

Int. Cl.:

C07C//A61K

No 430.901

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una
PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

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

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS ACIDOS (1-HIDROXI-5-INDANILOXI
(O TIO)) ALCANOICOS Y SUS DERIVADOS

Prioridades: de las solicitudes de patente estadouni-
denses No 405.965 del 12-10-73 y No 492.944
del 31-7-74

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Se describen ácidos [1-hidroxi-5-indaniloxi(o tio)]alcanoicos y sus sales, ésteres y amidas. Los productos presentan una doble utilidad farmacéutica ya que tienen actividad diurética, salurética e hipouricémica. Los productos ácidos se preparan por varios métodos de síntesis.

REFERENCIAS A OTRAS SOLICITUDES

10

En esta solicitud se describen procedimientos y nuevos productos, de los que algunos de los materiales de partida o intermedios están descritos en dos patentes estadounidenses publicadas concedidas a este mismo concesionario, números 3.704.314 y 3.663.241.

15

20

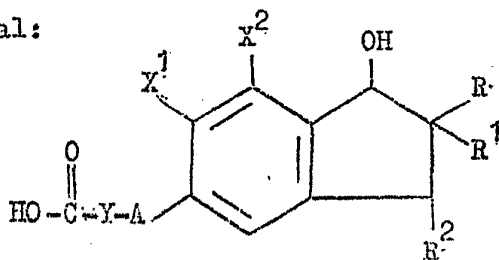
25

Esta invención se refiere a una nueva clase de compuestos químicos que pueden ser descritos en general como ácidos [1-hidroxi-5-indaniloxi(o tio)]alcanoicos y a las sales, ésteres y amidas no tóxicos y farmacológicamente aceptables, derivados de los mismos. También es un objeto de esta invención describir métodos para la preparación de los ácidos (1-hidroxi-5-indaniloxi)alcanoicos. Los estudios farmacológicos indican que estos productos son eficaces agentes diuréticos y saluréticos que pueden ser empleados en el tratamiento de las condiciones asociadas a la retención de electrolitos y humores. Estos productos también son útiles en el tratamiento de la hipertensión. Además, estos compuestos son capaces de mantener la concentración de ácido úrico en el organismo a los niveles de

1 pretratamiento o incluso producir una reducción de la concen-
tración de ácido úrico.

5 Cuando se administran en dosis terapéuticas, en ve-
hículos convencionales, los productos de la invención redu-
cen eficazmente la cantidad de iones sodio y cloruro en el
organismo, rebajan los excesos peligrosos de humores a nive-
les aceptables y, en general, alivian las condiciones habi-
tualmente asociadas con el edema. Además, estos compuestos
resuelven un importante problema asociado a muchos de los di-
10 uréticos y saluréticos actualmente existentes. Muchos de los
diuréticos y saluréticos actuales tienen tendencia, cuando
son administrados, a inducir una hiperuricemia que puede cau-
sar la precipitación de ácido úrico o de urato sódico o de
ambos en el organismo, que puede conducir a casos de benignos
15 a graves de gota. Los compuestos de esta invención proporcionan
ahora una eficaz herramienta para tratar a aquellos pacientes
que requieren un tratamiento diurético y salurético sin incu-
rrir en el riesgo de inducir gota.

20 Los ácidos [1-hidroxi-5-indaniloxi(o tio)]alcanoicos
(I) de esta invención responden a la siguiente fórmula es-
tructural:

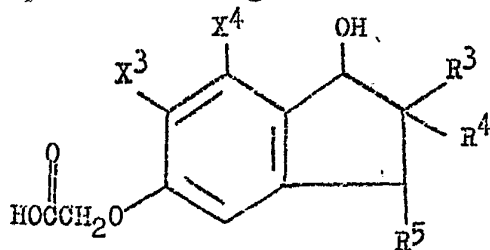


(I)

1 donde A es oxígeno o azufre; 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; ci-
cloalquilo, por ejemplo cicloalquilo conteniendo de 3 a 6 áto-
5 mos de carbono en el núcleo como ciclopropilo, ciclobutilo,
ciclopentilo, ciclohexilo y similares, fenilo o fenilo sus-
tituido donde los sustituyentes son alquilo inferior o haló-
geno; tienilo o tienilo sustituido donde los sustituyentes son
alquilo inferior o halógeno; R¹ es hidrógeno, alquilo inferior
10 conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, n-
propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pen-
tilo y similares, fenilalquilo inferior, donde el grupo alqui-
lo inferior contiene de 1 a 3 átomos de carbono tal como ben-
cilo, fenetilo, fenilpropilo y similares; fenilo o fenilo sus-
15 tituido donde los sustituyentes son alquilo inferior o haló-
geno; tienilo o tienilo sustituido donde los sustituyentes
son alquilo inferior o halógeno; o grupos adecuados dentro
de las definiciones anteriores de R y R¹ pueden estar unidos
entre sí y con los átomos de carbono a los que están enlaza-
20 dos para formar un radical cicloalquilo que contiene de 3 a
7 átomos de carbono en el núcleo, que puede estar sin susti-
tuir o sustituido con alquilo inferior, por ejemplo ciclopro-
pilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,
metilciclopropilo y similares; R² es hidrógeno, arilo como
25 fenilo o alquilo inferior conteniendo de 1 a 5 átomos de car-

1 bono o bien R^1 y R^2 , junto con los átomos de carbono a los
 que están unidos, representan cicloalquilo; X^1 es hidróge-
 no, metilo o halógeno como cloro, bromo, flúor y similares
 y X^2 es metilo o halógeno como cloro, bromo, flúor y simila-
 5 res o bien X^1 y X^2 pueden estar unidos para formar una cade-
 na hidrocarbónica que contiene de 3 a 4 átomos de carbono,
 por ejemplo trimetileno, tetrametileno, 1,3-butadienileno y
 similares e Y es un radical alquileo o haloalquileo con un
 máximo de 4 átomos de carbono, que contiene de 1 a 3 átomos
 10 de carbono lineales entre los grupos oxo (o tio) y carboxi,
 por ejemplo metileno, etilideno, propilideno, isopropilideno,
 etileno, trimetileno, fluormetileno y similares.

Las realizaciones preferidas de esta invención son
 los ácidos (1-hidroxi-6,7-disustituido-5-indaniloxi)acéticos
 15 que responden a la siguiente fórmula estructural:



(Ia)

20 donde R^5 es hidrógeno o fenilo; R^3 es alquilo inferior con-
 teniendo de 1 a 3 átomos de carbono como metilo, etilo, n-
 propilo o isopropilo, cicloalquilo conteniendo 5 o 6 átomos
 25 de carbono en el núcleo como ciclopentilo o ciclohexilo, fe-

1 nilo o fenilo sustituido donde los sustituyentes son alqui-
lo inferior o halógeno; tienilo o tienilo sustituido donde
los sustituyentes son alquilo inferior o halógeno; R⁴ es hi-
drógeno, alquilo inferior conteniendo de 1 a 3 átomos de car-
5 bono como metilo, etilo, n-propilo o isopropilo; R⁵ y R⁴ es-
tán unidos para formar un grupo cicloalquilo como ciclohexi-
lo o bien R³ y R⁴ pueden estar unidos para formar junto con
el átomo de carbono al que están enlazados un radical ciclo-
alquilo que contiene de 5 a 6 átomos de carbono en el núcleo
10 como ciclopentilo, ciclohexilo y similares y X³ y X⁴ son ra-
dicales iguales o diferentes seleccionados entre metilo o
cloro, y sus sales, ésteres y amidas no tóxicos y farmacoló-
gicamente aceptables. Otros grupos de compuestos preferidos
dentro de la amplia descripción genérica son los compuestos
15 (con referencia a la fórmula I) donde X¹ y X² son iguales o
diferentes y representan metilo o cloro; Y es metileno; A es
oxígeno; R² es hidrógeno y

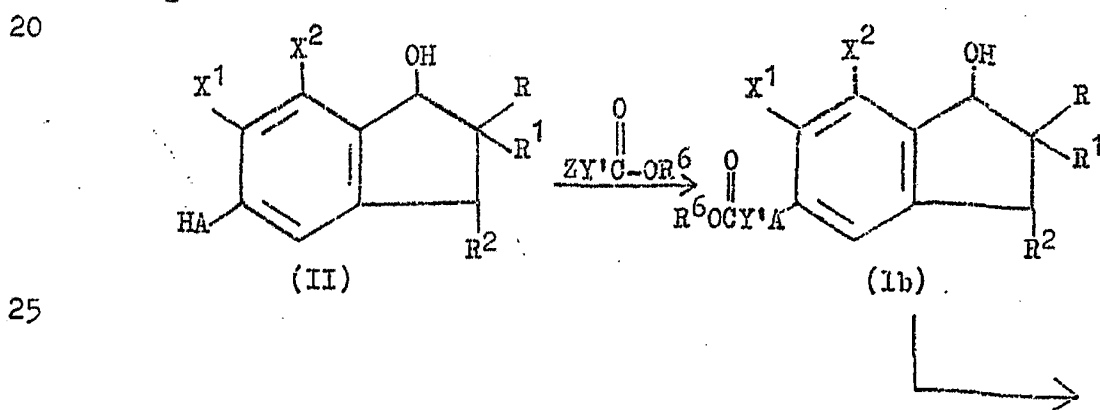
- 20
- (a) R es cicloalquilo y R¹ es alquilo inferior;
 - (b) R es alquilo inferior y R¹ es hidrógeno;
 - (c) R es fenilo y R¹ es alquilo inferior;
 - (d) R es fenilo sustituido y R¹ es alquilo inferior;
 - (e) R es tienilo y R¹ es alquilo inferior; o
 - (f) R es tienilo sustituido y R¹ es alquilo inferior.

25 Dentro de los 7 grupos antes enumerados, son especial-
mente preferidos los siguientes compuestos:

- 1 (a) cuando R es ciclopentilo y R¹ es metilo;
 (b) cuando R es metilo y R¹ es isopropilo;
 (c) cuando R es fenilo y R¹ es metilo o etilo;
 (d) cuando R es clorofenilo y R¹ es metilo; o
 5 (e) cuando R es tienilo y R¹ es metilo.

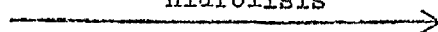
La clase anterior de compuestos presenta una actividad diurética y salurética especialmente buena y también o mantiene la concentración de ácido úrico en el organismo a los niveles de pretratamiento o incluso produce una reducción en la concentración de ácido úrico.

Los ácidos y ésteres [1-hidroxi-5-indaniloxi(o tio)] alcanoicos (I) donde Y contiene 1 o 3 átomos de carbono lineales (Y') pueden ser preparados por uno cualquiera de dos métodos. Un método consiste en hacer reaccionar un ácido haloacético o un éster del mismo de fórmula: ZY'⁶OR⁶ donde R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior como metilo, etilo y similares y Z es halógeno como bromo, cloro, yodo y similares, con un 5-hidroxi(o mercapto)-1-indanol adecuado (II, infra). La siguiente ecuación ilustra esta reacción:



1

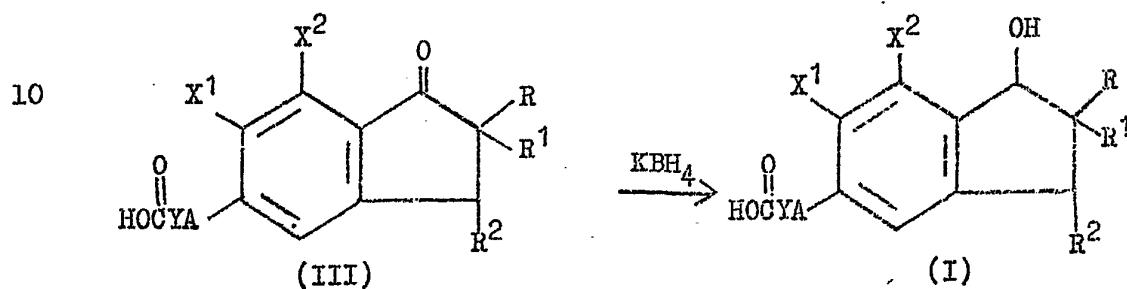
cuando $R^6 =$ alquilo inferior
hidrólisis (I)



5 donde $X^1, X^2, R, R^1, R^2, R^6, Y$ y Z son los definidos anteriormente. En general, la 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 emplearse cualquier disolvente que sea
10 inerte o prácticamente inerte frente a las sustancias reaccionantes en el que los reactivos sean razonablemente solubles. Han resultado ser disolventes especialmente ventajosos la acetona, el etanol y la dimetilformamida, por ejemplo. La reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida aproximadamente entre 25°C y la temperatura de reflujo del disolvente particular empleado. La reacción con el ácido o éster
15 haloacético generalmente es completa en unos 10 a 60 minutos. Si se emplea el éster del ácido haloacético, el éster obtenido puede ser hidrolizado al ácido libre por métodos muy conocidos por los expertos en la técnica.
20

Un segundo método de preparación de los compuestos de fórmula I donde R es alquilo de cadena lineal, R^1 es hidrógeno, Y es un radical alquileno o haloalquileno con un máximo de 4 átomos de carbono, que contiene de 1 a 3 átomos de carbono lineales entre los grupos oxi (o tio) y carboxi, por
25

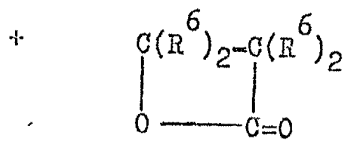
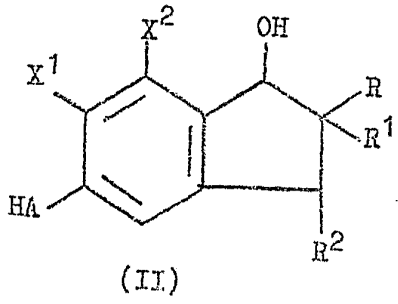
1 ejemplo metileno, etilideno, propilideno, isopropilideno,
 etileno, trimetileno, fluormetileno y similares y X^1 , X^2 ,
 R^2 y A son los definidos anteriormente, consiste en tratar
 un compuesto 1-oxo (III supra) con un agente reductor como
 5 borohidruro sódico o potásico. La reacción se efectúa emplean-
 do agua o una mezcla de metanol y agua como disolvente y uti-
 lizando unas temperaturas de 5° a 50°C ; la reacción es ilus-
 trada a continuación:



15 Los ácidos [1-hidroxi-5-indaniloxi(o tio)]alcanoí-
 cos (Id) donde la cadena alquilénica contiene 2 átomos de car-
 bono lineales entre los grupos carboxi y oxi (o tio), se prepa-
 ran a partir de sus correspondientes 5-hidroxi (o mercapto)-1-
 indanoles (II) por reacción de estos últimos con propiolactona
 20 o con una propiolactona apropiadamente sustituida, en presen-
 cia de una base tal como una solución acuosa de hidróxido só-
 dico, preferiblemente mientras se calienta la solución a las
 temperaturas de reflujo, seguido de acidulación del carboxila-
 to intermedio así formado para dar el ácido deseado. La si-
 25 guiente ecuación ilustra la reacción:

