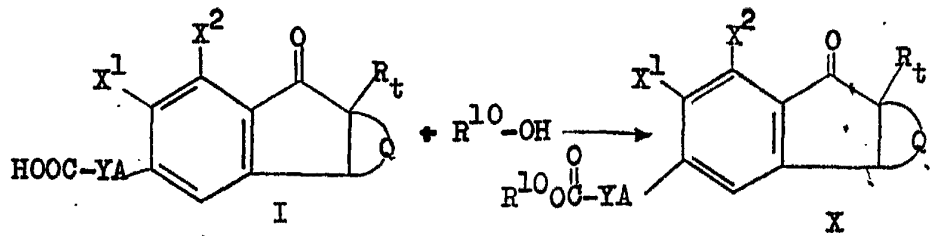


1            donde A, Q, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y Z son los definidos anteriormente.

          También están incluidos en esta invención los ésteres  
y amidas de estos productos, que se preparan por métodos  
convencionales conocidos por los expertos en la técnica.  
5            Así, por ejemplo, los ésteres pueden ser preparados por  
reacción de los ácidos [1-oxo-2,3-hidrocarbilen-5-indanilo-  
oxi(y tio)]alcanoicos sustituidos (I) de esta invención,  
como se indica en el compuesto (X), con un alcohol, por ejem-  
plo con un alcohol inferior, R<sup>10</sup>OH. Las amidas (XII) pueden  
10           prepararse convirtiendo el compuesto (X) en su correspon-  
diente cloruro de ácido (XI) por tratamiento con cloruro  
de tionilo, seguido de tratamiento de dicho cloruro de aci-  
do con amoniaco y la monoalquil(inferior)amida, dialquil-  
(inferior)amina o una heteroamina apropiada, como piperidi-  
15           na, morfolina y similares, para producir el correspondien-  
te compuesto amídico. Estos y otros métodos equivalentes  
para la preparación de los ésteres y las amidas de los áci-  
dos [1-oxo-2,3-hidrocarbilen-5-indaniloxi(o tio)]alcanoicos  
de esta invención resultarán evidentes para los que posean  
20           una experiencia normal en esta técnica y en tanto en cuan-  
to estos derivados no sean tóxicos y resulten fisiológica-  
mente aceptables para el sistema corporal, constituyen los  
equivalentes funcionales de los ácidos correspondientes.  
25

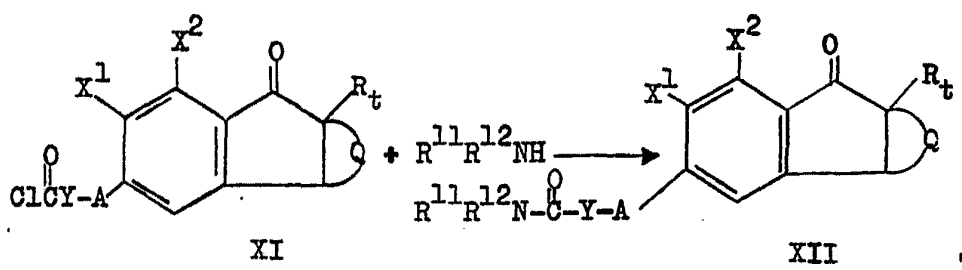


1



5

10



15

donde  $R^{10}$  es alquilo inferior;  $R^{11}$  es hidrógeno o alquilo inferior;  $R^{12}$  es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo o aminoalquilo; y  $R^{11}$  y  $R^{12}$  pueden estar unidos para formar una estructura cíclica con el átomo de nitrógeno al que están enlazados.

