

430903

Int. : C07C; A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY.
New Jersey, Estados Unidos.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DEL ACIDO (1-OXO-2-FENIL; HALOFENIL
O TIENIL-2-METIL-6,7-DICLORO-5-INDANILOXI)
ACETICO.

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense
Nº 492.653. del 30 julio 1.974.

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

10

El ácido (1-oxo-2-fenil, halofenil o tienil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético se prepara haciendo reaccionar un 2,3-dicloroanisol o un ácido o éster 2,3-diclorofenoxiacético con un haluro de α -haloacilo o un haluro de β -haloacilo adecuado, bajo condiciones de Friedel-Crafts para formar un producto de acilación intermedio que experimenta deshidrohalogenación en la cadena lateral, seguido de cierre del anillo para formar un intermediario o la indanona 2-sustituída deseada. Este último compuesto es alquilado con un agente metilante o arilante para obtener la indanona deseada. También se reivindican varios productos intermedios nuevos.

15

20

25

COMPENDIO DE LA INVENCION

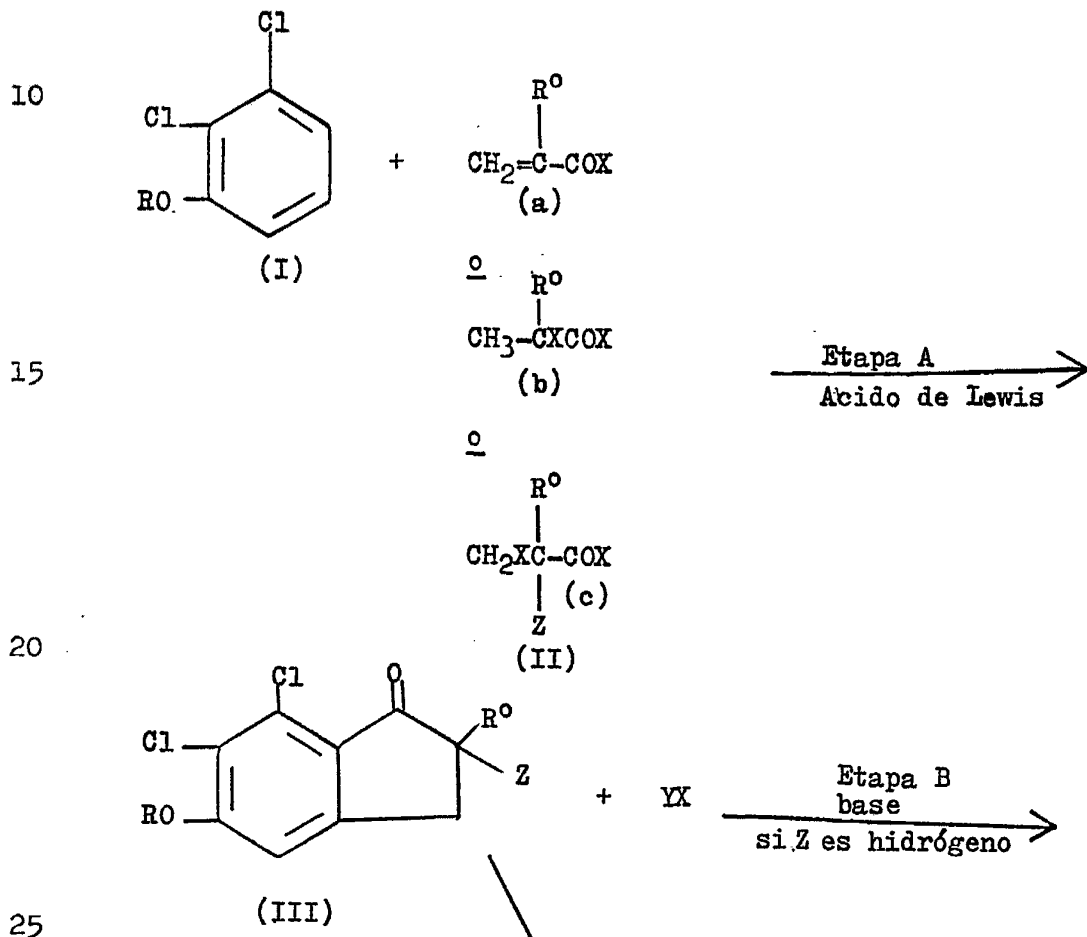
Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ácido [1-oxo-(2-fenil, halofenil, o tienil)-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi]acético. Los estudios farmacéuticos han demostrado que los productos mencionados son agentes diuréticos y saluréticos eficaces que pueden ser utilizados en el tratamiento de las condiciones asociadas a la retención de electrolitos y humores. Los compuestos antes mencionados también se emplean en el tratamiento de la hipertensión. Además, estos compuestos pueden mantener la concentración de ácido úrico en el organismo a los niveles previos al tratamiento e incluso

