



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	430.902	25 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	10 octubre 1.974	

PATENTE DE INVENCION



30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
492.652	30 julio 1.974	ESTADOS UNIDOS.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO (5-INDANILLOXI) ACETICO		
71 SOLICITANTE (S)		
MERCK & CO. Inc.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, Estados Unidos.		
72 INVENTOR (ES)		
Warren K. Russ; George G. Hazen; Earl M. Chamberlin		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

-7 SET. 1978

CONCEDIDA

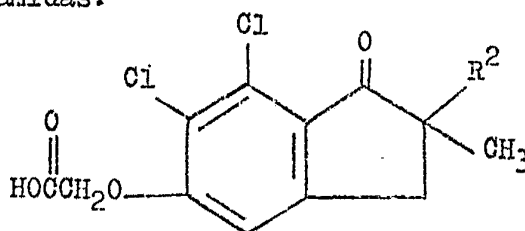


1

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a procedimientos para la preparación de ácido (1-oxo-2-fenil, halofenil o tienil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético (I, infra) y a sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, ésteres y amidas:

5



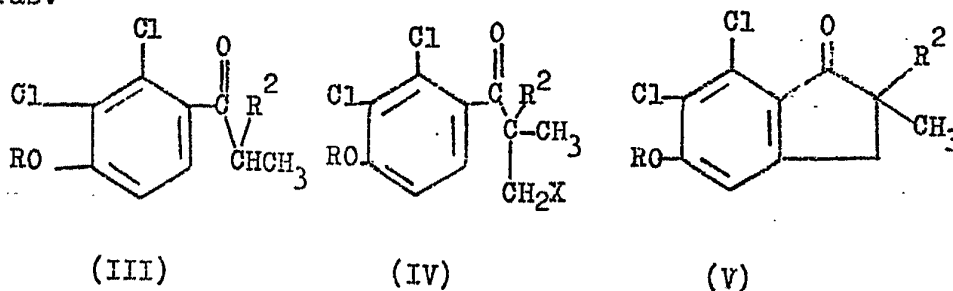
10

(I)

donde R^2 es fenilo, halofenilo, especialmente clorofenilo o fluorfenilo, o tienilo, especialmente 2-tienilo.

Esta invención también se refiere a intermediarios útiles en la preparación de I que presentan las estructuras:

15



20

(III)

(IV)

(V)

donde R^2 es fenilo, halofenilo o tienilo y R es CH_2COOH , R^1 o CH_2COOR^1 y donde R^1 es alquilo inferior o haloalquilo inferior como metilo, etilo, isopropilo, trifluormeti-