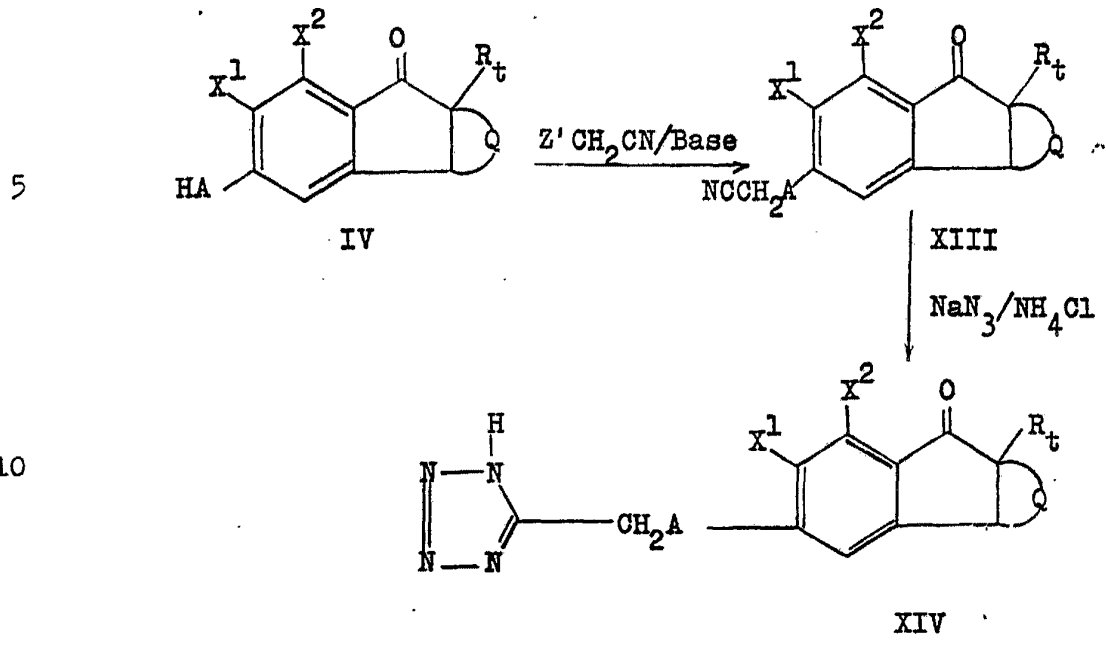
20

La invención, además de los ácidos [1-oxo-2,3-dihydro-carbilen-5-indaniloxi(o tio)]alcanoicos, sus sales, ésteres y amidas, comprende los compuestos donde el ácido carboxílico ha sido sustituido por un radical 5-tetrazolilo que también es funcionalmente equivalente al ácido carboxílico. Estos análogos tetrazólicos se preparan en la forma descri-

25



1 ta en la siguiente ecuación:



15 donde todos los sustituyentes son los definidos anteriormente.

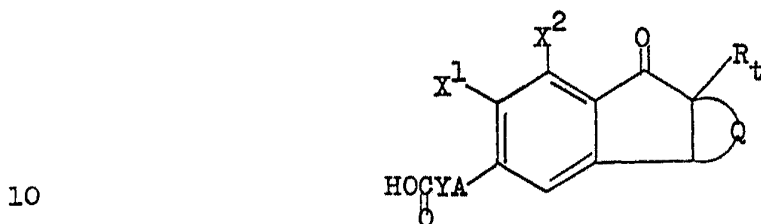
Los precursores 5-hidroxi o mercapto de estos ácidos [1-oxo-2,3-hidrocarbilen-5-indaniloxi(o tio)]alcanoicos (IV) se tratan con un haloacetnitrilo como cloroacetnitrilo, bromoacetnitrilo o yodoacetnitrilo, en presencia de una base como carbonato potásico y similares, en un disolvente adecuado como acetona, dimetilformamida, dimetoxietano, etc., y una temperatura comprendida entre 25 y 100°C, para dar el correspondiente nitrilo (XIII) que, por

25 tratamiento con azida sódica y cloruro amónico en dimetil-



1 formamida, a una temperatura de 25 a 100°C, forma el análogo  
5 5-tetrazolilo del ácido [1-oxo-2,3-hidrocarbilen-5-inda-  
niloxi(o tio)] acético de esta invención (XIV).

Muchos de estos compuestos (I) aquí descritos contie-  
5 nen un átomo de carbono asimétrico en la posición 2, como  
ilustra la fórmula:



cuando se presenta esta situación, los antipodas ópticos  
pueden ser separados por métodos descritos más adelante.  
Por lo tanto, esta invención abarca no solamente los inda-  
15 nos tricyclicos racémicos sino también sus antipodas ópti-  
camente activos.

La separación de los isómeros ópticos de los ácidos  
racémicos (I) puede realizarse formando una sal de la mez-  
cla racémica con una base ópticamente activa, tal como  
20 (+) o (-) anfetamida, (-)-cinconidina, deshidroabietilamina,  
(+) o (-)- $\alpha$ -metilbencilamina, (+) o (-)- $\alpha$ -(1-naftil)etil-  
amina, brucina o estrictina y similares, en  
disolventes adecuados como metanol, etanol, 2-propanol, ben-  
ceno, acetonitrilo, nitrometano, acetona y similares. De  
25 esta manera se forman en la solución dos sales diastereóme-



1 ras, una de las cuales es habitualmente más soluble en el  
disolvente que la otra. Mediante recristalizaciones repeti-  
das de la sal cristalina generalmente se obtiene un diaste-  
reómero puro. El ácido [1-oxo-2,3-hidrocarbilen-5-indanil-  
5 oxi(o tio)] alcanico ópticamente puro se obtiene por aci-  
dulación de la sal con un ácido mineral, extracción en éter,  
evaporación del disolvente y recristalización del antípoda  
ópticamente puro.