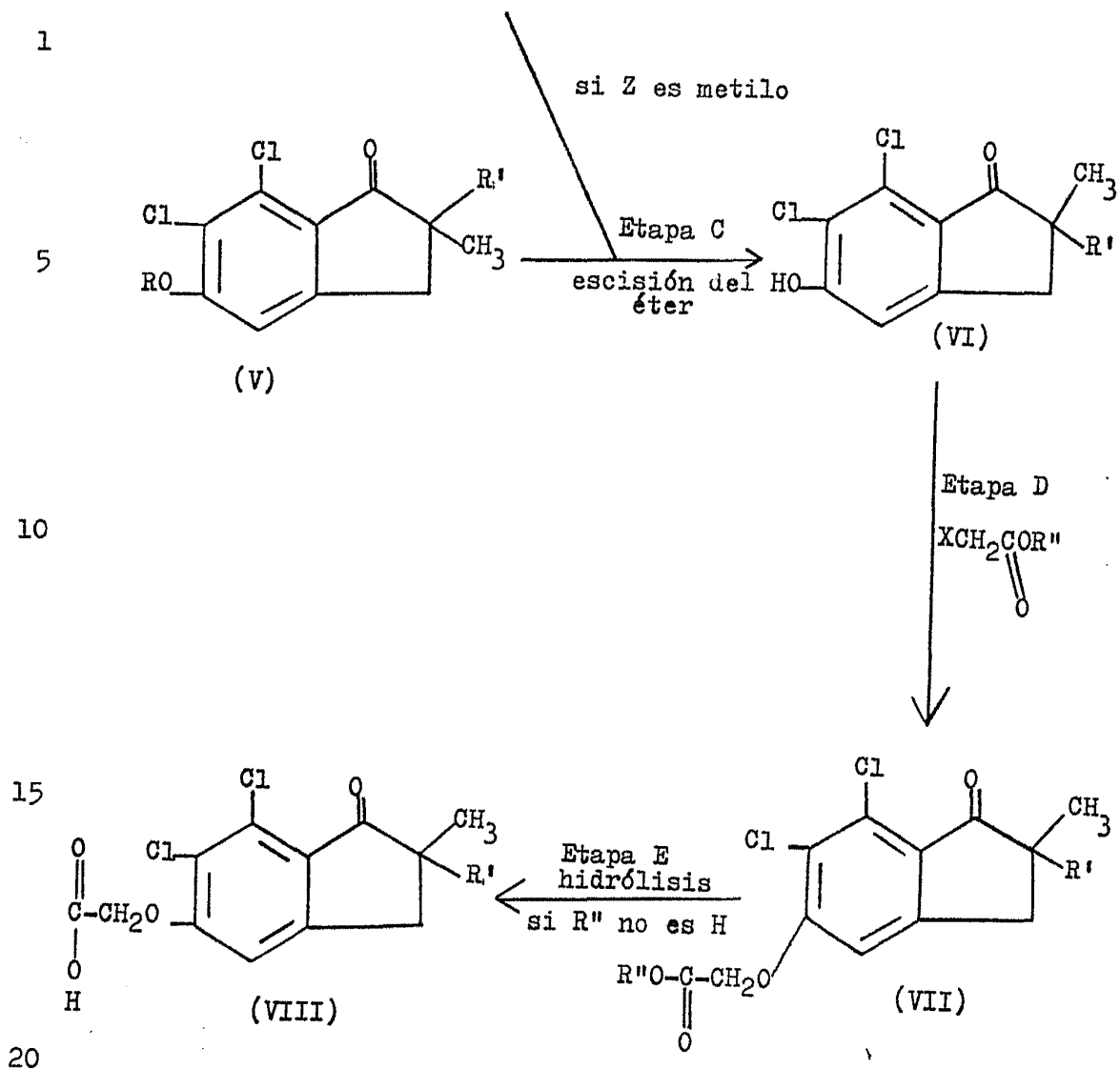
1 efectuar una reducción de la concentración de ácido úrico.
 Cuando se administran a dosis terapéuticas, en vehículos
 convencionales, los compuestos reducen eficazmente la can-
 tidad de iones sodio y cloruro en el organismo, reducen
5 los excesos peligrosos de niveles de humores a niveles
 aceptables y, en general, alivian las condiciones habitual-
 mente asociadas con el edema. Además, los compuestos re-
 suelven un importante problema asociado a muchos de los
 diuréticos y saluréticos actualmente existentes. Por ejem-
10 plo, muchos de los diuréticos y saluréticos actualmente
 existentes tienen tendencia, cuando son administrados, a
 inducir hiperuricemia que puede precipitar ácido úrico,
 urato sódico o ambos en el organismo y causar casos de
 benignos a graves de gota. Estos compuestos proporcionan
15 ahora una herramienta eficaz para tratar a aquellos pa-
 cientes, tanto humanos como animales, que requieren un tra-
 tamiento diurético y salurético sin incurrir en el riesgo
 de inducir gota.