25



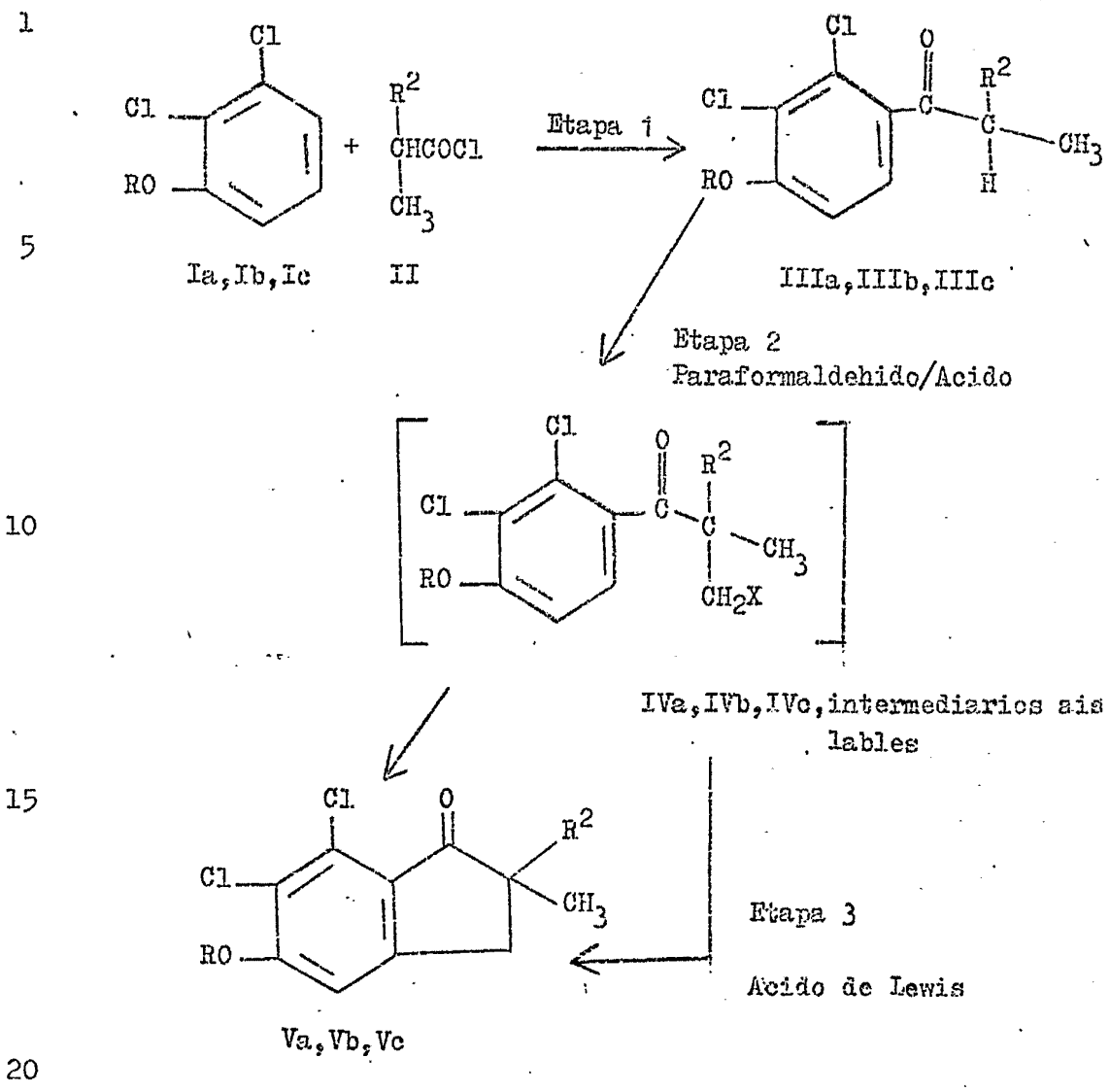
1 lo, butilo, propilo y similares; anilo como fenilo y de-
rivados sustituidos en el núcleo del mismo, como nitrofe-
nilo, tolilo, xililo, etilfenilo y similares; aralquilo
5 y aralquilo sustituido en el núcleo, conteniendo de 7 a
unos 20 átomos de carbono, como bencilo, p-clorobencilo,
p-nitrobencilo y similares; y donde X es OH, halógeno y
radicales éster de ácido como trifluoracetato, tosilato,
acetato y similares.

10 Las indanonas de estructura I y sus sales no tóxicas
y farmacéuticamente aceptables, sus ésteres y amidas, po-
seen actividad diurética, salurética y uricosúrica.

15 Por lo tanto, un objeto de esta invención es pro-
porcionar un procedimiento específico y unificado para la
preparación de ácido (1-oxo-2-fenil, halofenil o tienil-
2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético y sus sales no
tóxicas y farmacéuticamente aceptables, ésteres y amidas
derivados del mismo. También es un objeto de esta inven-
ción proporcionar intermediarios útiles (III, IV y V,
antes descritos) que están implicados en el procedimiento
20 de esta invención.

DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

25 El procedimiento de esta invención puede ser des-
crito más convenientemente mediante el siguiente esquema
de reacción:



donde R², R, R¹ y X son los definidos anteriormente y donde en las estructuras Ia, IIIa, IVa y Va, R es R¹; en las estructuras Ib, IIIb, IVb y Vb, R es CH₂COOH; y en las estructuras Ic, IIIc, IVc y Vc, R es CH₂COOR¹. La identidad precisa de R¹ no constituye un factor crítico salvo



1 que tiene que ser compatible con el curso deseado de la
reacción ya que la función de R^1 es simplemente la de
grupo de bloqueo o protector.