10 El otro antípoda ópticamente puro puede obtenerse en  
general empleando una base diferente para formar la sal  
diastereomérica. Es conveniente utilizar el ácido parcial-  
mente resuelto procedente de los filtrados de la purifica-  
ción de una sal diastereomérica y purificar de nuevo la sus-  
tancia mediante el uso de otra base ópticamente activa.

15 Los ejemplos que siguen ilustran los ácidos [1-oxo-  
2,3-hidrocarbilen-5-indaniloxi(o tio)] alcanicos de esta  
invención y los métodos por los cuales se preparan. Sin em-  
bargo, los ejemplos son ilustrativos solamente y resultará  
evidente para los que posean una experiencia normal en esta  
20 técnica que todos los productos abarcados por la fórmula I  
también pueden ser preparados de manera análoga empleando  
los materiales de partida apropiados en lugar de los indi-  
cados en los ejemplos.

25



1

EJEMPLO 1

Acido (1,2-dicloro-5 $\alpha$ -5,6,7,8,8 $\alpha$ -hexahidro-9-oxofluoren-3-  
iloxi)acético

Etapa A: Ciclohexil (2,3-dicloro-4-metoxifenil)cetona

5

Una mezcla agitada de 88,5 g (0,5 moles) de 2,3-dicloroanisol y 81 g (0,55 moles) de cloruro de ciclohexanocarbonilo en 400 ml de cloruro de metileno se enfría a 5°C y se trata con 74 g (0,55 moles) de cloruro de aluminio durante un periodo de media hora. La mezcla de reacción se deja calentar a 25°C y después de 16 horas se vierte en 1 litro de agua de hielo y 200 ml de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lava con solución de hidróxido sódico al 10 % y solución salina saturada y se seca sobre sulfato magnésico. Después de evaporar el disolvente, el producto se cristaliza de hexano dando 42,3 g de ciclohexil(2,3-dicloro-4-metoxifenil)cetona que funde a 97-98°C.

10

15

Análisis elemental para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

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

Encontrado: C, 58,92; H, 5,64.

20

Etapa B: 1-Bromociclohexil(2,3-dicloro-4-metoxifenil)cetona

Se añaden gota a gota 22,4 g (0,14 moles) de bromo en 50 ml de ácido acético a una solución agitada de 40 g (0,14 moles) de ciclohexil(2,3-dicloro-4-metoxifenil)cetona y 0,5 ml de ácido bromhídrico al 30 % en 400 ml de ácido acético, durante un periodo de hora y media, a 25°C. La mez-

25



1           cla se vierte en 1,5 litros de agua y 10 g de bisulfito sódico. El producto que precipita se cristaliza de ciclohexano dando 47,3 g de 1-bromociclohexil(2,3-dicloro-4-metoxifenil)cetona que funde a 94-95°C.

5           Análisis elemental para  $C_{14}H_{15}BrCl_2O_2$ :

          Calculado: C, 45,93; H, 4,13

          Encontrado: C, 45,77; H, 4,11.

Etapa C: 1-Ciclohexenil(2,3-dicloro-4-metoxifenil)cetona

10           Se calientan a 90°C durante 2 horas, 47,3 g (0,13 moles) de 1-bromociclohexil-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)cetona, 16,5 g (0,39 moles) de cloruro de litio y 200 ml de dimetilformamida y después se vierte en 1 litro de agua para dar 36,5 g de 1-ciclohexenil-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)cetona que funde a 126-129°C después de secar a vacío a 60°C durante 15           te 16 horas.

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

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

          Encontrado: C, 58,87; H, 5,10.

20           Etapa D: 1 $\alpha$ ,1,2,3,4,4 $\alpha$ -Hexahidro-6-metoxi-7,8-diclorofluoren-9-ona

25           Una mezcla agitada de 34 g (0,12 moles) de 1-ciclohexenil-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)cetona y 340 g de ácido polifosfórico se calienta a 90°C durante 17 horas en un calderín de resina. Se añade 1 kg de hielo machacado para precipitar el producto que, por cristalización de benceno/



1           ciclohexano 1:1, da 18,4 g de 1 $\alpha$ ,1,2,3,4,4 $\alpha$ -hexahidro-6-  
metoxi-7,8-diclorofluoren-9-ona que funde a 169-171 $^{\circ}$ C.