 Por lo tanto, un objeto de esta invención es pro-
20 porcionar un procedimiento unificado específico y altamen-
 te eficaz para la preparación de ácido [1-oxo-(2-fenil,
 halofenil o tienil)-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi]acéti-
 co y sus sales, ésteres y amidas no tóxicos y farmacéuti-
 camente aceptables. También es un objeto de esta inven-
25 ción proporcionar productos intermedios útiles (II; supra)

1 que están implicados en el procedimiento de esta invención. Una ventaja de este procedimiento es que permite utilizar materiales de partida relativamente más baratos que en los procedimientos anteriores.

5 El procedimiento de esta invención puede ser descrito químicamente mediante el siguiente esquema de reacción:





En el esquema de reacción anterior:

R es alquilo inferior de hasta 5 átomos de carbono, preferiblemente metilo; hidrógeno
o CH₂CO₂R'', donde R'' es alquilo inferior o hidrógeno;

1 X es Cl, Br o I;
R^o es fenilo, metilo, halofenilo, preferiblemente p-cloro
o p-flúor-fenilo y tienilo, preferiblemente 2-tienilo;
R' es fenilo, halofenilo, preferiblemente p-cloro o p-fluor-
5 fenilo y tienilo, preferiblemente 2-tienilo;
R'' es alquilo inferior o H;
Z es H o metilo pero no es metilo cuando R^o es metilo,
es decir, Z y R^o no pueden ser metilo al mismo tiempo;
Y es fenilo, halofenilo, tienilo, difenilyodo, dihalofe-
10 nilyodo y ditienilyodo.

Más específicamente, la Etapa A de esta invención im
plica una reacción de 2,3-dicloroanisol o de un éter al-
quílico inferior relacionado o de ácido 2,3-diclorofenoxi-
acético o un éster alquílico inferior relacionado y un ha-
15 luro de acilo adecuado, sustituido o no sustituido, de las
fórmulas indicadas en el esquema de reacción. Estos com-
puestos se hacen reaccionar bajo las condiciones de reac-
ción de Friedel-Crafts con un catalizador apropiado, para
producir una indanona intermedia 2-sustituída indicada por
20 la fórmula III. Si se emplea un haluro de acilo α,α -disus-
tituido en la fórmula II (c) como, por ejemplo, cloruro de
 α -metil- α -fenil- β -bromopropionilo y R es CH₂CO₂H, enton-
ces se forma directamente la indanona V deseada. Esta reac-
ción transcurre a través de una deshidrohalogenación que
25 introduce una cadena lateral, seguida de cierre de anillo

1 para dar el producto intermedio de fórmula III. Los halu-
ros de acilo sustituido o insaturados típicos son el clo-
ruro de acrililo, el cloruro de α -haloisobutirilo o el
5 cloruro de β -haloisobutirilo. Las condiciones de reac-
ción de Friedel-Crafts bajo las cuales se lleva a cabo la
Etapa A de la reacción, consisten en el uso de un catali-
zador tal como un ácido de Lewis, especialmente cloruro de
aluminio o cloruro de estaño y el uso de un disolvente,
especialmente un disolvente orgánico inerte que no reac-
10 ciona apreciablemente con las sustancias reaccionantes.
Son ejemplos típicos de estos disolventes inertes el clo-
ruro de butileno, tetracloroetano, hexano, disulfuro de
carbono o nitrobenzono. La Etapa A de la reacción se efec-
túa a una temperatura comprendida entre unos 0° y la tem-
15 peratura de reflujo del disolvente, pero se prefiere una
temperatura de 20-50° durante un periodo de tiempo sufi-
ciente para completar prácticamente la reacción pero que
generalmente es alrededor de 4 a 6 horas a unos 40°C.