5 Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, un
haluro de 2-fenil, halofenil- o tienil-propionilo (II) o
un anhídrido del mismo y un éter de 2,3-diclorofenol (Ia,
tal como 2,3-dicloroanisol) o un ácido 2,3-diclorofenoxi-
acético (Ib) o un éster del mismo (Ic) se hace reaccionar
10 (Etapa nº 1), bajo condiciones de Friedel-Crafts, en pre-
sencia de un catalizador adecuado como tricloruro de alumi-
nio y similares, en un disolvente como cloruro de metile-
no o similares, para dar la propiofenona correspondiente
(IIIa, IIIb o IIIc) que se hace reaccionar (Etapa 2) con
formaldehído (paraformaldehído), en presencia de un ácido,
15 para producir a través del intermediario aislable (IVa,
IVb, IVc) la indanona deseada (Va, Vb o Vc).

Alternativamente, el intermediario hidroximetílico
o el haluro correspondiente o su derivado éster (IVa, IVb,
IVc) puede ser aislado y sometido a una etapa de cicloal-
20 quilación distinta (Etapa 3), en presencia de un agente
deshidratante adecuado, un agente deshidroacilante o gené-
ricamente cualquier ácido de Lewis para dar la correspon-
diente indanona (Va, Vb o Vc).

25 Se observará que la indanona de estructura Vb co-
rresponde a I, antes descrito, y que las indanonas de Vc



1 están abarcadas por la definición de ésteres farmacéuti-
camente aceptables de I. Los derivados éter, Va, pueden
ser convertidos en Vb o Vc por hidrólisis y reacción con
un ácido haloacético o con un éster de ácido haloacético,
5 respectivamente; además, la estructura de Vc es converti-
ble en Vb por hidrólisis.

 Siguiendo con la descripción de la Etapa 1, los ca-
talizadores adecuados son cualquiera de los reconocidos
como catalizadores de Friedel-Crafts, tales como tricloru-
ro de aluminio, SnCl_4 , AlBr_3 , BF_3 y similares. El disolven-
10 te y la temperatura de reacción no se consideran aspectos
críticos de este esquema unificado de síntesis siempre que
se emplee cualquier disolvente que sea inerte o práctica-
mente inerte frente a las sustancias reaccionantes y los
15 productos. En este aspecto, se ha encontrado que son es-
pecialmente preferidos los disolventes como cloruro de me-
tileno, 1,2-dicloroetano, disulfuro de carbono, sim-tetra-
cloroetano y similares. La temperatura de reacción puede
oscilar aproximadamente entre 0 y 150°C y preferiblemente
20 alrededor de 0 a 10°C . En la Etapa 1, la relación molar
de las sustancias reaccionantes, las especies dicloro-
rofenoxi/haluro de propionilo 2-sustituído puede oscilar
entre 2:1 y 1:4 aproximadamente. La cantidad de cataliza-
dor puede oscilar entre 25 y 200 moles % aproximadamente,
25 calculado sobre el reactivo diclorofenoxi; se prefiere el



1 intervalo de 35 a 60 moles %.

5 Con respecto a la Etapa 2, la relación molar de la propiofenona particular (IIIa, IIIb o IIIc, supra) de la Etapa 1 a formaldehído está comprendida aproximadamente entre 1:1 y 1:10. La identidad exacta del ácido de la Etapa 2 no es crítica ya que puede emplearse cualquier ácido fuerte orgánico o inorgánico tal como ácido trifluoracético, ácido metanosulfónico, trifluoruro de boro, H_2SO_4 , HF, ácido fosfórico o similares. Los ácidos más preferidos son el ácido trifluoracético, BF_3 , y H_2SO_4 . Típicamente, la relación molar del ácido con respecto a la suma molar de propiofenona-ácido oscila aproximadamente entre 0,05 y un valor superior de alrededor de 0,99 cuando el ácido sirve como disolvente, que es el caso preferido. Sin embargo, pueden emplearse otros disolventes que se seleccionan entre el grupo formado por cloruro de metileno, benceno, tolueno y similares. La temperatura de reacción de la Etapa 2 está típicamente comprendida entre unos 25 y unos 150°C; preferiblemente la reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del sistema disolvente, típicamente entre 80 y 120°C. La reacción de la Etapa 2 se completa normalmente en 3 a 18 horas.