          Análisis elemental para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

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

5           Encontrado: C, 59,35; H, 5,43

Etapa E: 1 $\alpha$ ,1,2,3,4,4 $\alpha$ -Hexahidro-6-hidroxi-7,8-dicloro-  
fluoren-9-ona

          Una mezcla agitada de 4,0 g (0,014 moles) de  
1 $\alpha$ ,1,2,3,4,4 $\alpha$ -hexahidro-6-metoxi-7,8-diclorofluoren-9-ona  
10       y 40 g de hidrocloreuro de piridina se calienta a 170 $^{\circ}$ C du-  
rante 2 horas y después se vierte en 800 ml de agua. La  
1 $\alpha$ ,1,2,3,4,4 $\alpha$ -hexahidro-6-hidroxi-7,8-diclorofluoren-9-  
ona que se separa (3,75 g) funde a 212-219 $^{\circ}$ C después de re-  
cristalizar de etanol.

15           Análisis elemental para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

          Calculado: C, 57,58; H, 4,46

          Encontrado: C, 57,12; H, 4,53

Etapa F: Acido (1,2-dicloro-5 $\alpha$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ -hexahidro-9-oxo-  
fluoren-3-iloxi)acético

20           Se calienta a 55-60 $^{\circ}$ C bajo nitrógeno, durante 3 ho-  
ras, una mezcla agitada de 3,55 g (0,0131 moles) de  
1 $\alpha$ ,1,2,3,4,4 $\alpha$ -hexahidro-6-hidroxi-7,8-diclorofluoren-9-ona,  
3,62 g (0,0262 moles) de carbonato potásico y 4,37 g (0,0262  
25       moles) de bromoacetato de etilo en 30 ml de dimetilformami-  
da y después se trata con 1,90 g (0,0288 moles) de hidróxi-



1 do potásico en 30 ml de metanol y se calienta en un baño de  
 vapor durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte so-  
 bre 500 ml de agua y se acidula con ácido clorhídrico 12 N  
 para precipitar 2,00 g de ácido (1,2-dicloro-5 $\alpha$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ -  
 5 hexahidro-9-oxofluoren-3-iloxi)acético que funde a 202-  
 206°C después de cristalizado de ácido acético/agua 3:2.

Análisis elemental para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:

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

Encontrado: C, 54,84; H, 4,37.

10

EJEMPLO 2

Preparación de ácido (1,2-dicloro-9-oxofluoren-3-iloxi)acé-  
 tico

Etapa A: 1,2-Dicloro-3-metoxifluoren-9-ona

15

Se calienta a reflujo bajo nitrógeno, durante 64 ho-  
 ras, una mezcla agitada de 8,3 g (0,029 moles) de  
 1 $\alpha$ ,1,2,3,4,4 $\alpha$ -hexahidro-6-metoxi-7,8-diclorofluoren-9-ona,  
 20,5 g (0,091 moles) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzo-  
 quinona, 300 ml de benceno y 10 ml de ácido acético. La mez-  
 cla de reacción se disuelve en un gran volumen de acetato  
 20 de etilo (3 litros), la solución orgánica se trata con so-  
 lución de bisulfito sódico, se lava con agua, con so-  
 lución de hidróxido sódico al 5 % y con agua, se separa, se seca  
 sobre sulfato magnésico y se concentra para dar 1,2-dicloro-  
 3-metoxifluoren-9-ona que, después de sublimada y triturada  
 25 con acetonitrilo, da 3,9 g de producto que funde a 268-270°C.



1 Análisis elemental para  $C_{14}H_8Cl_2O_2$ :  
Calculado: C, 60,24; H, 2,89  
Encontrado: C, 59,86; H, 3,10.

Etapa B: 1,2-Dicloro-3-hidroxifluoren-9-ona

5 Una mezcla agitada de 3,9 g (0,014 moles) de 1,2-dicloro-3-metoxifluoren-9-ona y 80 g de hidrocloreuro de piridina se calienta a 180-190°C (temperatura interna) durante 2 horas y después se vierte en 1 litro de agua. La 1,2-dicloro-3-hidroxifluoren-9-ona que se separa (3,25 g) funde a 276-284°C y se utiliza sin purificarla más.

Etapa C: Acido (1,2-dicloro-9-oxofluoren-3-iloxi)acético

15 Una mezcla agitada de 3,0 g (0,011 moles) de 1,2-dicloro-3-hidroxifluoren-9-ona, 3,04 g (0,022 moles) de carbonato potásico y 3,68 g (0,022 moles) de bromoacetato de etilo en 60 ml de dimetilformamida se calienta a 55-50°C durante 3 horas, después se trata con 1,62 g (0,024 moles) de hidróxido potásico disuelto en la cantidad mínima de agua en metanol (60 ml) y se calienta en un baño de vapor durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte en 600 ml de agua, se acidula con ácido clorhídrico 6 N y la goma precipitada se recoge y cristaliza de dimetilformamida/agua 3:2 para dar 1,17 g de ácido (1,2-dicloro-9-oxofluoren-3-iloxi)-acético que funde a 305-306°C.