1

5

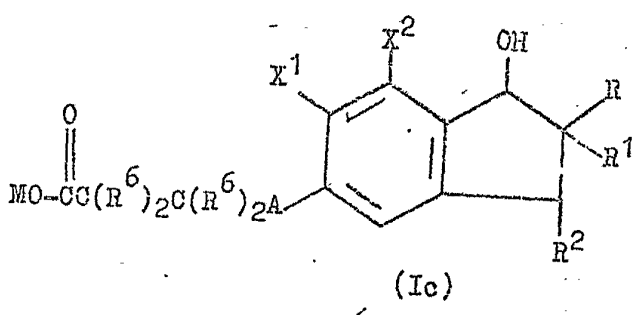


10

MOH



15

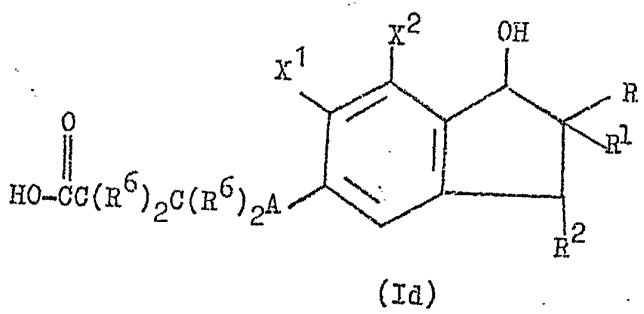


20

Acidulación



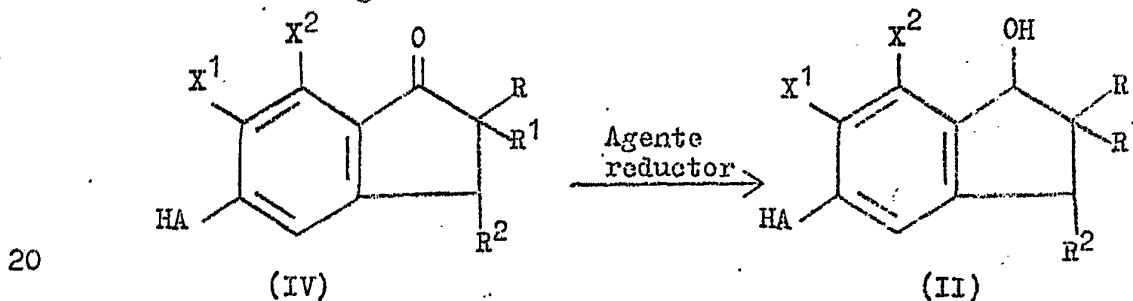
25



1 donde A, R, R¹, R², R⁶, 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 tal como de un catión sódico o potásico.

5 Los 5-hidroxi (o mercapto)-1-indanoles (II, supra), que también presentan actividad diurética y uricosúrica, se preparan por tratamiento de la 5-hidroxi (o mercapto)-1-indanona sustituida correspondiente (IV) con un agente reductor como hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio y similares, en un disolvente seco como éter, tetrahidrofurano, 10 1,2-dimetoxietano y similares. La reacción se efectúa convenientemente a temperaturas de 0° a 50°C, durante 5 horas a 3 días. El producto es generado por acidulación de la mezcla de reacción con un ácido mineral como el ácido clorhídrico.

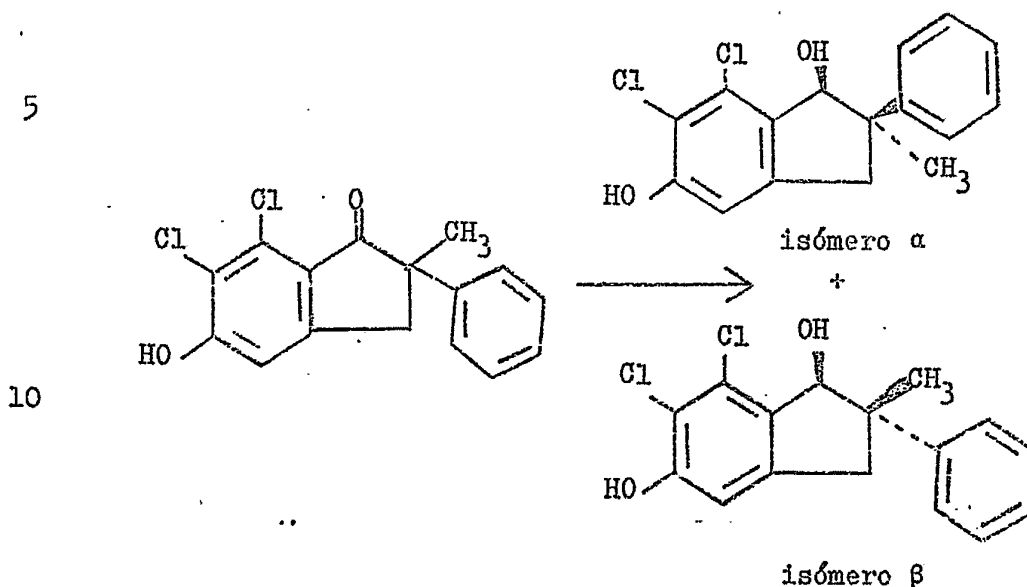
15 La siguiente ecuación ilustra este proceso:



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

25 Cuando R² es hidrógeno y R no es igual que R¹, se obtiene una mezcla de isómeros α y β . La siguiente ecuación ilustra este procedimiento para reducción de la 2-metil-2-fe-

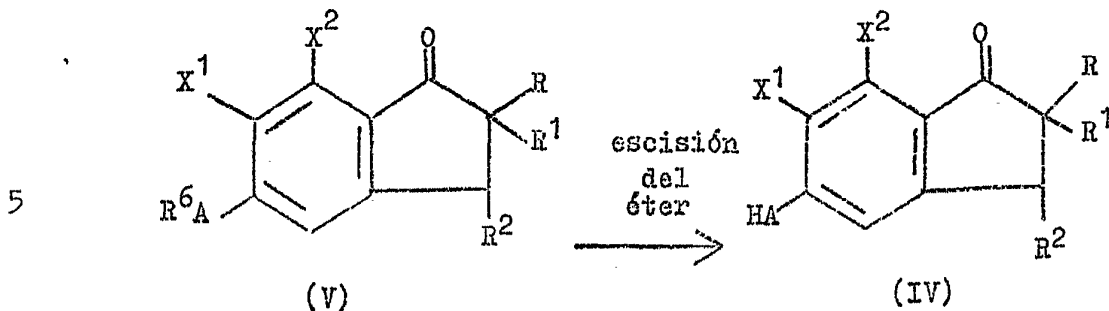
1 nil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona a una mezcla de isómeros
α y β de 2-metil-2-fenil-6,7-dicloroindano-1,5-diol



15 Los isómeros resultantes se separan por cristaliza-
ción en disolventes adecuados.

20 Las 5-hidroxi (o mercapto)-1-indanonas (IV, supra),
se preparan por tratamiento de la correspondiente 5-alcoxi (in-
ferior) (o alquil(inferior)tio)-1-indanona correspondiente-
mente sustituida (V) con un reactivo de escisión del grupo
éster como cloruro de aluminio, hidrocioruro de piridina,
sodio en amoniaco líquido y similares. Cuando se emplea clo-
ruro de aluminio, el disolvente puede ser heptano, disulfuro
de carbono, cloruro de metileno, etc y cuando se emplea hidro-
25 cloruro de piridina, no es necesario emplear un disolvente.

1 La siguiente ecuación ilustra este proceso:



donde A, R, R¹, R², X¹, X² y R⁶ son los definidos anteriormente.

10

15

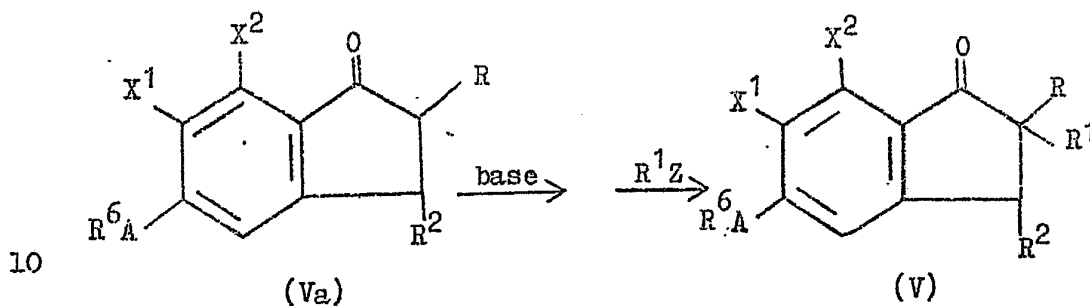
20

25

Las 5-alcoxi(inferior) (o alquil(inferior)tio)-1-indanonas 2,2-disustituídas (V, supra) que presentan actividad uricosúrica se preparan tratando una 5-alcoxi(inferior) (o alquil(inferior)tio)-1-indanona 2-sustituída (Va, infra) con un reactivo alquilante adecuado de fórmula R¹Z, donde R¹ y Z son los definidos anteriormente. Esta reacción se efectúa tratando primero la 5-alcoxi(inferior)-1-indanona (Va) 2-sustituída con una base adecuada, por ejemplo un hidruro de metal alcalino como hidruro sódico y similares, o un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo terc-butóxido potásico y similares. Otras bases que pueden ser empleadas son la amida sódica, amida de litio, etc. Este compuesto basificado se trata después con el reactivo alquilante, R¹Z. Puede emplearse cualquier disolvente que sea inerte o prácticamente inerte frente a las sustancias reaccionantes empleadas. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, terc-butanol, ben-

1 ceno, dimetilformamida y similares. La reacción puede efectuar-
se a una temperatura comprendida entre unos 25°C y 150°C. En
general, la reacción se lleva a cabo a una temperatura com-
prendida entre unos 75°C y 90°C.

5 La siguiente ecuación ilustra este procedimiento:



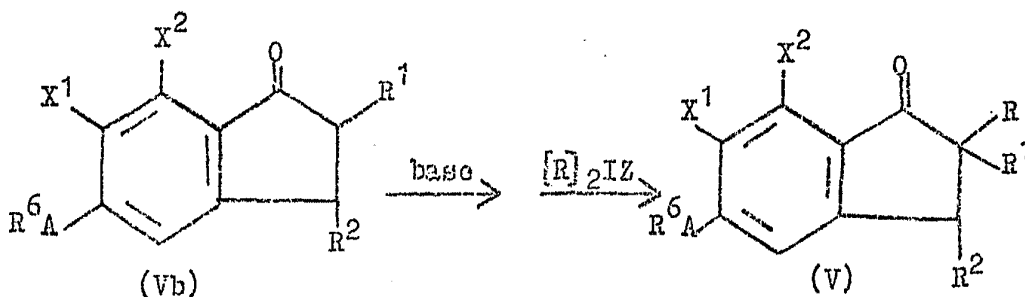
donde A, R, R¹, R², R⁶, X¹, X² y Z son los definidos anterior-
mente.

15 También puede emplearse otro método para preparar
compuestos (de fórmula V) donde R es fenilo, fenilo sustitui-
do, tienilo o tienilo sustituido, donde el sustituyente es
alquilo inferior o halógeno. El material de partida en este
caso es el compuesto 2-R¹(Vb) que se hace reaccionar primero
20 con la base fuerte, después con un reactivo como un haluro de
difenylyodonio o un haluro de ditionilyodonio, por ejemplo el
cloruro o el bromuro, como en la siguiente ecuación:

25

1

5



donde A, R¹, R², R⁶, X¹, X² y Z son los definidos anteriormente.

10

Las condiciones de reacción son las descritas en la vía Va → V, supra.

15

Las 5-alcoxi(inferior)(y alquil(inferior)tio)-1-indanonas 2-sustituídas (Va, supra) empleadas anteriormente pueden prepararse por varias vías. Una de ellas consiste en tratar la 5-hidroxi-1-indanona 2-sustituída con un agente alquilante como sulfato de dimetilo o sulfato de dietilo, en presencia de una base como hidróxido sódico o hidróxido potásico. Otros agentes alquilantes que pueden emplearse son el yoduro de metilo, yoduro de etilo y similares, utilizando dimetilformamida como disolvente preferido y como base, carbonato potásico.

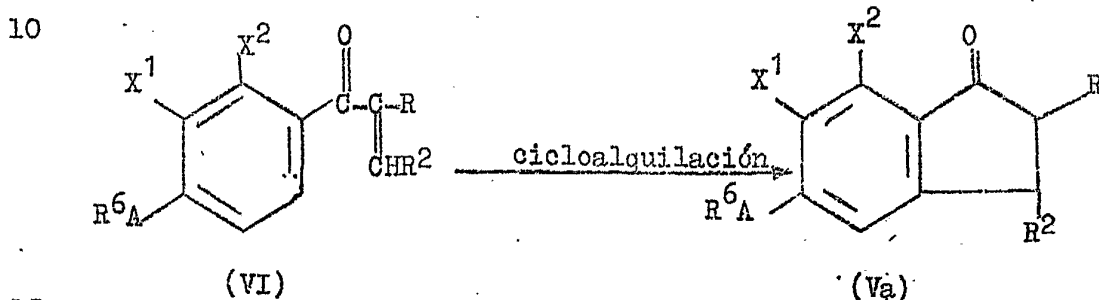
20

Las 5-hidroxi (y 5-mercapto)-1-indanonas 2-sustituídas empleadas en este procedimiento particular son compuestos conocidos descritos en las patentes estadounidenses núms. 3.668.241 y 3.704.314.