25 La información precisa relativa a la terminación de la reacción con conversión cuantitativa de la propiofenona en la indanona deseada puede obtenerse determinando



1 la desaparición del protón metilo y la mitad de los pro-
tones aromáticos por técnicas corrientes de resonancia
magnética nuclear (RMN).

5 Alternativamente, la Etapa 2 puede ser interrumpi-
da para aislar los intermediarios, IVa, IVb y IVc, para
su posterior cicloalquilación a las correspondientes inda-
nonas de acuerdo con la Etapa 3. Mediante técnicas norma-
les de RMN se ha observado que la conversión cuantitativa
en los intermediarios corresponde con la desaparición del
10 protón metilo del material de partida (IIIa, IIIb y IIIc).
El intermediario, en forma de especie hidroximetílica o en
forma de éster de ácido, obtenido por las condiciones de
la Etapa 2, puede ser convertido como tal en la indanona
final o puede ser convertido en un haluro u otro éster
15 como tosilato, acetato o trifluoracetato y similares, an-
tes de ser sometido a las condiciones de cierre del anillo
de la Etapa 3. Los agentes de cierre del anillo de la
Etapa 3 están seleccionados generalmente entre los ácidos
de Lewis como ácido trifluoracético, ácido sulfúrico con-
20 centrado, BF_3 , HF, ácidos fosfónicos y similares. Normal-
mente no se requiere ningún disolvente ya que el ácido sir-
ve como su propio disolvente; sin embargo, los disolven-
tes adecuados son cualquier disolvente inerte no polar
como el cloruro de metileno, benceno, tolueno y similares.
25 La temperatura de reacción puede oscilar aproximadamente



1 entre 0 y 100°C y preferiblemente es alrededor de 0 a 25°C.
La reacción requiere típicamente alrededor de 1 a 5 horas
y puede ser seguida exactamente, como se ha indicado an-
tes para la Etapa 2, por técnicas normales RMN.

5 Los siguientes ejemplos ilustran específicamente pe-
ro no limitan ni los aspectos de productos ni los de pro-
cedimiento de esta invención. Además, se insiste en que
mientras que los ejemplos ilustran específicamente el pro-
cedimiento de la invención en forma de etapas discretas,
10 esta división por etapas ha sido artificial y arbitrariamen-
te adoptada como medio de facilitar la descripción de los
productos intermediarios útiles. En realidad, el aspecto
de procedimiento de esta invención se refiere a un esque-
ma unificado de síntesis de ácido (1-oxo-2-fenil, halofe-
15 nil o tienil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético y
sus sales, ésteres y amidas no tóxicos y farmacéuticamente
aceptables.

EJEMPLO 1

Preparación de 2,3-dicloro-4-metoxi- α -fenilpropiofenona

20 En un matraz de fondo de 2 litros de capacidad y cua-
tro bocas, provisto de agitador, condensador de reflujo
con tubo desecador, termómetro y tolva para el cloruro de
aluminio, se introducen 137,0 g (0,774 moles) de 2,3-di-
25 cloroanisol, 157 g (0,934 moles) de cloruro de 2-fenilpro-
pionilo y 600 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agi-



1 ta, se enfría a 5°C y se añaden poco a poco 114 g de tri-
cloruro de aluminio, durante un intervalo de 1 hora, mien-
tras se mantiene una temperatura de 5°C. La mezcla se ca-
lienta y se mantiene a 25°C durante 16 horas. La mezcla
5 resultante se agrega a 1 litro de una solución acuosa
1,5 M de HCl. Se separa la capa orgánica inferior; la fa-
se acuosa se extrae con cloruro de metileno y los extrac-
tos combinados se lavan con una solución acuosa saturada
de cloruro sódico, una solución acuosa de hidróxido sódico
10 al 10 % en peso y de nuevo con la solución saturada de clo-
ruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora
a presión reducida. El aceite verde resultante se disuel-
ve en 200 ml de hexano caliente y al enfriar se separa la
2,3-dicloro-4-metoxi- α -fenilpropiofenona.