25 Análisis elemental para  $C_{15}H_8Cl_2O_4$ :



1                   Calculado: C, 55,75; H, 2,49  
                    Encontrado: C, 55,75; H, 2,60

EJEMPLO 3

5                   Acido [1,1 $\alpha$ -dihidro-4,5-dicloro-6 $\alpha$ -isopropil-6-oxocicloprop-  
                    [ $\alpha$ ]inden-3-iloxi] acético

Etapa A: Acido (1-oxo-2-bromo-2-isopropil-6,7-dicloro-5-in-  
                    daniloxi)acético

10                   A una suspensión agitada de 31,5 g (0,10 moles) de  
                    ácido (1-oxo-2-isopropil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético  
                    en 500 ml de ácido acético se añaden 5 gotas de HBr al 48 %  
                    y después una solución de 7,5 ml de bromo en 30 ml de ácido  
                    acético durante un periodo de 30 minutos. La solución naran-  
                    ja se agita durante 1 hora a 20-25°C y después se vierte en  
15                   2,0 litros de agua que contienen 5 g de bisulfito sódico.  
                    Se separan 37,1 g (93 %) de ácido (1-oxo-2-bromo-2-isopro-  
                    pil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético, p.f. 150-153°C, que  
                    se emplea directamente en la siguiente etapa.

20                   Etapa B: Acido (1-oxo-2-isopropil-6,7-dicloroinden-5-iloxi)-  
                    acético

                    Se disuelven 17,3 g (0,044 moles) de ácido (1-oxo-2-  
                    bromo-2-isopropil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético en 100 ml  
                    de dimetilsulfóxido (DMSO), se agita bajo nitrógeno y se  
                    añaden gota a gota 13 g de 1,5-diazabicyclo [4.3.0] non-5-eno  
                    (DBN). Cuando cesa la reacción exotérmica, la mezcla se man-  
25                   tiene a 20-25°C durante hora y media y después se vierte en



1            1,5 litros de agua. El precipitado se recrystaliza de ácido acético/agua (1:1) para dar 9,6 g de ácido (1-oxo-2-isopropil-6,7-dicloroinden-5-iloxi)acético, p.f. 175,5-176°C.

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

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

                    Encontrado: C, 53,55; H, 3,89

Etapa C: Acido [1,1 $\alpha$ -dihidro-4,5-dicloro-6 $\alpha$ -isopropil-6-oxocicloprop[ $\alpha$ ]-inden-3-iloxi]acético

                    Se disuelven 6,3 g (0,02 moles) de ácido (1-oxo-2-isopropil-6,7-dicloroinden-5-iloxi)acético en 300 ml de DMF, se añaden 1,7 g de hidruro sódico (al 57 % en aceite mineral) a 50 ml de DMF y después, enfriando, se añaden 8,6 g de yoduro de trimetilsulfoxonio. Se combinan las soluciones, se conservan a 20-30°C durante 3,5 horas y se vierten en 1,5 litros de agua de hielo. La solución se extrae con hexano, se acidula con ácido clorhídrico 12 N y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca ( $MgSO_4$ ) y se evapora. Queda un aceite amarillo viscoso que por trituración con hexano forma un sólido que se recrystaliza de benceno/hexano (20:1) y cloruro de butilo para dar 2,0 g de ácido [1,1 $\alpha$ -dihidro-4,5-dicloro-6 $\alpha$ -isopropil-6-oxocicloprop[ $\alpha$ ]-inden-3-iloxi]acético, p.f. 133-142°C.

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

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

                    Encontrado: C, 54,84; H, 4,27.

118



1

EJEMPLO 4

Acido [1,1 $\alpha$ -dihidro-4,5-dicloro-6 $\alpha$ -etil-6-oxocicloprop[ $\alpha$ ]-  
inden-3-iloxi]acético

5

10

15

20

25

Una solución agitada de 3,1 g (0,01 moles) de ácido (1-oxo-2-etil-6,7-dicloroinden-5-iloxi)acético en 20 ml de DMF se enfría en un baño de hielo y se trata con 0,42 g de una dispersión al 57 % en aceite de hidruro sódico (0,01 moles). La reacción se agita a 25°C durante hora y media, después se trata con una solución preparada a partir de 0,84 g de una dispersión al 57 % de hidruro sódico en aceite (0,02 moles) y 4,4 g (0,02 moles) de yoduro de trimetilsulfoxonio en 20 ml de DMF. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se vierte en 100 ml de agua, se extrae con hexano para separar el aceite mineral, se acidula con ácido clorhídrico y se extrae con éter que se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío dando 1,1 g de ácido [1,1 $\alpha$ -dihidro-4,5-dicloro-6 $\alpha$ -etil-6-oxocicloprop[ $\alpha$ ]inden-3-iloxi]acético que funde a 167°C después de recristalizado de nitrometano.