25

Un segundo método para la preparación de la 5-alcoxi(inferior) (y alquil(inferior)tio)-1-indanona 2-sustituída (Va)

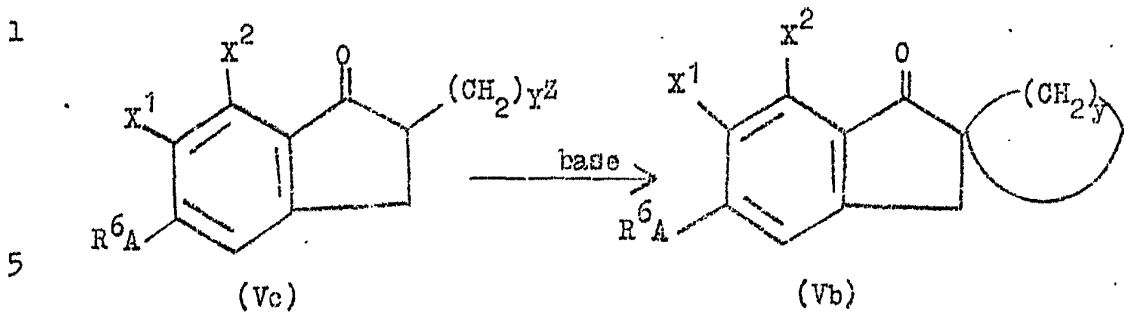
1 consiste en cicloalquilar un (2-alquilidenalcanoil)benceno
 sustituido en el núcleo con alcoxi(inferior) (o alquil(infe-
 5 rior)tio) (VI, infra) por tratamiento con un ácido aceptor
 de electrones, por ejemplo un ácido de Lewis como ácido sul-
 fúrico concentrado, ácido polifosfórico, trifluoruro de boro
 y similares. La reacción puede efectuarse a una temperatura
 comprendida aproximadamente entre 0°C y 60°C y, en general,
 la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente. La si-
 guiente ecuación ilustra este procedimiento:



15 donde A, R, R², R⁶, X¹ y X² son los definidos anteriormente.

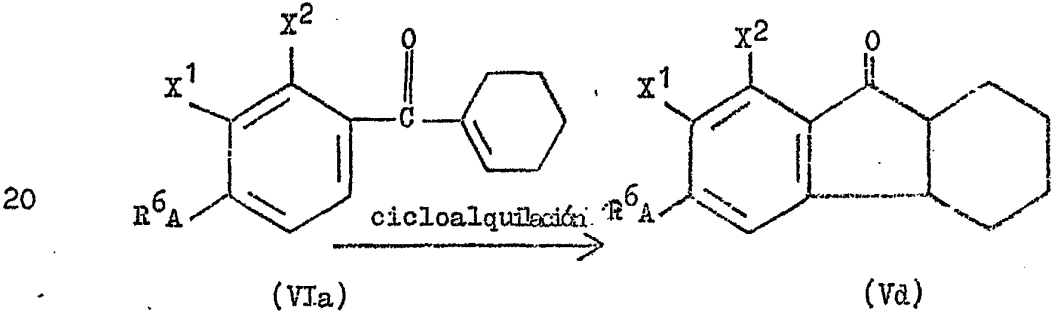
Las 2-espiro-5-alcoxi(inferior) (y alquil(inferior)
 tio)-1-indanonas (Vb) se preparan por tratamiento de una 2-(ω-
 haloalquil)-5-alcoxi(inferior) (o alquil(inferior)tio)-1-inda-
 20 nona (Vc) con una base, por ejemplo un hidruro de metal alcali-
 lino como hidruro sódico y similares, en un disolvente inerte
 adecuado como 1,2-dimetoxietano, a la temperatura de reflujo
 del disolvente particular empleado. La siguiente ecuación ilus-
 tra este procedimiento:

25



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

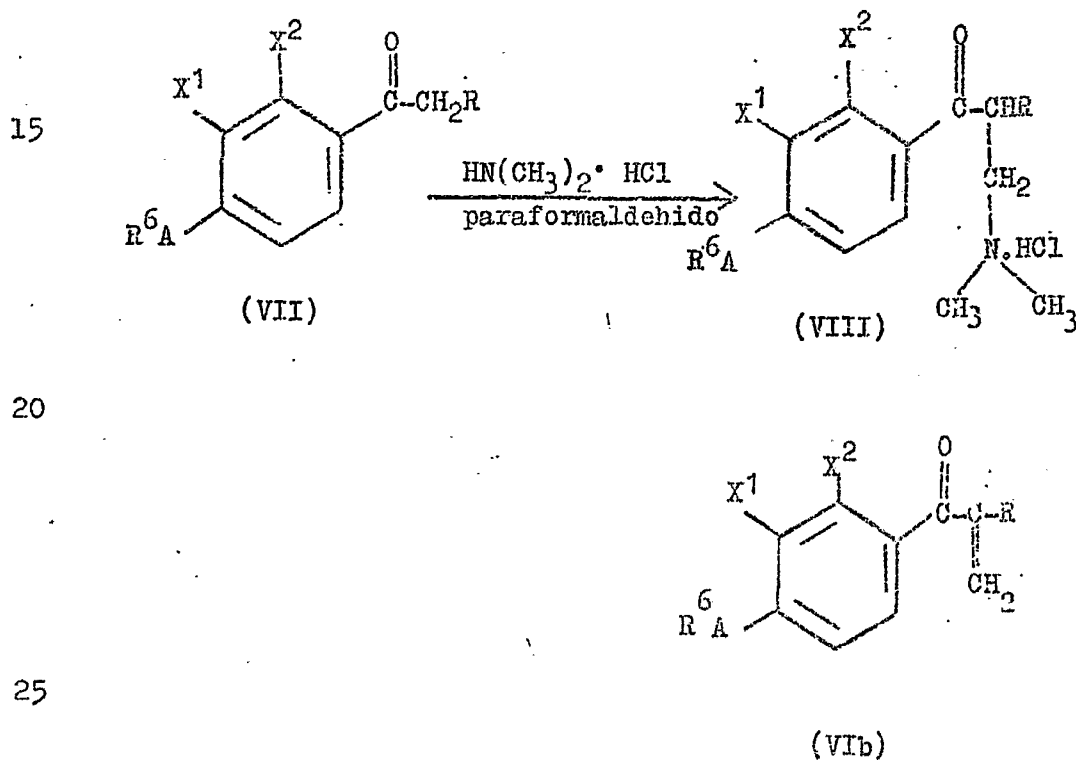
10 Los compuestos donde R y R² pueden estar unidos para formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo ciclohexílico se preparan por cicloalquilación de un (cicloalquilidenoil)benceno sustituido en el núcleo con alcoxi (inferior) (o alquil(inferior)tio) por tratamiento con un ácido 15
 15 receptor de electrones, por ejemplo ácido polifosfórico, trifluoruro de boro, ácido sulfúrico concentrado y similares. La siguiente ecuación ilustra este procedimiento:



donde A, R, R², R⁶, X¹ y X² son los definidos anteriormente.

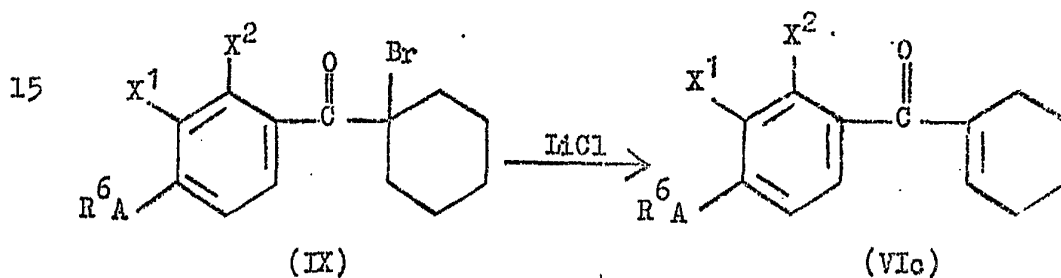
25 Los (2-alquilidenalcanoil)bencenos sustituidos en el núcleo con alcoxi(inferior) (y alquil(inferior)tio) (VI,

1 supra) empleados en lo que antecede pueden ser preparados me-
 diante tres métodos. Un método, limitado a la preparación de
 alcoxi(inferior) (o alquil(inferior)tio)-4-(2-metilenalcanoil)-
 5 bencenos con el sustituyente en el núcleo (VIb), consiste en
 tratar un alcoxi(inferior) (o alquil(inferior)tio)-4-alcanoil-
 benceno nuclear (VII) con hidrocioruro de dimetilamina y para-
 formaldehído, seguido de tratamiento del intermediario de
 Mannich (VIII) así obtenido con bicarbonato sódico acuoso o
 dimetilformamida anhidra, con o sin adición de calor, para dar
 10 el compuesto deseado, (VIb). La siguiente ecuación ilustra este
 procedimiento:



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

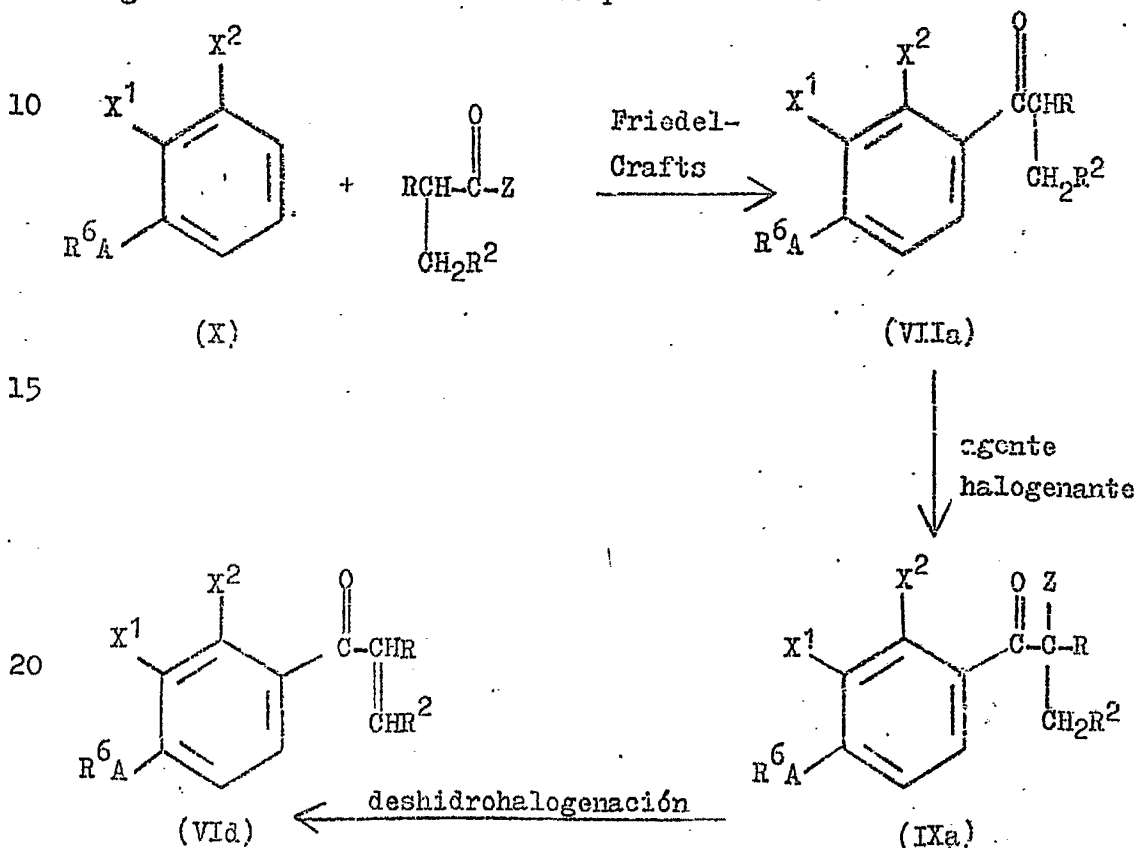
Un segundo método para la preparación de los alcoxi(inferior) (y alquil(inferior)tio)-2-(alquilidenalcanoil)-bencenos con el sustituyente en el núcleo (VIc), consiste en
5 tratar un 1-bromo-ciclohexanoilbenceno sustituido en el núcleo con alcoxi(inferior) (o alquil(inferior)tio) (IX, infra) con un agente de deshidrobromación como bromuro de litio, cloruro de litio y similares. Los disolventes adecuados para esta reacción son la dimetilformamida y análogos. Esta reacción
10 se efectúa convenientemente a una temperatura comprendida aproximadamente entre 50°C y 120°C, durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 hora y unas 6 horas. La siguiente ecuación ilustra esta reacción:



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

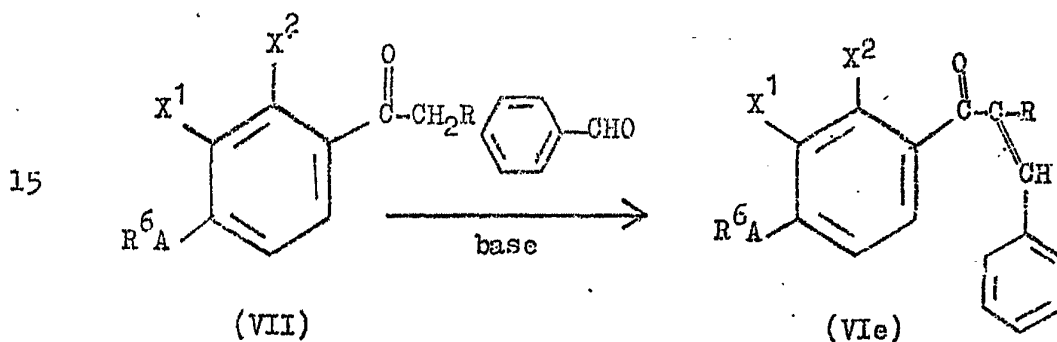
Un tercer método para la preparación de los compuestos de fórmula VI, limitado a la preparación de los 4-(2-alquilidenalcanoil)bencenos VIc homólogos, por ejemplo los homólogos 4-(2-etilidén) y 4-(2-propilidén), consiste en tratar un
25 benceno sustituido en el núcleo con alcoxi(inferior) (o alquil-

1 (inferior)tio) (X, infra) con un haluro de alcanóilo ramifi-
 2 cado apropiado como cloruro de 2-metilbutirilo, cloruro de 2-
 3 etilbutirilo y similares, en presencia de un catalizador de
 4 Friedel-Crafts para dar el correspondiente alcanoilbenceno
 5 [4-sustituído en el núcleo con alcoxi(inferior) (o alquil(infe-
 6 rior)tio)] (VIIa), que es halogenado y después deshidrohaloge-
 7 nado para dar el 4-(2-alkilidenalcanoil)benceno (VIa). La si-
 8 guiente ecuación ilustra este procedimiento:



1 donde A, R, R², R⁶, X¹, X² y Z son los definidos anterior-
mente.