15

EJEMPLO 1a

Preparación de 2,3-dicloro-4-metoxi- α -p-clorofenil o

(2-tienil)propiofenona

20

Siguiendo exactamente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 1, a excepción de que se emplea una cantidad
equivalente de cloruro de 2-p-clorofenilpropionilo o de
cloruro de 2-(2-tienil)propionilo en lugar del cloruro de
2-fenilpropionilo, se obtiene 2,3-dicloro-4-metoxi- α -p-
clorofenil o (2-tienil)propiofenona.

25



1

EJEMPLO 2

Preparación de 2,3-dicloro-4-carboximetoxi- α -fenilpropiofenona

5

Siguiendo exactamente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a excepción de que el 2,3-dicloroanisol se sustituye por 171,0 g (0,773 moles) de ácido 2,3-diclorofenoxiacético, se obtiene 2,3-dicloro-4-carboximetoxi- α -fenilpropiofenona.

EJEMPLO 2a

10

Preparación de 2,3-dicloro-4-carboximetoxi- α -p-clorofenil o (2-tienil)propiofenona

15

Siguiendo exactamente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a, a excepción de que el 2,3-dicloroanisol se sustituye por una cantidad equivalente de ácido 2,3-diclorofenoxiacético, se obtienen 2,3-dicloro-4-carboximetoxi- α -p-clorofenil o (2-tienil)propiofenona.

EJEMPLO 3

Preparación de 2,3-dicloro-4-(etilcarboximetoxi)- α -fenilpropiofenona

20

Siguiendo exactamente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a excepción de que el 2,3-dicloroanisol se sustituye por 193 g (0,775 moles) de (2,3-diclorofenoxi)acetato de etilo, se obtiene 2,3-dicloro-4-(etilcarboximetoxi)- α -fenilpropiofenona.

25



1

EJEMPLO 4

5

Siguiendo exactamente los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 1a, a excepción de que el 2,3-dicloroanisol es sustituido por una cantidad equivalente de (1,2-dicloro)etoxibenceno y (2,3-diclorofenoxi)acetato de trifluormetilo, respectivamente, se obtiene 2,3-dicloro-4-etoxi(y trifluormetil-carboximetoxi)- α -(fenil, clorofenil o 2-tienil)propiofenona, respectivamente.

EJEMPLO 5

10

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

EtapA A: Preparación de 2-fenil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

15

20

25

Se calientan a reflujo 1 mol de la 2,3-dicloro-4-metoxi- α -fenilpropiofenona obtenida en el Ejemplo 1 y 1,3 moles de formaldehido (tomado como paraformaldehido) en 1 litro de ácido trifluoracético y la desaparición del protón metilo y finalmente de la mitad de los protones aromáticos es seguida analizando porciones de la mezcla de reacción por RMN. El exceso de ácido trifluoracético se separa a vacío a 25°C y el producto crudo resultante se libera del ácido trifluoracético residual disolviéndolo en éter y lavándolo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta neutralidad. Después la solución etérea se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra



1 y evapora a vacío para dar 2-fenil-2-metil-5-metoxi-6,7-
dicloro-1-indanona.

Etapa B: Preparación de ácido 1-oxo-2-fenil-2-metil-6,7-
dicloro-5-indaniloxiacético

5 Se calientan durante 7 horas a 85°C 250 g de la
2-fenil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona en 100 g
de hidrocioruro de piridina para formar la especie 5-hi-
droxi; a continuación se añaden 200 ml de dimetilformamida,
100 g de carbonato sódico y 0,105 moles de ácido cloroacé-
10 tico. El producto resultante se extrae con cloruro de me-
tileno, se aísla y se recristaliza en ácido acético gla-
cial para dar ácido (1-oxo-2-fenil-2-metil-6,7-dicloro-5-
indaniloxi)acético.