Análisis elemental para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:

Calculado: C, 53,35; H, 3,84

Encontrado: C, 53,02; H, 3,79



1

EJEMPLO 5

Acido (1,2-dicloro-5 $\alpha$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ -hexahidro-8 $\alpha$ -metil-9-oxo-  
fluoren-3-iloxi)acético

5

Etapa A: 1 $\alpha$ -Metil-1 $\alpha$ ,1,2,3,4,4 $\alpha$ -hexahidro-6-metoxi-7,8-diclo-  
rofluoren-9-ona

10

Se añaden 8,95 g (0,080 moles) de terc-butóxido potásico en 200 ml de terc-butanol a una solución a reflujo de 15,2 g (0,053 moles) de 1 $\alpha$ ,1,2,3,4,4 $\alpha$ -hexahidro-6-metoxi-7,8-diclorofluoren-9-ona en 200 ml de benceno seco y 25 ml de terc-butanol bajo nitrógeno. La solución se calienta a reflujo durante media hora, se enfría, se añaden 17,0 ml (0,27 moles) de yoduro de metilo y la mezcla se lleva a reflujo y después se enfría. Se añaden 50 ml de agua y, concentrando la mezcla a sequedad, se obtienen 12,4 g de 1 $\alpha$ -metil-1 $\alpha$ ,1,2,3,4,4 $\alpha$ -hexahidro-6-metoxi-7,8-diclorofluoren-9-ona que funde a 94-95°C después de cristalizar de ácido acético.

15

Análisis elemental para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

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

20

Encontrado: C, 60,44; H, 5,66.

Etapa B: 1 $\alpha$ -Metil-1 $\alpha$ ,1,2,3,4,4 $\alpha$ -hexahidro-6-hidroxi- d-  
diclorofluoren-9-ona

25

Se calienta a 170°C, durante 3 horas, una mezcla agitada de 12,2 g (0,041 moles) de 1 $\alpha$ -metil-1 $\alpha$ ,1,2,3,4,4 $\alpha$ -hexahidro-6-metoxi-7,8-diclorofluoren-9-ona y 120 g de hidro-



1           cloruro de piridina y después se vierte en 1 litro de agua.  
La 1 $\alpha$ -metil-1 $\alpha$ ,1,2,3,4,4 $\alpha$ -hexahidro-6-hidroxi-7,8-dicloro-  
fluoren-9-ona que se separa (9,7 g) funde a 217-219,5 $^{\circ}$ C  
después de recristalizar de etanol.

5           Análisis elemental para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

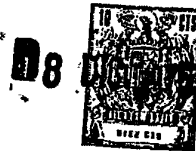
Calculado: C, 58,96; H, 4,95

Encontrado: C, 59,59; H, 5,32

Etapas C: Acido (1,2-dicloro-5 $\alpha$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ -hexahidro-8 $\alpha$ -me-  
til-9-oxofluoren-3-iloxi)acético

10           Se calienta a 55-60 $^{\circ}$ C, durante 3 horas, una mezcla  
agitada de 2,85 g (0,01 moles) de 1 $\alpha$ -metil-1 $\alpha$ ,1,2,3,4,4 $\alpha$ -  
hexahidro-6-hidroxi-7,8-diclorofluoren-9-ona, 2,75 g (0,02  
moles) de carbonato potásico y 3,34 g (0,02 moles) de bro-  
moacetato de etilo en 30 ml de dimetilformamida y después  
15           se trata con 1,45 g (0,022 moles) de hidróxido potásico di-  
suelto en una cantidad mínima de agua en metanol (30 ml) y  
se calienta en un baño de vapor durante 3 horas. La mezcla  
de reacción se vierte en 500 ml de agua y se acidula con  
ácido clorhídrico 12 N para precipitar una goma. El pro-  
20           ducto se recoge en éter, se seca, se concentra, se  
con hexano y se cristaliza de ácido acético/agua 3:2 para  
dar 2,22 g de acido(1,2-dicloro-5 $\alpha$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ -hexahidro-  
8 $\alpha$ -metil-9-oxofluoren-3-iloxi)acético que funde a 159-161 $^{\circ}$ C.