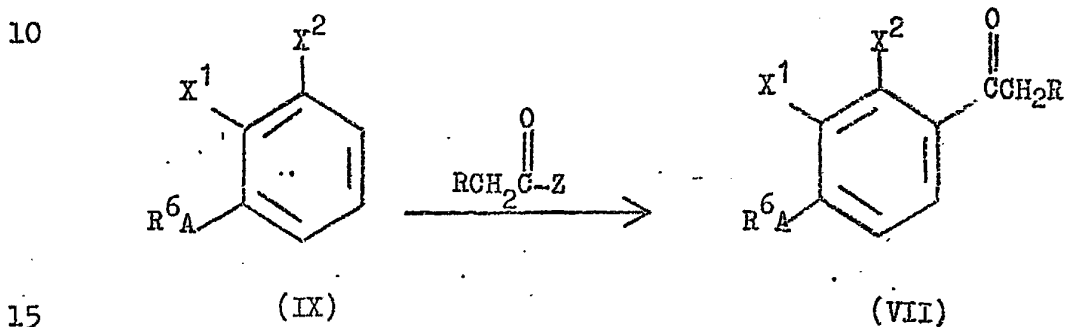
Un cuarto método para la preparación de los com-
puestos de fórmula VI, limitado a la preparación de los
5 compuestos donde R² es fenilo, consiste en tratar un 4-alca-
noilbenceno sustituido en el núcleo con alcoxi(inferior) (o
alquiltio) (VII) con benzaldehído, en un disolvente adecuado
como agua, dimetilsulfóxido y similares, en presencia de una
base como hidróxido sódico, hidróxido potásico, con o sin apli-
10 cación de calor, para formar el compuesto deseado VIe. La si-
guiente ecuación ilustra este procedimiento:



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

20 Los alcanoilbencenos [4-sustituídos en el núcleo
con alcoxi(inferior) (y alquil(inferior)tio)] (VII) son com-
puestos conocidos que pueden ser preparados por reacción de
un haluro de alcanilo con un benceno sustituido en el núcleo
con alcoxi(inferior) (o alquil(inferior)tio) (X, infra), en
25 presencia de un catalizador de Friedel-Crafts como cloruro

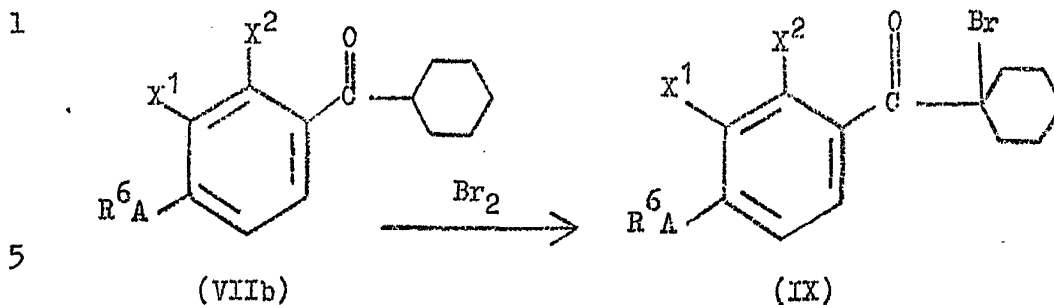
1 de aluminio y similares. El disolvente de reacción y la tem-
 peratura a la cual se lleva a cabo la reacción no constituyen
 aspectos especialmente críticos de esta reacción siempre que
 pueda emplearse con buenos resultados cualquier disolvente que
 5 sea inerte frente al haluro de acilo y a los bencenos susti-
 tuidos en el núcleo con alcoxi(inferior) (o alquil(inferior)-
 tio). En este aspecto, se ha encontrado que el cloruro de me-
 tileno es un disolvente especialmente adecuado. La siguiente
 ecuación ilustra esta reacción:



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

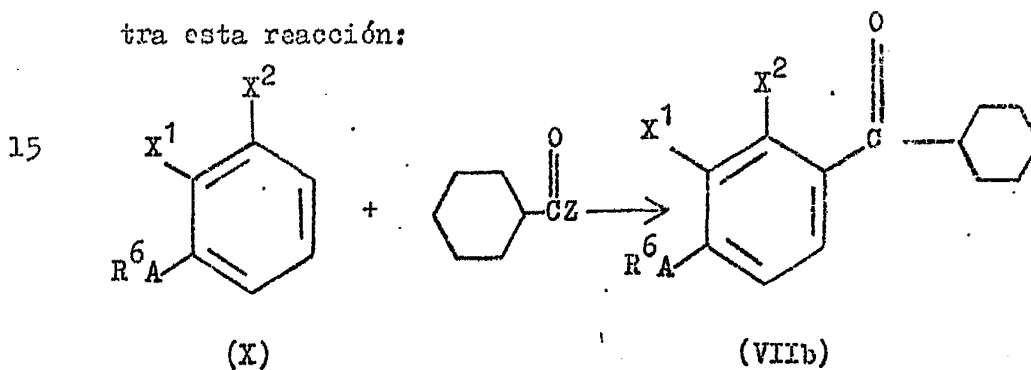
Los (1-bromo-ciclohexanoil)bencenos sustituidos en
 el núcleo con alcoxi(inferior) (y alquil(inferior)tio) emplea-
 dos en lo que antecede se preparan por bromación de los (2-
 20 ciclohexanoil)bencenos correspondientemente sustituidos en el
 núcleo con alcoxi(inferior) (o alquil(inferior)tio), emplean-
 do condiciones de bromación normales. La siguiente ecuación
 ilustra este procedimiento:

25



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

10 Los ciclohexanoilbencenos sustituidos en el núcleo con alcoxi(inferior) (y alquil(inferior)tio) (VIIb) empleados en lo que antecede se preparan de forma similar a la descrita antes, utilizando un haluro de ciclohexanoilo en lugar del haluro de alcanóilo antes descrito. La siguiente ecuación ilustra esta reacción:



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

También están incluidos dentro del alcance de esta invención los ésteres y amidas derivados de estos productos, que se preparan por métodos convencionales muy conocidos por los expertos en esta técnica. Así, por ejemplo, el éster puede prepararse por reacción de un ácido 1-hidroxi-5-indaniloxi

25

1 (o tio)-alcanoico de esta invención con un alcohol, por ejem-
plo con un alcohol inferior. Las amidas pueden prepararse
convirtiendo un ácido 1-hidroxi-5-indaniloxi (o tio)alcanoico
en su correspondiente cloruro de ácido por tratamiento con
5 cloruro de tionilo, seguido de tratamiento de dicho cloruro de
ácido con amoniaco o una monoalquil(inferior)amina, una dial-
quil(inferior)amina o una heteroamina apropiadas, tales como
piperidina, morfolina y similares, para producir el correspon-
diente compuesto amídico. Estos y otros métodos equivalentes
10 para la preparación de los ésteres y amidas derivados de los
productos de esta invención resultarán evidentes para los que
posean una experiencia normal en esta técnica y hasta el punto
en que dichos derivados no sean tóxicos y resulten fisiológica-
mente aceptables para el organismo, estos derivados son los
15 equivalentes funcionales de los correspondientes ácidos [1-hi-
droxi-5-indaniloxi (o tio)]alcanoicos.

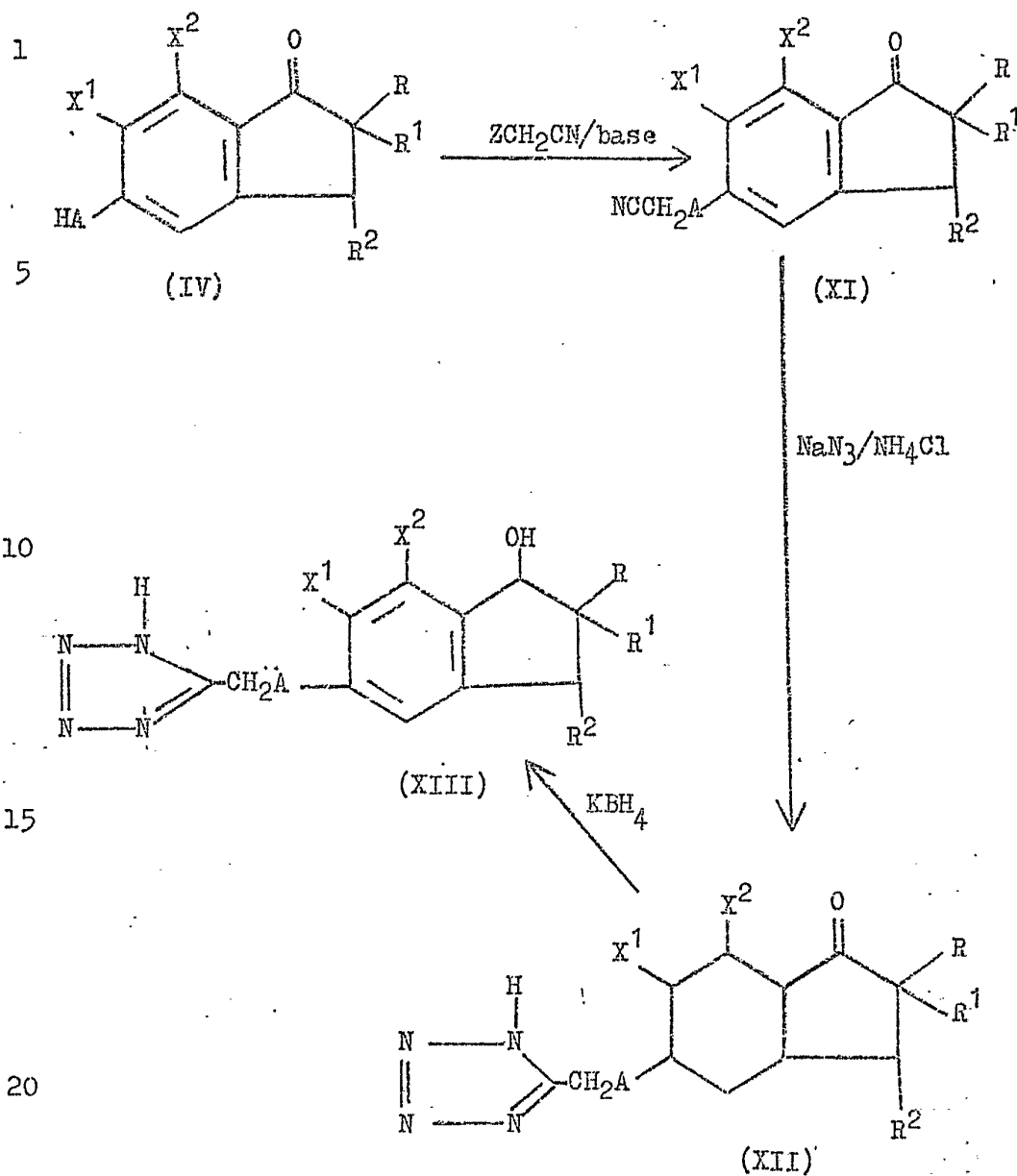
Como se ha mencionado anteriormente, las sales no tóxi-
cas y farmacológicamente aceptables de fórmulas I y Ia están
comprendidas dentro de la invención. Estas sales son las de me-
20 tales alcalinos, metales alcalino-térreos y aminas como amonia-
co, aminas primarias y secundarias e hidróxidos de amonio cua-
ternario. Son cationes metálicos especialmente preferidos los
derivados de los metales alcalinos, v.g. sodio, potasio, li-
tio y similares y de los metales alcalino-térreos, v.g. cal-
25 cio, magnesio y similares y otros metales, v.g. aluminio, hie-

1 rro y cinc. Estas sales se preparan por métodos convencionales
muy conocidos en la técnica. Así, por reacción del ácido con
hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos y
de metales alcalino-térreos y con aminas o hidróxidos de amo-
5 nio cuaternario, se forma la correspondiente sal de metal alcalino, metal alcalino-térreo, amina o amonio cuaternario.

Pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables a
partir de amoniaco, aminas primarias, secundarias o terciarias
o hidróxidos de amonio cuaternario, tales como metilamina, di-
10 metilamina, trimetilamina, etilamina, N-metilhexilamina, bencil-
amina, α -fenetilamina, etilendiamina, piperidina, 1-metilpiperazina, morfolina, pirrolidina, 1,4-dimetilpiperazina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, tri(hidroximetil)aminometano, N-metilglucamina, N-metilglucosamina, efedrina, procaína,
15 hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de tetraetilamonio, benciltrimetilamonio y similares.

Las sales antes mencionadas son especialmente útiles como soluciones parenterales porque son muy solubles en los vehículos farmacéuticos como el agua o un alcohol.

20 Además de las sales, ésteres y amidas que son funcionalmente equivalentes a los productos carboxílicos, los compuestos donde el ácido carboxílico es sustituido por un radical 5-tetrazolilo también son funcionalmente equivalentes a los ácidos carboxílicos. Estos análogos tetrazólicos se preparan en
25 la forma representada en la siguiente ecuación:



1 acetónitrilo, en presencia de una base como carbonato potásico y similares, en un disolvente adecuado como acetona, dimetilformamida, dimetoxietano y similares, a una temperatura comprendida entre 25°C y 100°C, para formar el correspondiente nitrilo (XI, supra) que, por tratamiento con azida
5 sódica y cloruro amónico en dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 25°C y 100°C, forma el 5-(1-oxo-5-indaniloximetil)tetrazol (XII, supra) que, por reducción con un borohidruro metálico o hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio
10 nio forma el 5-(1-hidroxi-5-indaniloximetil)tetrazol (XIII, supra).

Los compuestos (I) aquí descritos contienen uno o más átomos de carbono asimétricos (es decir, en las posiciones 1, 2 y 3 del anillo de indanilo). Cuando se presenta esta
15 situación, los diastereómeros pueden ser separados por métodos muy conocidos por los expertos en la técnica y los antípodas ópticos pueden ser separados por métodos que se describen más adelante. Esta invención, por lo tanto, abarca no solamente los ácidos [1-hidroxi-5-indaniloxi (o tio)]alcanoicos racémicos
20 sino también sus antípodas ópticamente activos.

La separación de los isómeros ópticos de los ácidos racémicos (I) puede realizarse formando una sal de la mezcla racémica con una base ópticamente activa como la (+) o (-)anfetamina, (-) cinconidina, deshidroabietilamina, (+) o (-)- α -metilbencilamina, (+) o (-)- α -(1-naftil)etilamina, brucina o estri-

1 nina y similares, en un disolvente adecuado como metanol,
 etanol, 2-propanol, benceno, acetonitrilo, nitrometano, ace-
 tona y similares. Así se forman en la solución dos sales diastereoméricas, una de las cuales es habitualmente más soluble
5 en el disolvente que la otra. Mediante recristalizaciones repetidas de la sal cristalina se obtiene generalmente un diastereómero puro. El ácido [1-hidroxi-5-indaniloxi (o tio)]alcanoico ópticamente puro se obtiene por acidulación 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 ventajoso aislar el ácido parcialmente resuelto de los filtrados de la purificación de una sal diastereomérica y purificar de nuevo esta sustancia mediante el uso de otra
15 base ópticamente activa.

 Alternativamente, los 5-indanoles (II) intermedios pueden separarse en sus diastereómeros puros y ser resueltos en sus antípodas puros antes de la conversión en los productos de esta invención (I).