EJEMPLO 5a

15 Preparación de ácido 1-oxo-2-metil-2-clorofenil o 2-tienil-
6,7-dicloro-5-indaniloxiacético

20 Siguiendo exactamente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 5, a excepción de que la 2,3-dicloro-4-metoxi-
 α -fenil-propiofenona se sustituye por una cantidad equiva-
lente de 2,3-dicloro-4-metoxi- α -clorofenil o (2-tienil)-
propiofenona del Ejemplo 1a, se obtiene ácido [1-oxo-2-fe-
nil-2-metil-2-p-clorofenil o (2-tienil)-6,7-dicloro-5-
indaniloxi]acético.

25



1

EJEMPLO 6

Preparación de ácido 1-oxo-2-fenil [y 2-p-clorofenil o (2-tienil)]-2-metil-6,7-dicloro-5-indanilacético

5

Siguiendo exactamente el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, Etapa A, a excepción de que la 2,3-dicloro-4-metoxi- α -fenilpropiofenona se sustituye por una cantidad equivalente de 2,3-dicloro-4-carboximetoxi- α -fenilpropiofenona y 2,3-dicloro-4-carboximetoxi- α -p-clorofenil o (2-tienil)propiofenona, respectivamente, se obtiene ácido (1-oxo-2-fenil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético y ácido [1-oxo-2-p-clorofenil o (2-tienil)-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi]acético, respectivamente.

10

15

Análogamente, cuando la propiofenona del Ejemplo 5, Etapa A, se sustituye por una cantidad equivalente del éster etílico del Ejemplo 3 y del éster trifluormetílico del Ejemplo 4, respectivamente, se obtiene [1-oxo-2-fenil(y 2-p-clorofenil o (2-tienil))-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi]acetato de etilo (y trifluormetilo), respectivamente, que por hidrólisis en NaOH al 0,10 % en peso durante 2 horas a reflujo, da, después de acidular, ácido [1-oxo-2-fenil(y 2-p-clorofenil o (2-tienil))-2-metil-6,7-dicloro-indaniloxi]acético.

20

EJEMPLO 6a

25

Preparación de ácido 1-oxo-2-fenil [y 2-p-clorofenil o (2-tienil)]-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi-acético

Siguiendo exactamente el procedimiento descrito en



1 el Ejemplo 5, a excepción de que la 2,3-dicloro-4-metoxi-
α-fenil-propiofenona se sustituye por 2,3-dicloro-4-etoxi-
α-fenil-propiofenona y 2,3-dicloro-4-etoxi-α-p-clorofenil
o (2-tienil)propiofenona, respectivamente, del Ejemplo 4,
5 se obtiene ácido (1-oxo-2-fenil-2-metil-6,7-dicloro-5-in-
daniloxi)acético y ácido [1-oxo-2-p-clorofenil o (2-tie-
nil)-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi]acético, respectiva-
mente.

EJEMPLO 7

10 Preparación de 2,3-dicloro-4-metoxi-α-hidroximetil-α-fe- nil-propiofenona

Se calientan a reflujo 1 mol de 2,3-dicloro-4-meto-
xi-α-fenil-propiofenona, 1,3 moles de formaldehído (toma-
do como paraformaldehído) y 1 litro de ácido trifluoracé-
15 tico y la desaparición del protón metilo se sigue anali-
zando partes alícuotas de la mezcla de reacción por RMN.
El exceso de ácido trifluoracético se separa a vacío a
25°C y el producto crudo se libera del ácido trifluoracéti-
co residual disolviéndolo en éter y lavándolo con una so-
20 lución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta neutra-
lidad. Por evaporación se obtiene una mezcla de 2,3-diclo-
ro-4-metoxi-α-hidroximetil-α-fenil-propiofenona y su éster
de ácido trifluoracético, mezcla que se disuelve en 1 li-
tro de etanol; se añaden 80 g de hidróxido sódico y la so-
25 lución se calienta a reflujo durante la noche, se enfría



1 y se neutraliza con ácido clorhídrico 6 N. Después de eva
porar hasta 250 ml., se añaden 250 ml de agua y 2 litros
de éter. Se separa la capa acuosa y el éter se evapora
para dar 2,3-dicloro-4-metoxi- α -hidroximetil- α -fenil-propio-
5 piofenona.