25           Análisis elemental para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:



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

                  Encontrado: C, 56,06; H, 4,74.

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 san-  
                  gre a los niveles de pretratamiento o incluso producir una  
                  disminución de la concentración de ácido úrico. Los com-  
                  puestos de esta invención pueden ser administrados en una  
                  amplia variedad de dosis terapéuticas en vehículos conven-  
10                   cionales como, por ejemplo, por administración oral en for-  
                  ma de tabletas o por inyección intravenosa. Asimismo, la  
                  dosis diaria de los productos puede variar dentro de am-  
                  plios límites como, por ejemplo, en forma de tabletas raya-  
                  das que contienen 5, 10, 25, 50, 100, 150, 250 y 500 mg del  
15                   ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis  
                  al paciente en tratamiento. Estas dosis están muy por de-  
                  bajo de la dosis tóxica o letal de los productos.

                  Una forma de dosis unitaria adecuada de los produc-  
                  tos de esta invención puede ser administrada mezclando  
20                   50 mg de un ácido [1-oxo-2,3-hidrocarbilen-5-indaniloxi(o  
                  tio)]alcanoico, especialmente los compuestos de fórmula I  
                  o una de sus sales, ésteres o amidas adecuados, con 149 mg  
                  de lactosa y 1 mg de estearato magnésico e introduciendo  
                  los 200 mg de mezcla en una cápsula de gelatina del nº 1.  
25                   Análogamente, empleando más ingrediente activo y menos lac-



1           tosa, pueden introducirse otras dosis en cápsulas de gela-  
tina del nº 1 y, si fuera necesario mezclar más de 200 mg  
de ingredientes, pueden emplearse cápsulas mayores. Pueden  
5           prepararse comprimidos, píldoras u otras dosis unitarias  
deseadas de manera que incorporen los compuestos de esta  
invención por métodos convencionales y, si se desea, pueden  
prepararse elixires o soluciones inyectables por métodos  
muy conocidos en farmacia. Normalmente se proporciona una  
10           cantidad efectiva de la droga a un nivel de dosificación  
de 1 a 50 mg/kg de peso corporal, aproximadamente. Es pre-  
ferible una proporción de 0,1 a 7 mg/kg de peso corporal  
aproximadamente.

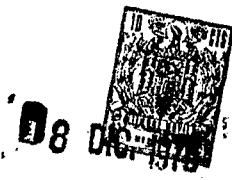
15           También se encuentra dentro de los límites de esta  
invención la combinación de dos o más de los compuestos de  
la misma en una forma de dosis unitaria o la combinación de  
uno o más de los compuestos de la misma con otros conocidos  
agentes diuréticos y saluréticos o con otros agentes tera-  
péuticos y/o nutritivos deseados en forma de dosis unita-  
ria.

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

EJEMPLO 6

Cápsulas llenadas en seco que contienen 50 mg de ingredien-  
te activo por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
25           Acido (1,2-dicloro-5 $\alpha$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ -hexahidro- 8 $\alpha$ -metil-9-oxofluoren-3-iloxi)acético	50 mg



1 Por cápsula

Lactosa	149 mg
Estearato magnésico	1 mg
Cápsula (tamaño nº 1)	200 mg

5 El ácido (1,2-dicloro-5 $\alpha$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ -hexahidro-8 $\alpha$ -metil-9-oxofluoren-3-iloxi)acético se reduce 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 después se

10 introducen en una cápsula de gelatina seca del nº 1.

Pueden prepararse cápsulas similares llenadas en seco sustituyendo el ingrediente activo del Ejemplo anterior por otro cualquiera de los nuevos compuestos de esta invención.

15 Resultará evidente en la descripción anterior que los ácidos [1-oxo-2,3-hidrocarbilen-5-indaniloxi(o tio)]alcanoicos de esta invención constituyen una valiosa clase de compuestos que no han sido preparados antes de ahora. El experto en la técnica observará también que los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores son simplemente

20 ilustrativos y son susceptibles de amplias variaciones y modificaciones sin apartarse del espíritu de esta invención.