20 Los ejemplos que siguen ilustran los productos ácidos [1-hidroxi-5-indaniloxi (o tio)]alcanoicos (I) de la invención y los métodos mediante los cuales son preparados. Sin embargo, los ejemplos son solo ilustrativos y resultará evidente para los que posean una experiencia ordinaria en la técnica

1 nica que todos los productos abarcados por la fórmula I, su-
pra, también pueden ser preparados de forma análoga emplean-
do los materiales de partida apropiados en lugar de los in-
dicados en los ejemplos.

5 EJEMPLO 1

Preparación de ácido (1-hidroxi-2-etil-6,7-dicloro-5-indanil-
oxi)acético

10 Se enfría a 5°C una suspensión agitada de 12,12 g
(0,04 moles) de ácido (1-oxo-2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)
acético en 400 ml de agua y se trata durante un periodo de
una hora con una solución de 4,0 g (0,075 moles) de borohidru-
ro potásico en 200 ml de agua. La mezcla de reacción se agita
durante una hora y después se acidula con ácido clorhídrico
15 dando 10,6 g (87 %) de ácido (1-hidroxi-2-etil-6,7-dicloro-5-
indaniloxi)acético que funde a 121-122°C después de recrista-
lizar en benceno.

Calculado para $C_{13}H_{14}Cl_2O_4$: C, 51,17; H, 4,62;
Cl, 23,24

20 Encontrado: C, 51,30; H, 4,39;
Cl, 23,05

EJEMPLO 2

Preparación de ácido (1-hidroxi-2-n-propil-6,7-dicloro-5-in-
daniloxi)acético

25 Una solución de 1,2 g (0,022 moles) de borohidru-
ro potásico y 30 ml de agua se añade gota a gota, durante un pe-

1 riodo de una hora, a una suspensión agitada de 3,15 g (0,01
moles) de ácido (1-oxo-2-n-propil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)
acético. La mezcla de reacción se agita a la temperatura
ambiente durante 4 horas. La solución transparente se enfría
5 en un baño de hielo y se acidula gota a gota con ácido clor-
hídrico concentrado para formar un sólido blanco que se recoge,
se lava con agua, se seca al aire durante la noche y se recris-
taliza dos veces en benceno dando 2,3 g de ácido (1-hidroxi-
2-n-propil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético, p.f. después de
10 secar 110-112°C.

Calculado para $C_{14}H_{16}Cl_2O_4$: C, 52,68; H, 5,05

Encontrado: C, 52,55; H, 5,09

EJEMPLO 3

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

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

Se disuelven 57,8 g (0,327 moles) de 2,3-dicloroani-
sol en 300 ml de diclorometano y se añaden 52,7 g (0,367 mo-
les) de cloruro de ciclopentilacetilo. La solución se enfría
a +5°C y se añaden gradualmente, durante un periodo de una ho-
20 ra, 48,0 g (0,36 moles) de cloruro de aluminio a +5°C. La mez-
cla se agita durante 2 horas a +5°C y durante 16 horas a 20-
25°C y después se vierte sobre un litro de agua de hielo con-
teniendo 150 ml de ácido clorhídrico 12N. Se separa la fase
orgánica y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fa-
25 ses orgánicas combinadas se lavan con solución de cloruro só-

1 dico, hidróxido sódico al 10 % y de nuevo con solución de
cloruro sódico y se secan sobre sulfato magnésico. Por eva-
poración del disolvente, se obtiene un sólido pardo que se
cristaliza en hexano para obtener 53,2 g de 2',3'-dicloro-4'-
5 metoxi-2-ciclopentilacetofenona, p.f. 60-61,5°C.

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

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

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

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

10 Se disuelven 51,6 g (0,18 moles) de 2',3'-dicloro-
4'-metoxi-2-ciclopentilacetofenona en 460 ml de dioxano y 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.

15 Se añade agua a la goma residual que después se extrae en
éter. El extracto etéreo se lava con agua y se seca sobre
sulfato magnésico. Se evapora el éter y triturando el residuo
con 5 ml de hexano se obtiene un sólido que se cristaliza en
ligroína para obtener 33,3 g de 2',3'-dicloro-4'-metoxi-2-
20 ciclopentilacrilofenona, p.f. 59-63°C. Por cristalización en
cloruro de butilo se obtiene una muestra para análisis (p.f.
66-67,5°C).

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

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

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

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

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

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

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

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

Etapas D: 2-Ciclopentil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

15 Se calienta a 175°C, durante 2 horas, una mezcla agitada de 14,96 g (0,05 moles) de 2-ciclopentil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona y 140 g de hidrocloreuro de piridina y después se vierte en 1500 ml de agua. La 2-ciclopentil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona que se separa (12,2 g, 86 %) funde a 222-225°C después de recristalizar en etanol-agua 3:1.

20 Análisis elemental para $C_{14}H_{14}Cl_2O$:-

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

Encontrado: C, 58,89; H, 5,04

Etapas E: 2-Ciclopentil-6,7-dicloroindan-1,5-diol

25 A una solución agitada de 8,55 g (0,03 moles) de 2-ciclopentil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona en 100 ml de te-

1 trahidrofurano, bajo nitrógeno, se añaden gota a gota 10 ml
de hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio al 70 % en
benceno en 30 ml de tetrahidrofurano, durante un periodo de
10 minutos, a 10-15°C. La mezcla de reacción se agita a 25°C
5 durante 3 horas, se enfría a 10°C, se trata muy lentamente
con ácido clorhídrico al 10 % hasta que cesa la formación de
espuma y después con ácido clorhídrico al 20 % hasta acidez.
El tetrahidrofurano se separa por decantación de un residuo
pastoso, se evapora a sequedad y el residuo se tritura con ben
10 ceno para dar 7,2 g de 2-ciclopentil-6,7-dicloroindan-1,5-diol
que funde a 158-160°C después de cristalizar en benceno.

Etapa F: Acido (1-hidroxi-2-ciclopentil-6,7-dicloro-5-indanil-
oxi)acético

15 Se calienta a 55-60°C, durante 2 horas, bajo nitró-
geno, una mezcla agitada de 2,87 g (0,01 moles) de 2-ciclopentil-
6,7-dicloroindan-1,5-diol, 4,14 g (0,03 moles) de carbona-
to potásico y 1,70 g (0,01 moles) de bromoacetato de etilo en
30 ml de dimetilformamida seca, se trata con 45 ml de agua y
5 ml de hidróxido sódico 10N y después se calienta a 95°C du-
20 rante 30 minutos y se vierte sobre 200 ml de agua de hielo
con intensa agitación; después, todavía enfriando con hielo,
se añade gota a gota HCl 1N, con agitación, hasta acidez y
precipita el ácido (1-hidroxi-2-ciclopentil-6,7-dicloro-5-inda
niloxi)acético.
25

--

EJEMPLO 4

Preparación de ácido [1'-Hidroxi-6',7'-dicloroespiro(ciclo-
pentan-1,2'-indan)-5'-iloxi] acético

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

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 y después se vierte en un 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. Se evapora el cloruro de metileno a presión reducida y el aceite residual se disuelve en éter, se seca sobre sulfato magnésico, se evapora hasta 200 ml y se trata con 600 ml de hexano dando 2,3-dicloro-4-(6-bromohexanoil)anisol que funde a 52-53°C.

Calculado para $C_{13}H_{15}BrCl_2O_2$: C, 44,10; H, 4,27

Encontrado: C, 44,33; H, 4,66

Etapas 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 dimetilformamida y se calienta durante 2,5 horas más. La mezcla

1 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-meti-
lenhexanoil)anisol crudo que es cicloalquilado por trata-
5 miento 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 recristalizar en ciclohexano.

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

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

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

Etapa C: 5'-Metoxi-6',7'-dicloroespiro(ciclopentan-1,2'-in-
danona)

15 Se calienta a reflujo en atmósfera inerte una sus-
pensión agitada de 370 mg (0,0155 moles) de hidruro sódico en
250 ml de 1,2-dimetoxietano. Se añade una solución de 4,5 g
(0,014 moles) de 2-(4-clorobutil)-5-metoxi-6,7-dicloro-1-in-
danona en 50 ml de 1,2-dimetoxietano, durante un periodo de
20 minutos y se mantiene el reflujo durante 3 horas. Se des-
20 tila el disolvente hasta un volumen de 50 ml y se vierte so-
bre 300 ml de agua dando 2,6 g de 5'-metoxi-6',7'-dicloroes-
piro(ciclopentan-1,2'-indanona) que funde a 170°C después de
recristalizar en etanol-agua.

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

1 Calculado : C, 58,97; H, 4,85

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

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

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

 Análisis elemental para C₁₃H₁₂Cl₂O₂:

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

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

15 Etapa E: 6',7'-Dicloroespiro(ciclopentan-1,2'-indan)-1',5'-diol

 Se enfría a 15°C una solución agitada de 8,1 g (0,03 moles) de 5'-hidroxi-6',7'-dicloroespiro(ciclopentan-1,2'-indanona) en 100 ml de tetrahidrofurano y se trata durante 5 minutos con una solución de hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi) aluminio (10 ml de una solución bencénica al 70 %). La mezcla de reacción se agita durante media hora a 25°C, se enfría a 10°C y se trata lentamente con ácido clorhídrico acuoso al 20 % hasta acidez. La fase orgánica se evapora hasta formar un aceite, se disuelve en éter, se lava con agua, se seca so-

25

1 bre sulfato magnésico y el disolvente se evapora dando 6,5 g de 6',7'-dicloroespiro(ciclopentan-1,2'-indan)-1',5'-diol.

Calculado para $C_{13}H_{14}Cl_2O_2$: C, 57,16; H, 5,17

Encontrado: C, 57,46; H, 5,20

5 Etapa F: Acido [1'-hidroxi-6',7'-dicloroespiro(ciclopentan)-1,2'-indan)-5'-iloxi]acético

Se calienta a 55°C durante media hora, en atmósfera inerte, una mezcla agitada de 4,1 g (0,015 moles) de 6',7'-dicloroespiro(ciclopentan-1,2'-indan)-1',5'-diol, 3,6 g de carbonato potásico y 3,1 ml de bromoacetato de etilo en 35 ml de dimetilformamida, se trata con 45 ml de agua y 5 ml de hidróxido sódico 10N, después se calienta a 95°C durante 20 minutos y se vierte en 200 ml de agua de hielo conteniendo 10 ml de ácido clorhídrico. El ácido [1'-hidroxi-6',7'-dicloroespiro(ciclopentan-1,2'-indan)-5'-iloxi]acético que se separa funde a 135°C después de recrystalizar en benceno.

Calculado para $C_{15}H_{16}Cl_2O_4$: C, 54,40; H, 4,87; Cl, 21,41

Encontrado: C, 54,03; H, 5,19; Cl, 21,47

EJEMPLO 5

20 Preparación de ácido (1-hidroxi-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético (isómeros α y β)

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

Se disuelven 7,5 g (0,025 moles) de la 2-ciclopentil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona del Ejemplo 3, Etapa C, en 200 ml de 1,2-dimetoxietano seco, bajo nitrógeno. Después se

1 añaden 1,16 g (0,027 moles) de hidruro sódico (al 57 % en acei-
te mineral) y la mezcla se agita a 80°C hasta que cesa el des-
prendimiento de hidrógeno (2 horas). Se enfría la solución y
5 se añaden 7,5 ml de yoduro de metilo; la mezcla se lleva de
nuevo a reflujo y después se enfría. Se evapora la mayor par-
te del 1,2-dimetoxietano y se agrega agua al residuo que pron-
to solidifica y se cristaliza en metilciclohexano y en etanol-
agua (4:1) para obtener 3,4 g de 2-ciclopentil-2-metil-5-meto-
xi-6,7-dicloro-1-indanona, p.f. 109-111,5°C.

10

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

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

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

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

15

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 se-
co y se agregan 4,36 g (0,0327 moles) de cloruro de aluminio.
La mezcla se calienta a reflujo durante una hora, el hexano se
separa por decantación de la goma residual que después se agre-
ga sobre 200 ml de agua de hielo conteniendo 15 ml de ácido
20 clorhídrico 12N. El sólido que se separa se cristaliza en ben-
ceno para obtener 2,77 g de 2-ciclopentil-2-metil-5-hidroxi-
6,7-dicloro-1-indanona, p.f. 190-194°C.

20

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

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

25

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

1 Etapa C: 2-Ciclopentil-2-metil-6,7-dicloroindan-1,5-diol
(isómeros α y β)

5 A una solución agitada de 8,4 g (0,028 moles) de 2-ciclopentil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona en 100 ml de tetrahidrofurano bajo nitrógeno se añaden gota a gota, durante un periodo de 10 minutos, 10 ml de hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio al 70 % en benceno en 30 ml de tetrahidrofurano, manteniendo la temperatura de reacción a 10-15°C. La mezcla de reacción se agita a 25°C durante 23 horas, se enfría a 10°C, se trata muy lentamente con ácido clorhídrico al 10 % hasta que cesa la formación de espuma y después con ácido clorhídrico al 20 % hasta acidez. El tetrahidrofurano se separa por decantación de un residuo pastoso, se evapora a sequedad, se recoge el residuo en benceno, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar 6,2 g de 2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloroindan-1,5-diol (mezcla de isómeros). Mediante cuatro recristalizaciones en benceno se obtienen 1,9 g de 2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloroindan-1,5-diol (isómero α), p.f. 187-189°C.

20 Calculado para $C_{15}H_{18}Cl_2O_2$: C, 59,81; H, 6,02 RMP. (DMSO-D6)
Encontrado: C, 60,00; H, 6,30
 $\delta = 0,70$ (s, 3, $\frac{CH_3}{3}$)

25 A partir de las aguas madres de recristalización de 2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloroindan-1,5-diol (isómero α) se obtiene 2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloroindan-1,5-diol

1 (isómero β).

RMP (DMSO-D6): $\delta = 1,00$ (s, 3, CH_3)

Etapa D: Acido (1-hidroxi-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético (isómero α)

5 Se calienta a $55-60^\circ\text{C}$, bajo nitrógeno, durante 2 horas, una mezcla agitada de 1,9 g (0,0063 moles) de 2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloroindan-1,5-diol (isómero α), 1,3 g (0,0095 moles) de carbonato potásico y 1,5 g (0,0095 moles) de bromoacetato de etilo en 20 ml de dimetilformamida, después
10 se trata con 20 ml de agua y 1,9 ml de hidróxido sódico 10N y se calienta en un baño de vapor durante media hora. La mezcla de reacción se vierte en 300 ml de agua de hielo y mientras se enfría con hielo se añade gota a gota y agitando HCl 1N para dar 1,36 g de ácido (1-hidroxi-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético (isómero α) que funde a $129-131^\circ\text{C}$ después de cristalizar en benceno-hexano 1:1.