EJEMPLO 7a

Preparación de 2,3-dicloro-4-metoxi- α -hidroximetil- α -p-
clorofenil o (2-tienil)propiofenona

10 Siguiendo exactamente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 7, a excepción de que la 2,3-dicloro-4-metoxi-
 α -fenil-propiofenona se sustituye por una cantidad equi-
valente de 2,3-dicloro-4-metoxi- α -p-clorofenil o (2-tienil)-
propiofenona, se obtiene 2,3-dicloro-4-metoxi- α -hidroxime-
til- α -p-clorofenil o (2-tienil)propiofenona.

15

EJEMPLO 8

20 Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 ó 7a,
a excepción de que la 2,3-dicloro-4-metoxi- α -fenil-propio-
fenona o la 2,3-dicloro-4-metoxi- α -p-clorofenil o (2-tie-
nil)propiofenona, respectivamente, se sustituyen por una
cantidad equivalente de la propiofenona obtenida en los
Ejemplos 2, 2a, 3 y 4, respectivamente, se obtienen 2,3-
dicloro-4-carboximetoxi- α -fenil- α -hidroximetil-propiofeno-
na; 2,3-dicloro-4-carboximetoxi- α -p-clorofenil o (2-tienil)-
25 α -hidroximetil-propiofenona; 2,3-dicloro-4-(etilcarboxi-
metoxi)- α -fenil- α -hidroximetil-propiofenona; 2,3-dicloro-



1 4-etoxi (y trifluormetilcarboximetoxi)- α -fenil (y α -p-cloro-
fenil o 2-tienil)- α -hidroximetil-propiofenona, respectiva-
mente.

EJEMPLO 9

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

Etapa A: Preparación de 2-fenil-2-metil-6,7-dicloro-5-
metoxi-indanona

10 Se añade poco a poco 1 mol de la 2,3-dicloro-4-me-
toxi- α -fenil- α -hidroximetil-propiofenona obtenida en el
Ejemplo 7 a 1 litro de ácido sulfúrico al 96 % agitado;
la temperatura se mantiene a 20°C. Después la temperatura
se ajusta a 25°C y la mezcla se agita durante hora y media.
La solución roja resultante se agrega gota a gota a 6 li-
15 tros de agua con agitación y se separa una goma sólida.
Después de permanecer en reposo durante 16 horas, el sólido
se desmenuza y se recoge sobre un filtro de vidrio sin-
terizado; cristalizando en 1 litro de etanol se obtiene la
2-fenil-2-metil-6,7-dicloro-5-metoxi-indanona.

20 Etapa B: Preparación de ácido 1-oxo-2-fenil-2-metil-6,7-
dicloro-5-indaniloxiacético

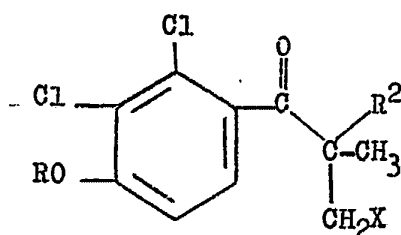
25 Se calientan durante 7 horas a 85°C 25,0 g de 2-fe-
nil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona en 100 g de
hidrocloruro de piridina para dar la especie 5-hidroxi;
después se añaden 200 ml de dimetilformamida, 100 g de car-



1 bonato sódico y 0,105 moles de ácido cloroacético. El pro-
ducto resultante se extrae con cloruro de metileno, se ais-
la y se recristaliza en ácido acético glacial para dar áci-
do (1-oxo-2-fenil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético.