25 Habiendo descrito la invención, se considera como una novedad y, por lo tanto, reclamamos como de nuestra propie-

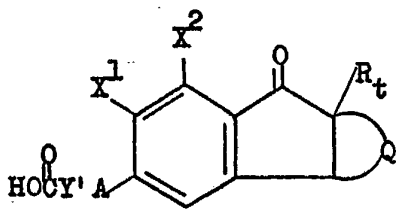


1           dad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos (1-oxo-2,3-hidrocarbilen-5-indamiloxi)aleanoicos de fórmula

5



donde

10

- A es oxígeno o azufre;
- X<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o metilo;
- X<sup>2</sup> es halógeno, metilo o trifluorometilo;
- X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> pueden estar unidos para formar una cadena hidrocarbilenica que contiene de 1 a 4 átomos de carbono entre sus puntos de unión;
- Y' es un radical alquilen o haloalquilen que contiene 1 ó 3 átomos de carbono lineales;
- R es hidrógeno o alquilo inferior;
- t es un número entero con un valor de 0 ó 1;
- Q es un puente hidrocarbilenico saturado o insaturado que contiene, junto con los átomos de carbono del núcleo de indano al que está unido, 3 a 6 átomos de carbono;

15

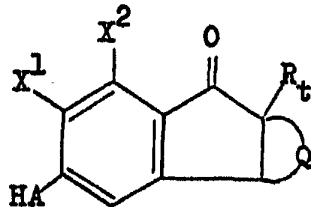
20

25

cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula

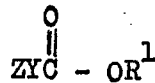


1



5

donde A, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R, t y Q son los definidos anteriormente, con un reactivo de fórmula



10

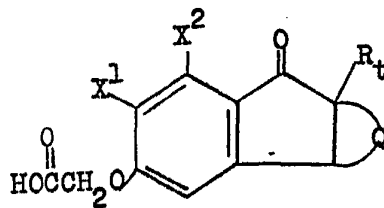
donde Y es el definido anteriormente, Z es halógeno y R<sup>1</sup> es alquilo inferior o hidrógeno, en presencia de una base y, cuando R<sup>1</sup> es alquilo inferior, hidrolizar el éster.

15

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de ácido (1,2-dicloro-5 $\alpha$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ -hexahidro-8 $\alpha$ -metil-9-oxofluoren-3-iloxi)acético que consiste en hacer reaccionar 1 $\alpha$ -metil-1 $\alpha$ ,1,2,3,4,4 $\alpha$ -hexahidro-6-hidroxi-7,8-diclorofluoren-9-ona con bromoacetato de etilo y después hidrolizar el producto resultante.

20

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:



25

donde X<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o cloro;



- 1             $X^2$  es metilo o cloro;  
              R es hidrógeno o alquilo inferior;  
              t es un número entero con un valor de 0 ó 1;  
              Q es un radical hidrocarbilenó seleccionado entre el  
              grupo formado por metileno, etileno, trimetileno,  
5            tetrametileno y 1,4-butadienileno;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3,

donde

- $X^1$  es cloro;  
10             $X^2$  es cloro;  
              R es metilo;  
              t es 1;  
              Q es tetrametileno;

              es decir, se prepara el ácido (1,2-dicloro-5 $\alpha$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ -  
15            hexahidro-8 $\alpha$ -metil-9-oxofluoren-3-iloxi)acético.

5. Un procedimiento según la reivindicación 3, don

de

- $X^1$  es cloro;  
               $X^2$  es cloro;  
20            R es hidrógeno;  
              t es 1;  
              Q es tetrametileno;

              es decir, se prepara el ácido (1,2-dicloro-5 $\alpha$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ -  
hexahidro-9-oxofluoren-3-iloxi)acético.

25            6. Un procedimiento según la reivindicación 3,



1        donde

    X<sup>1</sup> es cloro;

    X<sup>2</sup> es cloro;

    t    es cero;

    Q    es 1,4-butadienileno;

5        es decir, se prepara el ácido (1,2-dicloro-9-oxofluoren-3-iloxi)acético.

7. Un procedimiento según la reivindicación 3,

donde

    X<sup>1</sup> es cloro;

10      X<sup>2</sup> es cloro;

    R    es isopropilo;

    t    es 1;

    Q    es metileno;

15      es decir, se prepara el ácido [1,1 $\alpha$ -dihidro-4,5-dicloro-6 $\alpha$ -isopropil-6-oxocicloprop[4]-inden-3-iloxi]acético.

8. Un procedimiento según la reivindicación 3,

donde

    X<sup>1</sup> es cloro;

    X<sup>2</sup> es cloro;

20      R    es etilo;

    t    es 1;

    Q    es metileno;

25      es decir, se prepara el ácido [1,1 $\alpha$ -dihidro-4,5-dicloro-6 $\alpha$ -etil-6-oxocicloprop[4]-inden-3-iloxi]acético.

9. Se reivindica por último como objeto sobre

178



1 el que ha de recaer la Patente de Invención que se solli-  
cita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS  
(1-OXO-2,3-HIDROCARBILEN-5-INDANILOXI)ALCANOICO.

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

Madrid, 9 octubre 1.973  
BERNARDO UNGRIA  
p.p.

10

15

20

25