Análisis elemental para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_4$:

Calculado : C, 56,83; H, 5,61

Encontrado: C, 57,14; H, 5,69

20 Etapa E: Acido (1-hidroxi-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético (isómero β)

25 Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, Etapa D, pero sustituyendo el 2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloroindan-1,5-diol (isómero α) por una cantidad equivalente de 2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloroindan-1,5-diol

1 (isómero β), se obtiene el ácido (1-hidroxi-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético (isómero β).

EJEMPLO 6

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

5 Etapas A: 2',3'-Dicloro-4'-metoxi-isobutirofenona

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 una hora. La mezcla de reacción se deja calentar a 25°C y después de 24 horas se vierte sobre 400 ml de agua 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.

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

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

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

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

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 2 g de bisulfito sódico. Se separan 48 g de 2-bromo-2',3'-dicloro-4'-meto-

1 xi-isobutirofenona que funde a 72-73°C después de recristali-
zar en hexano.

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

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

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

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

Se agita a 95°C en atmósfera inerte, durante 3 horas,
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 li-
10 tio anhidro en 200 ml de dimetilformamida y se vierte sobre
500 ml de agua de hielo. La 2-metilen-2',3'-dicloro-4'-meto-
xipropiofenona que se separa funde a 59°C después de recrista-
lizar en éter de petróleo.

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

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

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

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

Se deja en reposo a 25°C durante 24 horas una solu-
ción de 40 g (0,163 moles) de 2-metilen-2',3'-dicloro-4'-me-
20 toxipropiofenona en 75 ml de ácido sulfúrico concentrado y
después se vierte lentamente sobre 500 ml de agua de hielo
fuertemente agitados. Se separan 40 g de 2-metil-5-metoxi-
6,7-dicloro-1-indanona que funde a 129°C después de recrista-
lizar en metilciclohexano.

25

1

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

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

Se calienta en una atmósfera inerte, a 80-85°C, durante una hora, 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 moles) de hidruro sódico en 500 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro, se enfría a 30°C y se trata con 8 ml de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 minutos y después el disolvente se destila a presión reducida. 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 cristaliza en metilciclohexano dando 8,2 g de 2,2-dimetil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona que funde a 142°C.

10

15

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

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

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

20

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

Se calienta a reflujo durante una 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. El heptano se separa por decantación de la mezcla de reacción y el residuo sólido se

25

1 vierte en 500 g de hielo y 50 ml de ácido clorhídrico concen-
trado. El producto que se separa (7,6 g) funde a 273°C des-
pués de cristalizar en nitrometano.

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

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

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

Etapa G: 2,2-Dimetil-6,7-dicloro-1,5-indanodiol

El 2,2-dimetil-6,7-dicloro-1,5-indanodiol se prepara
siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito
10 en el Ejemplo 4, Etapa E, empleando las siguientes sustancias:
6,1 g (0,025 moles) de 2,2-dimetil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-
indanona; 8 ml de hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)alumi-
nio (al 70 % en benceno); 75 ml de tetrahidrofurano. Por el
procedimiento anterior se forma 2,2-dimetil-6,7-dicloro-1,5-
15 indanodiol.

Etapa H: Acido (1-hidroxi-2,2-dimetil-6,7-dicloro-5-indanilo-
oxi)acético

Se prepara el ácido (1-hidroxi-2,2-dimetil-6,7-di-
20 cloro-5-indaniloxi)acético siguiendo prácticamente el mismo
procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa F, empleando las
siguientes sustancias: 3,7 g (0,015 moles) de 2,2-dimetil-6,7-
dicloro-1,5-indanodiol; 3,6 g de carbonato potásico; 3,1 ml
de bromoacetato de etilo y 35 ml de dimetilformamida e hidro-
25 lizando el éster resultante con hidróxido sódico acuoso de
acuerdo con el Ejemplo 4, Etapa F, se obtiene el ácido (1-hi-

1 droxi-2,2-dimetil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético.

EJEMPLO 7

Acido (1-hidroxi-2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-5-indanilo-
oxi)acético

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

Se enfría a 5°C 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 y se trata con 220 g (1,64 moles) de cloruro de aluminio durante un periodo de 2 horas. Se deja que la mezcla de reacción se caliente 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 en hexano dando 295 g de 2',3'-dicloro-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

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

Se calienta en un baño de vapor durante 16 horas 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 hidrocloreuro de dimetilamina y 26 ml de ácido acético, se trata con 500 ml de dimetilformamida,

1 se calienta otras 3 horas más y después se vierte en 1,7 li-
tros de agua de hielo. El producto crudo que se separa se
disuelve en 600 ml de benceno y se seca sobre sulfato sódico.
5 Por evaporación del benceno se obtienen 237 g de 2-metil-
len-2',3'-dicloro-4'-metoxi-isovalerofenona que funde a 46-
51°C y se emplea en la Etapa C sin más purificación.

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

Una solución de 237 g del producto de la Etapa B
en 400 ml de ácido sulfúrico concentrado se agita a 25°C
10 durante 2 horas y después se añade lentamente sobre una gran
cantidad de agua de hielo. El producto que se separa se tri-
tura con agua limpia, se neutraliza con bicarbonato sódico
acuoso, se filtra y seca. Por recristalización en benceno-he-
xano se obtienen 134 g de 2-isopropil-5-metoxi-6,7-dicloro-
15 1-indanona que funde a 118-119°C.

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 Se calienta a 80-85°C en atmósfera inerte, durante
una hora, 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 mo-
les) de hidruro sódico en 250 ml de 1,2-dimetoxietano anhi-
dro, se enfría a 30°C y se trata con 6 ml de yoduro de metilo.
25 La mezcla de reacción se calienta a 80°C, después se destila

1 el disolvente a presión reducida y el residuo se vierte en
agua de hielo. Se separan 7,0 g de 2-metil-2-isopropil-5-me-
toxi-6,7-dicloro-1-indanona que funde a 143°C después de re-
cristalizar en etanol-agua.

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

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 una hora una suspen-
sión 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 clo-
ruro de aluminio en 400 ml de heptano. Este último se decan-
ta de la mezcla de reacción y el residuo sólido se vierte en
15 300 ml de agua y 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. Se separan 6,5 g
de 2-metil-2-isopropil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona que
funde a 215°C.

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

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

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

Etapa F: 2-Metil-2-isopropil-6,7-dicloro-1,5-indan-diol

25 Se prepara el 2-metil-2-isopropil-6,7-dicloro-1,5-
indan-diol siguiendo prácticamente el mismo procedimiento des-

1 crito en el Ejemplo 4, Etapa E, empleando las siguientes sus-
tancias: 8,2 g (0,03 moles) de 2-metil-2-isopropil-5-hidroxi-
6,7-dicloro-1-indanona, 10 ml de hidruro de sodio y bis(2-me-
toxiatoxi)aluminio (al 70 % en benceno) y 100 ml de tetrahi-
5 drofurano.

El procedimiento anterior produce 2-metil-2-isopro-
pil-6,7-dicloro-1,5-indan-diol.

Etapa G: Acido (1-hidroxi-2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-5-
indaniloxi)acético

10 El ácido (1-hidroxi-2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-
5-indaniloxi)acético se prepara siguiendo prácticamente el
mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa F, em-
pleando las siguientes sustancias: 8,3 g (0,03 moles) de 2-me-
til-2-isopropil-6,7-dicloro-1,5-indan-diol; 7,2 g de carbona-
15 to potásico; 6,2 ml de bromoacetato de etilo y 70 ml de dime-
tilformamida e hidrolizando el éster resultante con hidróxido
sódico acuoso de acuerdo con el Ejemplo 4, Etapa F, se obtie-
ne el ácido (1-hidroxi-2-isopropil-2-metil-6,7-dicloro-5-in-
daniloxi)acético.

20

EJEMPLO 8

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

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

25

Se añaden 1,68 g (0,015 moles) de terc-butóxido po-
tásico en 40 ml de alcohol terc-butílico seco a 50 ml de una

1 solución a reflujo de 2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona
en benceno. Después de calentar a reflujo durante 30 minutos,
se añaden gota a gota 1,72 g (0,01 moles) de bromuro de ben-
cilo en 10 ml de benceno. Después de calentar a reflujo du-
5 rante 30 minutos más, la mezcla se enfría, se añaden 10 ml
de agua y se evapora la mezcla 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
10 2-bencil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona (3 g) se em-
plea directamente en la próxima etapa sin purificación.

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-di-
cloro-1-indanona con 60 g de hidrocloreuro de piridina y la
15 mezcla se calienta a 180°C durante 3 horas. El líquido oscu-
ro se vierte en un litro de agua y el producto pulverulento
oscuro se recoge y cristaliza en ácido acético para obtener
2 g de 2-bencil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona,
p.f. 219-221°C. El producto se identifica por su espectro de
20 resonancia magnética nuclear.

RMN: (DMSO-D₆) - δ 11,5 (1S, -OH)
δ 7,2 (5S, aromático)
δ 6,9 (1S, aromático)
δ 1,1 (3S, -CH₃)

25

1 Etapa C: 2-Bencil-2-metil-6,7-dicloro-1,5-indan-diol

 Se prepara el 2-bencil-2-metil-6,7-dicloro-1,5-in-
dan-diol siguiendo prácticamente el mismo procedimiento des-
crito en el Ejemplo 4, Etapa E, empleando las siguientes sus-
5 tancias: 4,8 g (0,015 moles) de 2-bencil-2-metil-5-hidroxi-
6,7-dicloro-1-indanona; 5 ml de hidruro de sodio y bis(2-me-
toxi)aluminio (al 70 % en benceno) y 50 ml de tetrahidro-
furano.

 Por el procedimiento anterior se forma 2-bencil-2-
10 metil-6,7-dicloro-1,5-indan-diol.

Etapa D: Acido (1-hidroxi-2-bencil-2-metil-6,7-dicloro-5-in-
daniloxi)acético

 El ácido (1-hidroxi-2-bencil-2-metil-6,7-dicloro-5-
indaniloxi)acético se prepara siguiendo prácticamente el mis-
15 mo procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa F, empleando
las siguientes sustancias: 4,8 g (0,015 moles) de 2-bencil-
2-metil-6,7-dicloro-1,5-indan-diol; 3,6 g de carbonato po-
tásico; 3,1 ml de bromoacetato de etilo y 35 ml de dimetil-
formamida e hidrolizando el éster resultante con hidróxido
20 sódico acuoso de acuerdo con el Ejemplo 4, Etapa F, se obtie-
ne el ácido (1-hidroxi-2-bencil-2-metil-6,7-dicloro-5-indanil-
oxi)acético.

EJEMPLO 9

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

25 Etapa A: (1-Oxo-2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acetonitrilo

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

10 Análisis elemental para $C_{13}H_{11}Cl_2NO_2$:
Calculado : C, 54,95; H, 3,90; N, 4,93
Encontrado: C, 55,09; H, 3,89; N, 4,92

Etapas B: 5-(1-Oxo-2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)te-
trazol

15 Se calienta en un baño de vapor durante una hora
una mezcla de 7,5 g (0,0265 moles) de (1-oxo-2-etil-6,7-diclo-
ro-5-indaniloxi)acetnitrilo, 2,02 g (0,031 moles) de azida
sódica y 1,68 g (0,0031 moles) de cloruro amónico en 40 ml
de dimetilformamida y se vierte sobre ácido clorhídrico acuo-
so diluido dando 7,3 g (85 %) de 5-(1-oxo-2-etil-6,7-diclo-
20 ro-5-indaniloximetil)tetrazol que funde a 205-206°C después
de recrystalizar en nitrometano.

25 Análisis elemental para $C_{13}H_{12}Cl_2N_4O_2$:
Calculado : C, 47,72; H, 3,70; N, 17,13
Encontrado: C, 47,47; H, 3,73; N, 17,30

1 Etapa C: 5-(1-Hidroxi-2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)
 tetrazol

5 Se prepara 5-(1-hidroxi-2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)tetrazol siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, empleando las siguientes sustancias: 6,54 g (0,02 moles) de 5-(1-oxo-2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)tetrazol, 2,0 g de borohidruro potásico y 200 ml de agua.

10 Por el procedimiento anterior se obtiene 5-(1-hidroxi-2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloximetil)tetrazol.

EJEMPLO 10

Acido (1-hidroxi-2-ciclopentil-2,6-dimetil-7-cloro-5-indaniloxi)acético

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

20 Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa A, empleando las siguientes sustancias: 36,5 g (0,234 moles) de 2-metil-3-cloroanisol, 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

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

1 Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito
en el Ejemplo 5, Etapa A, 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,
5 100 ml de 1,2-dimetoxietano y 3,11 ml (0,05 moles) de yóduro
de metilo, se obtienen 2,8 g (96 %) de 2-ciclopentil-2,6-
dimetil-5-metoxi-7-cloro-1-indanona que funde a 48-52°C des-
pués de purificación por cromatografía.

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

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

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

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

15 Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito
en el Ejemplo 3, Etapa B, empleando las siguientes sustan-
cias: 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-ciclo-
pentil-2,6-dimetil-5-hidroxi-7-cloro-1-indanona, p.f. 175-
20 177°C cristalizada de etanol-agua.

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: 2-Ciclopentil-2,6-dimetil-7-cloroindan-1,5-diol

25 El 2-ciclopentil-2,6-dimetil-7-cloroindan-1,5-diol

1 se prepara siguiendo prácticamente el mismo procedimiento des-
crito en el Ejemplo 4, Etapa E, empleando las siguientes sus-
tancias: 8,37 g (0,03 moles) de 2-ciclopentil-2,6-dimetil-5-
hidroxi-7-cloro-1-indanona; 10 ml de hidruro de sodio y bis-
5 (2-metoxietoxi)aluminio (al 70 % en benceno) y 100 ml de te-
trahidrofurano.

Por el procedimiento anterior se obtiene 2-ciclopentil-2,6-dimetil-7-cloroindan-1,5-diol.

10 Etapa G: Acido (1-hidroxi-2-ciclopentil-2,6-dimetil-7-cloro-5-indaniloxi)acético

15 Se prepara el ácido (1-hidroxi-2-ciclopentil-2,6-dimetil-7-cloro-5-indaniloxi)acético siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa F, empleando las siguientes sustancias: 4,2 g (0,015 moles) de 2-ciclopentil-2,6-dimetil-7-cloroindan-1,5-diol; 3,6 g de carbonato potásico; 3,1 ml de bromoacetato de etilo y 35 ml de dimetilformamida e hidrolizando el éster resultante con hidróxido sódico acuoso de acuerdo con el Ejemplo 4, Etapa F, se obtiene el ácido (1-hidroxi-2-ciclopentil-2,6-dimetil-7-cloro-5-indaniloxi)acético.
20

EJEMPLO 11

Acido α,α -dimetil-(1-hidroxi-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético

25 A una solución a reflujo de 15,6 g (0,05 moles) de 2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-1,5-indan-diol (Ejemplo 5,

1 Etapa C) en 500 ml de acetona, en una atmósfera inerte, se
añaden 12,6 g (0,25 moles) de hidróxido sódico sólido. Duran-
te un periodo de 10 minutos se agregan gota a gota 7,6 g
5 (0,69 moles) de cloroformo en 50 ml de acetona. La mezcla de
reacción se calienta a reflujo durante 5 horas y después se
evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se disuel-
ve 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.