5 Exactamente como se ha descrito en el Ejemplo 9, Eta-
pa A, a excepción de que la 2,3-dicloro-5-metoxi- α -fenil- α -
hidroximetil-propiofenona se sustituye por una α -hidroxime-
til-propiofenona análoga del Ejemplo 7a o del Ejemplo 8,
respectivamente, se obtiene la correspondiente 2-fenil(ó 2-
10 p-clorofenil ó 2-tienil)-2-metil-indanona de esta inven-
ción, seguido de hidrólisis y acidulación apropiadas, como
en el Ejemplo 6 o de hidrólisis y eterificación, como se
describe en el Ejemplo 9, Etapa B.

15 Se obtienen resultados similares a los del Ejem-
plo 9, cuando la especie α -hidroximetil-propiofenona se
sustituye por un derivado de la misma de la siguiente es-
tructura:



25 donde R, R² y X son los definidos anteriormente. Estos
derivados éster y halogenado (X es un radical éster de

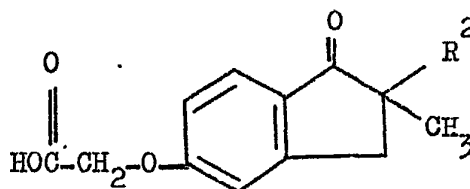


1 ácido o halógeno) se preparan fácilmente a partir de la
 especie α -hidroximetílica por métodos muy conocidos en
 la técnica.

5 Habiendo descrito la inversión, se considera
 como una novedad y, por lo tanto, declaramos como de nues-
 tra propiedad lo contenido en las siguientes:

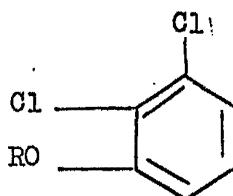
REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento para la preparación de nue-
 vos derivados de ácido (5-indaniloxi) acético de fórmula



15 donde R^2 es fenilo, p-clorofenilo o 2-tienilo, cuyo proce-
 dimiento comprende las operaciones de:

a) hacer reaccionar un compuesto de estructura:



20 donde R es CH_2COOH , R' o CH_2COOR' y R'' es alquilo inferior
 de 1 a unos 6 átomos de carbono, fenilo o fenilo sustitui-
 do; aralquilo o aralquilo sustituido en el núcleo conteni-
 25 de 7 a unos 20 átomos de carbono, con un haluro de 2-propio-



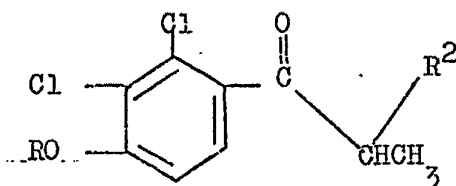
1.

nilo de fórmula:
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{XC} - \text{CH} - \text{CH}_3 \\ | \\ \text{R} \end{array}$$

donde R^2 es el definido anteriormente y X es halógeno, bajo condiciones de Friedel-Crafts;

5

b) hacer reaccionar la propiofenona resultante de la Etapa a) de fórmula:

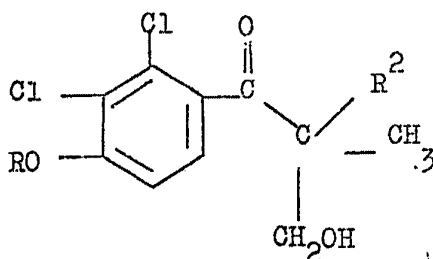


10

con formaldehído en presencia de ácido, para obtener la correspondiente propiofenona α -sustituida;

c) tratar el producto de la Etapa b) de fórmula:

15



20

o un haluro o éster derivado del mismo con un ácido de Lewis para efectuar el cierre del anillo;

d) y si R es R' , hidrolizar y hacer reaccionar con un ácido haloacético;

e) y si R es $\text{CH}_2\text{COOR}'$, hidrolizar para formar el producto deseado

25

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde X es cloro y el ácido es ácido trifluoracético, trifluo-



1 ruro de boro, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido me-
tanosulfónico, ácido fluorhídrico o tricloruro de aluminio.

3. 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 DERIVADOS DE
5 ACIDO (5-INDANILOXI) ACETICO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria Descriptiva que consta de veintiuna páginas
mecanografiadas.

10 Madrid, 10 de octubre de 1.974

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15