10

EJEMPLO 12

Acido 4-(1-hidroxi-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indanil-
oxi)butírico

15

 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4,
Etapa F, empleando como reactivos 31 g (0,1 moles) de 2-ciclo-
pentil-2-metil-6,7-dicloroindan-1,5-diol, (Ejemplo 5, Etapa C),
15,2 g (0,11 moles) de carbonato potásico, 200 ml de dimetil-
formamida, 23,5 g (0,11 moles) de 4-bromobutirato de etilo,
200 ml de agua y 40 ml de hidróxido sódico 10N, se obtiene el
ácido 4-(1-hidroxi-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indanil-
20 oxi)butírico.

20

EJEMPLO 13

Acido 3-(1-hidroxi-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indanil-
oxi)propiónico

25

 Se disuelven 15,6 g (0,05 moles) de 2-ciclopentil-2-
metil-6,7-dicloroindan-1,5-diol (Ejemplo 5, Etapa C) en 50 ml

1 de una solución de hidróxido sódico al 10 %. La solución
se calienta a reflujo y se añaden 36,0 g (0,5 moles) de β-pro-
piolactona a una velocidad suficiente para mantener la mez-
cla de reacción a reflujo. La mezcla de reacción se mantiene
5 básica por adición de hidróxido sódico al 10 %. Se enfría la
mezcla de reacción y se acidula con ácido clorhídrico diluido.
El producto se extrae con éter y se extrae de la solución eté-
rea con una solución al 5 % de bicarbonato sódico. Por acidu-
lación se obtiene el producto deseado.

10

EJEMPLO 14

Acido (1-hidroxi-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indanil-
tio)acético

Etapa A: 2',3'-Dicloro-4'-metiltio-2-ciclopentil-acetofenona

15

Se prepara la 2',3'-dicloro-4'-metiltio-2-ciclopentil-
acetofenona siguiendo prácticamente el mismo procedimiento des-
crito en el Ejemplo 3, Etapa A, empleando las siguientes sus-
tancias: 63,1 g (0,327 moles) de 2,3-diclorotioanisol, 300 ml
de cloruro de metileno, 52,7 g (0,367 moles) de cloruro de ci-
clopentilacetilo y 48,0 g (0,36 moles) de cloruro de aluminio.

20

Etapa B: 2',3'-Dicloro-4'-metiltio-2-ciclopentilacrilofenona

25

Se prepara la 2',3'-dicloro-4'-metiltio-2-ciclopentil-
acrilofenona siguiendo prácticamente el mismo procedimiento
descrito en el Ejemplo 3, Etapa B, empleando las siguientes
sustancias: 54,5 g (0,18 moles) de 2',3'-dicloro-4'-metiltio-
2-ciclopentilacetofenona, 21,6 g (0,72 moles) de paraformalde-

1 hido, 9,65 g de ácido sulfúrico concentrado y 450 ml de dióxido de carbono.

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

5 Se prepara la 2-ciclopentil-5-metiltio-6,7-dicloro-1-indanona siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa C, empleando las siguientes sustancias: 10 g de 2',3'-dicloro-4'-metiltio-2-ciclopentilacrilofenona y 50 ml de ácido sulfúrico concentrado.

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

10 Se prepara la 2-ciclopentil-2-metil-5-metiltio-6,7-dicloro-1-indanona siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 5, Etapa A, empleando las siguientes sustancias: 7,9 g (0,025 moles) de 2-ciclopentil-5-metiltio-6,7-dicloro-1-indanona, 200 ml de 1,2-dimetoxietano, 660 mg (0,0275 moles) de hidruro sódico y 7,5 ml de yoduro de metilo.

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

20 A una suspensión agitada de 3,59 g (0,01 moles) de 2-ciclopentil-2-metil-5-metiltio-6,7-dicloro-1-indanona en 100 ml de amoníaco líquido, enfriada en un baño de hielo seco y acetona, se añaden 460 mg (0,02 átomos-gramo) de sodio en pequeñas porciones, hasta que persiste un color azul permanente. Se agregan 1,0 g de cloruro amónico, se evapora el

1 exceso de amoniaco y la mezcla de reacción se disuelve en
agua, se acidula y se extrae con éter que se lava con agua,
se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a presión redu-
cida dando 2-ciclopentil-2-metil-5-mercapto-6,7-dicloro-1-in-
5 danona.

Etapa F: 2-Ciclopentil-2-metil-5-mercapto-6,7-dicloro-1-inda-
nona

 Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 4, Etapa E, empleando las siguientes sustancias:
10 8,97 g (0,03 moles) de 2-ciclopentil-2-metil-5-mercapto-6,7-
dicloro-1-indanona, 10 ml de hidruro de sodio y bis(2-me-
toxi)aluminio (al 70 % en benceno) y 100 ml de tetrahi-
drofurano, se obtiene 2-ciclopentil-2-metil-5-mercapto-6,7-
dicloro-1-indanona.

15 Etapa G: Acido (1-hidroxi-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-
5-indaniltio)acético

 Se prepara el ácido (1-hidroxi-2-ciclopentil-2-metil-
6,7-dicloro-5-indaniltio)acético siguiendo prácticamente el
mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa F, em-
20 pleando las siguientes sustancias: 4,5 g (0,015 moles) de 2-
ciclopentil-2-metil-5-mercapto-6,7-dicloro-1-indanol, 3,6 g
de carbonato potásico, 3,1 ml de bromoacetato de etilo y
35 ml de dimetilformamida e hidrolizando el éster resultante
con hidróxido sódico acuoso de acuerdo con el Ejemplo 4, Eta-
25 pa F, se obtiene ácido (1-hidroxi-2-ciclopentil-2-metil-6,7-

1 dicloro-5-indaniltio)acético.

EJEMPLO 15

Acido 1,2-dicloro-5 α ,5,6,7,8,8 α -hexahidro-9-hidroxi fluoren-
3-iloxi)acético

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

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

Análisis elemental para C₁₄H₁₆Cl₂O₂:

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

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

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

1 acético, durante un periodo de hora y media, a 25°C. La mez-
cla se vierte en 1,5 litros de agua y 10 g de bisulfito só-
dico. El producto que precipita se cristaliza en ciclohexano
5 para dar 47,3 g de 1-bromociclohexil-2,3-dicloro-4-metoxife-
nil-cetona que funde a 94-95°C.

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

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

Encontrado: C, 45,79; 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-ceto-
na, 16,5 g (0,39 moles) de cloruro de litio y 200 ml de dime-
tilformamida y después se vierte en un litro de agua para dar
15 36,5 g de 1-ciclohexenil-2,3-dicloro-4-metoxifenil-cetona que
funde a 126-129°C después de secar a 60°C bajo vacío durante
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 α ,1,2,3,4,4 α -Hexahidro-6-metoxi-7,8-diclorofluoren-
9-ona

Se calienta a 90°C, durante 16 horas, en un calderín
de resina, una mezcla agitada de 34 g (0,12 moles) de 1-ciclo-
hexenil-2,3-dicloro-4-metoxifenil-cetona y 340 g de ácido po-
25 lifosfórico. Se añade 1 kg de hielo machacado para precipitar

1 el producto que, por cristalización en benceno-ciclohexano
1:1, da 18,4 g de 1 α ,1,2,3,4,4 α -hexahidro-6-metoxi-7,8-dicloro-
rofluoren-9-ona que funde a 169-171°C.

Análisis elemental para C₁₄H₁₄Cl₂O₂:

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

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

Etapa E: 1 α ,1,2,3,4,4 α -Hexahidro-6-hidroxi-7,8-diclorofluo-
ren-9-ona

10 Se calienta a 170°C, durante 2 horas, una mezcla agi-
tada de 4,0 g (0,014 moles) de 1 α ,1,2,3,4,4 α -hexahidro-6-meto-
xi-7,8-diclorofluoren-9-ona y 40 g de hidrocloreuro de piridi-
na y después se vierte en 800 ml de agua. Se separan 3,75 g
de 1 α ,1,2,3,4,4 α -hexahidro-6-hidroxi-7,8-diclorofluoren-9-ona
que funde a 212-219°C después de recrystalizar en etanol.

15 Análisis elemental para C₁₃H₁₂Cl₂O₂:

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

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

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

20 Se calienta a 55-60°C bajo nitrógeno, durante 3 ho-
ras, una mezcla agitada de 3,55 g (0,0131 moles) de 1 α ,1,2,-
3,4,4 α -hexahidro-6-hidroxi-7,8-diclorofluoren-9-ona, 3,62 g
(0,0262 moles) de carbonato potásico y 4,37 g (0,0262 moles)
de bromoacetato de etilo en 30 ml de dimetilformamida, des-
25 pués se trata con 1,90 g (0,0288 moles) de hidróxido potásico

1 en 30 ml de metanol y se calienta en un baño de vapor duran-
te 3 horas. La mezcla de reacción se vierte en 500 ml de agua
y se acidula con ácido clorhídrico 12N para precipitar 2,00 g
5 de ácido (1,2-dicloro-5 α ,5,6,7,8,8 α -hexahidro-9-oxo-fluoren-
3-iloxi)acético que funde a 202-206°C después de recristali-
zar en ácido acético-agua 3:2.

Análisis elemental para C₁₅H₁₄Cl₂O₄:

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

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

10 Etapa G: Acido (1,2-dicloro-5 α ,5,6,7,8,8 α -hexahidro-9-hidro-
xifluoren-3-iloxi)acético

Se enfría a 5°C una suspensión agitada de 0,01 moles
de ácido (1,2-dicloro-5 α ,5,6,7,8,8 α -hexahidro-9-oxo-fluoren-
3-iloxi)acético en 100 ml de agua y se trata durante un pe-
15 riodo de una hora con una solución de 0,02 moles de borohidru-
ro potásico en 100 ml de agua. La mezcla de reacción se agi-
ta durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidula gota a
gota con ácido clorhídrico separándose el ácido (1,2-diclo-
ro-5 α ,5,6,7,8,8 α -hexahidro-9-hidroxi-fluoren-3-iloxi)acéti-
20 co que se recristaliza en benceno.

EJEMPLO 16

Acido (1-hidroxi-2-etil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-
acético

25 Etapa A: 2',3'-Dicloro-4'-metoxibutiropfenona

Se calienta a reflujo una solución de 57 g (0,0248

1 moles) de 2',3'-dicloro-4'-hidroxibutiropfenona en 400 ml
de metanol. Se añaden alternativamente poco a poco, duran-
te un periodo de media hora, una solución de 40 g de hidró-
xido sódico en 100 ml de agua y sulfato de dimetilo, de tal
5 manera que la mezcla de reacción permanezca siempre alcali-
na. Al enfriar, se separa 2',3'-dicloro-4'-metoxibutiropfeno-
na que funde a 42-44°C después de recrystalizar en hexano.

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

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

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

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

Una mezcla agitada de 19,4 g (0,183 moles) de ben-
zaldehido y 42,2 g (0,183 moles) de 2',3'-dicloro-4'-meto-
xibutiropfenona en 350 ml de etanol se trata con 35,9 ml de
15 hidróxido sódico al 20 %. La mezcla de reacción se agita
durante 22 horas, durante las cuales se separa el 2,3-diclo-
ro-4-(2-bencilidenbutiril)anisol, p.f. 127-130°C.

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

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

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

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

Se calienta a 95-100°C, durante 6 horas y después
a 80-85°C, durante 16 horas, una mezcla agitada de 55,6 g
(0,166 moles) de 2,3-dicloro-4-(2-bencilidenbutiril)anisol
25 y 550 g de ácido polifosfórico y después se vierte en 2 li-

1 tros de agua dando 2-etil-3-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona que funde a 114-116°C después de recrystalizar en ácido acético-agua.

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

5 Calculado : C, 64,49; H, 4,48

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

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

 Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla agitada de 13,9 g (0,0415 moles) de 2-etil-3-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona y 13,6 g (0,104 moles) de cloruro de aluminio en 120 ml de heptano y después se enfría. Se decanta el heptano y el residuo se trata con 100 ml de agua de hielo conteniendo ácido clorhídrico. La goma que se separa se extrae con éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el éter a presión reducida dando 11,3 g de 2-etil-3-fenil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona que funde a 220-222°C después de recrystalizar en metanol.

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

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

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

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

25 Se prepara el ácido (1-oxo-2-etil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa F, empleando

1 las siguientes sustancias: 16,6 g (0,0518 moles) de 2-etil-
3-fenil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona, 14,4 g (0,104 mo-
les) de carbonato potásico, 17,3 g (0,104 moles) de bromoace-
5 tato de etilo y 80 ml de dimetilformamida e hidrolizando el
éster resultante de acuerdo con el Ejemplo 4, Etapa F, se ob-
tienen 14,4 g (74 %) de ácido (1-oxo-2-etil-3-fenil-6,7-dicloro-
5-indaniloxi)acético que, después de recristalizado en áci-
do acético, funde a 203-206°C.

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

10 Calculado : C, 60,17; H, 4,25

Encontrado: C, 60,50; H, 4,40

Etapa F: Ácido (1-hidroxi-2-etil-3-fenil-6,7-dicloro-5-inda-
niloxi)acético

15 Se prepara el ácido (1-hidroxi-2-etil-3-fenil-6,7-
dicloro-5-indaniloxi)acético siguiendo prácticamente el mis-
mo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, empleando las si-
guientes sustancias: 7,58 g (0,02 moles) de ácido (1-oxo-2-
etil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético, 2,0 g de bo-
rohidruro potásico y 200 ml de agua. Siguiendo este procedi-
20 miento, se obtiene ácido (1-hidroxi-2-etil-3-fenil-6,7-dicloro-
5-indaniloxi)acético.

EJEMPLO 17

Ácido (1-hidroxi-2-fenil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-
acético

25

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

 Se añaden 8,42 g (0,075 moles) de terc-butóxido potásico en 300 ml de alcohol terc-butílico seco a una solución a reflujo de 12,26 g (0,05 moles) de 2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona, preparada como se ha descrito en el Ejemplo 6, Etapas A a D, en 50 ml de benceno. Después de calentar a reflujo durante 2 horas, se añade gota a gota una suspensión de 19,0 g (0,06 moles) de cloruro de difenilyodonio en 1 litro de alcohol terc-butílico. Después de calentar a reflujo durante 2 horas más, se enfría la mezcla, se añaden 300 ml de agua y la mezcla se evapora a sequedad a vacío para dar 4,97 g de 2-fenil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona que funde a 161-163°C después de cristalizar en benceno-ciclohexano 1:2.

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

 Se mezclan 4,94 g (0,015 moles) de 2-fenil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona con 50 g de hidroccloruro de piridina y la mezcla se calienta a 175°C durante una hora, después se vierte en 500 ml de agua y el producto se recoge y cristaliza en etanol-agua 2:1 para obtener 2-fenil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona, p.f. 194-196°C.

20 Etapa C: 2-Metil-2-fenil-6,7-dicloroindan-1,5-diol (isómeros α y β)

 A una solución agitada de 14,3 g (0,047 moles) de 2-metil-2-fenil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona en 150 ml de

1 tetrahidrofurano bajo nitrógeno se añaden gota a gota, duran-
te un periodo de 10 minutos, 17 ml de hidruro de sodio y bis-
(2-metoxietoxi)aluminio al 70 % en benceno en 50 ml de tetra-
hidrofurano, mientras se mantiene la temperatura de reacción
5 a 10-15°C. La mezcla de reacción se agita a 25°C durante 26
horas, se enfría a 10°C, se trata lentamente con ácido clor-
hídrico al 10 % hasta que cesa la formación de espuma y des-
pués con ácido clorhídrico al 20 % hasta acidez. El tetrahi-
drofurano se decanta de un residuo pastoso, se evapora a se-
10 quedad y el residuo se recoge en 300 ml de benceno. El produc-
to homogéneo e insoluble que se separa en esta fase está cons-
tituido fundamentalmente por 2-metil-2-fenil-6,7-dicloroindan-
1,5-diol (isómero α) (800 mg), p.f. 177-181°C que se usa sin
más purificación. La solución bencénica se seca sobre sulfa-
15 to magnésico y se evapora a sequedad para dar 8,57 g de una
mezcla de isómeros. Mediante tres cristalizaciones en benceno
se obtienen 3,0 g de 2-metil-2-fenil-6,7-dicloroindan-1,5-
diol (isómero β), p.f. 163-165°C que se utiliza en el siguien-
te Ejemplo 18 sin más purificación.

20 Etapas D: Acido (1-hidroxi-2-metil-2-fenil-6,7-dicloro-5-inda-
niloxi)acético (isómero α)

25 Se calienta a 55-60°C, durante 2,5 horas, una mez-
cla agitada de 800 mg (0,0026 moles) de 2-metil-2-fenil-6,7-
dicloroindan-1,5-diol (isómero α), 715 mg (0,0052 moles) de
carbonato potásico y 866 mg (0,0052 moles) de bromacetato de

1 etilo en 15 ml de dimetilformamida, después se trata con 15
ml de agua y 1 ml de solución de hidróxido sódico 10N (0,01
moles) y se calienta a 100°C durante una hora. La mezcla de
reacción se vierte en una solución de 50 ml de agua de hie-
5 lo y 10 ml de ácido clorhídrico 12N para precipitar 520 mg
de ácido (1-hidroxi-2-metil-2-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)
acético (isómero α) que funde a 178-179°C después de crista-
lizar en benceno-hexano 1:1.

Análisis elemental para $C_{18}H_{16}Cl_2O_4$:

10 Calculado : C, 58,6; H, 4,9

Encontrado: C, 58,9; H, 4,4

EJEMPLO 18

Acido (1-hidroxi-2-metil-2-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)
acético (isómero β)

15 Etapa A: Acido (1-hidroxi-2-metil-2-fenil-6,7-dicloro-5-inda-
niloxi)acético (isómero β)

20 Se calienta a 55-60°C, durante 2,5 horas, una mezcla
agitada de 3,00 g (0,0097 moles) de 2-metil-2-fenil-6,7-diclo-
roindan-1,5-diol (isómero β), 2,68 g (0,0194 moles) de carbo-
nato potásico y 3,24 g (0,0194 moles) de bromoacetato de eti-
lo en 60 ml de dimetilformamida, después se trata con 60 ml
de agua y 4 ml de solución de hidróxido sódico 10N (0,04 mo-
les) y se calienta a 100°C durante una hora. La mezcla de reac-
ción se vierte en una solución de 600 ml de agua de hielo y
25 20 ml de ácido clorhídrico 12N para precipitar 920 mg de áci-

1 do (1-hidroxi-2-metil-2-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético (isómero β) que funde a 160-162°C después de cristalizar en benceno-hexano 1:1.

Análisis elemental para $C_{18}H_{16}Cl_2O_4$:

5 Calculado : C, 58,55; H, 4,91

Encontrado: C, 58,85; H, 4,50

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. 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 variarse dentro de amplios límites como, por ejemplo, en forma de tabletas rayadas que contienen 5, 10, 15 25, 50, 100, 150, 250, 500 y 1000 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente en tratamiento. Estas dosis están muy por debajo de la dosis tóxica o letal de los productos.

Una forma de dosis unitaria adecuada de los productos de esta invención puede ser administrada mezclando 50 mg de ácido [1-hidroxi-5-indaniloxi(o tio)]alcanoico (I) o una 25 sal, éster o amida adecuados, derivados del mismo, con 149 mg

1 de lactosa y 1 mg de estearato magnésico e introduciendo los
200 mg de la mezcla en una cápsula de gelatina del nº 1. Aná-
logamente, empleando más ingrediente activo y menos lactosa,
5 pueden introducirse otras dosis en cápsulas de gelatina del
nº 1 y, si fuera necesario mezclar más de 200 mg de ingredien-
tes, pueden emplearse cápsulas mayores. Pueden prepararse com-
primidos, píldoras u otras dosis unitarias desecadas que incor-
poren los compuestos de esta invención por métodos convencio-
nales y, si se desea, pueden prepararse en forma de elixires
10 o como soluciones inyectables por métodos conocidos por los
farmacéuticos. Una cantidad eficaz de la droga es proporcionada
habitualmente a un nivel de dosis de alrededor de 1 mg a 20
mg/kg de peso corporal. Preferiblemente, este intervalo osci-
la aproximadamente entre 1 mg y 10 mg/kg de peso corporal.

15 También están dentro de los límites de esta inven-
ción el combinar dos o más de los compuestos de la misma en
una dosis unitaria o combinar uno o más de los compuestos de
la invención con otros diuréticos y saluréticos conocidos o
con otros agentes terapéuticos y/o nutritivos deseados en
20 forma de dosis unitaria.

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

EJEMPLO 19

25 Cápsulas llenadas en seco conteniendo 50 mg de ingrediente
activo por cápsula

1

Por cápsula

Acido (1-hidroxi-2-metil-2-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético	50 mg
Lactosa	149 mg
Estearato magnésico	<u>1</u> mg
Cápsula (tamaño nº 1)	200 mg

5

10

El ácido (1-hidroxi-2-metil-2-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético se reduce a un polvo del nº 60 y después se pasan la lactosa y el estearato magnésico 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 una cápsula de gelatina seca del nº 1.

15

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

20

En la descripción anterior resultará evidente que los productos ácidos [1-hidroxi-5-indaniloxi(o tio)]alcanoicos (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 son susceptibles de amplias variaciones y modificaciones sin apartarse del espíritu de esta invención.

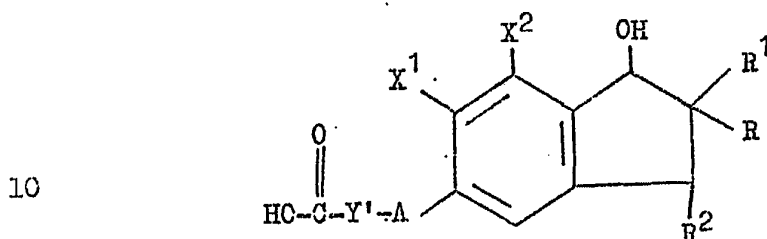
25

Habiendo descrito la invención, se considera como

1 una novedad y, por lo tanto, reclamamos como de nuestra propiedad lo contenido en las siguiente:

REIVINDICACIONES

5 1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos [1-hidroxi-5-indaniloxi (o tio)] alcancoicos y sus derivados de fórmula:



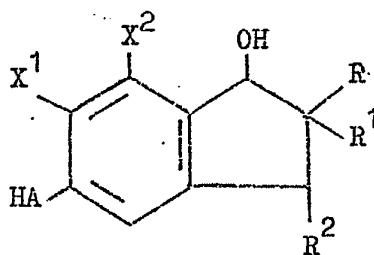
15 donde A es oxígeno o azufre; R es alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido donde el sustituyente es halógeno o alquilo inferior, tienilo o tienilo sustituido donde el sustituyente es halógeno o alquilo inferior; R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, fenilalquilo inferior, fenilo o fenilo sustituido donde los sustituyentes son alquilo inferior o halógeno, tienilo o tienilo sustituido donde los sustituyentes son alquilo inferior o halógeno; o bien R y R¹ pueden estar unidos entre sí para formar con el átomo de carbono al que están enlazados un radical cicloalquilo; R² es hidrógeno, arilo o alquilo inferior; o bien R¹ y R² pueden estar unidos para formar un radical cicloalquilo; X¹ es hidrógeno, metilo o halógeno; X² es metilo o halógeno o bien X¹ y X² pueden estar unidos para formar una cadena hidrocarbíl-

20

25

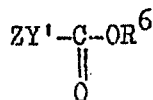
1 nica e Y' es un radical alquileo o haloalquileo conteniendo 1 o 3 átomos de carbono lineales; y sus sales farmacéuticamente aceptables; cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:

5



10

donde A, R, R¹, R², X¹ y X² son los definidos anteriormente, con un reactivo de fórmula

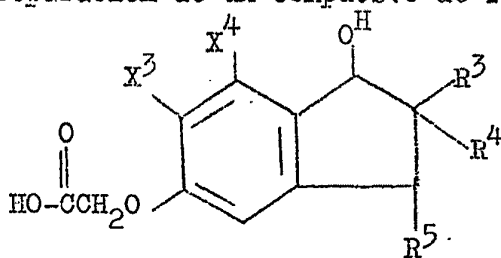


15

donde Y' es el definido anteriormente, Z es halógeno y R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior, en presencia de una base y, cuando R⁶ es alquilo inferior, hidrolizar el éster.

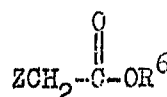
2.- Un procedimiento según la reivind. 1 para la preparación de un compuesto de fórmula:

20



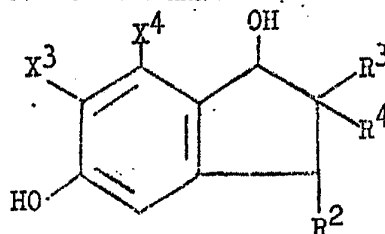
25

1 donde R⁵ es hidrógeno o fenilo; R³ es alquilo inferior, ciclo-
 alquilo, fenilo o fenilo sustituido donde los sustituyentes
 son alquilo inferior o halógeno, tienilo o tienilo sustitui-
 do donde los sustituyentes son alquilo inferior o halógeno;
 5 R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior o bien R³ y R⁴ pueden es-
 tar unidos para formar junto con los átomos de carbono a los
 que están enlazados un radical cicloalquilo que contiene 5 o
 6 átomos de carbono en el núcleo; R⁵ y R⁴ están unidos para
 formar un radical ciclopropilo; X³ y X⁴ son radicales igua-
 10 les o diferentes seleccionados entre metilo o cloro; cuyo pro-
 cedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fór-
 mula:



15

donde Z es halógeno y R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior,
 con un compuesto de fórmula:



20

donde R², R³, R⁴, X³ y X⁴ son los definidos anteriormente,
 en presencia de una base y, cuando R⁶ es alquilo inferior,
 25 hidrolizar el éster.

1

3. Un procedimiento según la reivind. 1 para la preparación de ácido (1-hidroxi-2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que consiste en tratar el 2-ciclopentil-2-metil-6,7-dicloro-1-indanol con bromoacetato de etilo en presencia de carbonato potásico, seguido de hidrólisis.

5

10

4. Un procedimiento según la reivind. 1 para la preparación de ácido (1-hidroxi-2-metil-2-isopropil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que consiste en tratar el 2-metil-2-isopropil-6,7-dicloro-1-indan-1,5-diol con bromoacetato de etilo, en presencia de carbonato potásico, seguido de hidrólisis.

15

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

20

6. Un procedimiento según la reivind. 1 para la preparación de ácido (1-hidroxi-2-etil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que consiste en tratar el 2-etil-6,7-dicloro-1-indan-1,5-diol con bromoacetato de etilo en presencia de carbonato potásico, seguido de hidrólisis.

25

7. Un procedimiento según la reivind. 1 para la preparación de ácido (1-hidroxi-2-etil-3-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que consiste en tratar el 2-etil-3-

1 fenil-6,7-dicloro-1-indan-1,5-diol con ácido yodoacético,
en presencia de carbonato potásico.

5 8. Un procedimiento según la reivind. 1 para la
preparación de ácido [1'-hidroxi-6',7'-dicloroespiro(ciclo-
pentan-1,2'-indan)-5'-iloxi]acético que consiste en tratar
el 6',7'-dicloroespiro(ciclopentan-1,2'-indan)-1',5'-diol con
bromoacetato de etilo en presencia de carbonato potásico, se-
guido de hidrólisis.

10 9. Un procedimiento según la reivind. 1 para la
preparación de ácido (1-hidroxi-2-metil-2-fenil-6,7-dicloro-
5-indaniloxi)acético que consiste en tratar el 2-metil-2-fe-
nil-6,7-dicloroindan-1,5-diol con bromoacetato de etilo en
presencia de carbonato potásico, seguido de hidrólisis.

15 10. Un procedimiento según la reivind. 1 para la
preparación de ácido [1-hidroxi-2-metil-2-(p-clorofenil)-
6,7-dicloro-5-indaniloxi]acético que consiste en tratar el
2-metil-2-(p-clorofenil)-6,7-dicloroindan-1,5-diol con bro-
moacetato de etilo en presencia de carbonato potásico, segui-
do de hidrólisis.

20 11. Un procedimiento según la reivind. 1 para
la preparación de ácido [1-hidroxi-2-metil-2-(2-tienil)-6,7-
dicloro-5-indaniloxi]acético que consiste en tratar el 2-me-
til-2-(2-tienil)-6,7-dicloroindan-1,5-diol con bromoacetato
de etilo en presencia de carbonato potásico, seguido de hi-
25 drólisis.

1

12. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS [1-HIDROXI-5-INDANILOXI (O TIO)] ALCANOICOS Y SUS DERIVADOS.

5

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

10

Madrid, 10 de octubre 1.974

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25