20 El haluro de β -halopropionilo α,α -disustituido de
fórmula II (c) puede prepararse por el método general de
Nicolaus, Mariani y Testa, " A New General Synthesis
for α -Substituted Propionic Acid and its Derivatives",
Bruno, J.R. Nicolaus, Luigi Mariani y Emilio Testa
(Lepetit Spa, Milan) Chem. Abst. 55 27271d (1961).

25

1 La Etapa B del procedimiento supone la alquilación
de la 2-metilindanona intermedia, fórmula III, si el reac-
tivo inicial de fórmula II no es un haluro de propionilo
α,α-disustituído empleando un agente alquilante, YX, don-
5 de Y y X son los definidos anteriormente, especialmente,
con un haluro de diariliodo o un haluro de metilo para
dar una indanona intermedia, fórmula V. La reacción de al-
quilación se efectúa en presencia de un catalizador básico
adecuado como terc-butóxido sódico, hidruro sódico, soda
10 mida, metóxido sódico o similares, en un disolvente ade-
cuado tal como cualquier disolvente orgánico no acuoso
inerte, especialmente benceno o tolueno. La reacción de
alquilación se efectúa durante un tiempo suficiente para
completar la reacción y preferiblemente a una temperatura
15 comprendida entre la ambiente y la de reflujo del disol-
vente particular empleado . Si en el compuesto de fórmu-
la V que se forma, R' es fenilo, halofenilo o tienilo y
R es CH₂CO₂H, entonces ya se ha formado la indanona desea-
da. Puede ser aislada de la mezcla de reacción por méto-
20 dos conocidos en la técnica, por ejemplo por extracción
del compuesto deseado de su mezcla de reacción con un di-
solvente, separación a ebullición de dicho disolvente y
después recristalización de la indanona deseada en acetona
o en otro disolvente adecuado.

25 Si en el compuesto de fórmula V, R es alquilo infe-

1 rior, este compuesto debe experimentar una escisión del
grupo éter que consiste en tratar el compuesto de fórmu
la V con un reactivo de escisión del éter y después tratar
el producto 5-hidroxi formado, fórmula VI, con un ácido
5 haloacético o pseudohaloacético o un éster del mismo de
fórmula $XCH_2\overset{O}{\parallel}C-OR''$ donde X es cloro, bromo, yodo, mesilo o
tosilo y R'' es hidrógeno o alquilo inferior.

Finalmente, si R'' en el éster de ácido haloacético
es alquilo inferior, el producto formado, fórmula VII,
10 debe experimentar además una hidrólisis para formar la
indanona deseada. Si se emplea como reactivo un ácido ha-
loacético, entonces la fórmula VII es la indanona deseada.

La Etapa C del esquema de reacción, a saber, la esci-
sión del éter, se lleva a cabo con reactivos de escisión
15 del grupo éter tales como cloruro de aluminio, hidroclo-
ruro de piridina, bromuro de hidrógeno, sodio en amoniaco
líquido y similares. Cuando se emplea cloruro de aluminio,
el disolvente puede ser heptano, disulfuro de carbono,
cloruro de metileno y similares y cuando se emplea hidro-
20 cloruro de piridina, no es necesario utilizar un disol-
vente.

Generalmente, esta escisión del éter se lleva a ca-
bo a temperaturas comprendidas entre la ambiente y la de
reflujo de cualquier disolvente empleado, durante cualquier
25 tiempo suficiente para completar la formación sustancial

1 del intermediario de fórmula VI.

La reacción donde el producto de fórmula VI se ha-
ce reaccionar con un ácido o éster haloacético se lleva a
cabo en general en presencia de una base, tal como un car-
bonato, hidróxido o alcóxido de metal alcalino, como car-
bonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico, hi-
dróxido sódico, etóxido sódico y similares. Puede emplear-
se cualquier disolvente que sea inerte o prácticamente iner-
te frente a las sustancias reaccionantes y en el que los
reactivos sean razonablemente solubles. El etanol, la di-
metilformamida, el benceno y el tolueno, por ejemplo, han
resultado ser disolventes especialmente ventajosos. La
reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida en
entre unos 25°C y la de reflujo del disolvente particular em-
pleado. La reacción con el ácido o el éster haloacético es
generalmente completa en unos 10 a 60 minutos. Si se em-
plea el éster de ácido haloacético, el éster obtenido pue-
de ser hidrolizado al ácido libre por métodos muy conoci-
dos por los expertos en la técnica.

20 La invención puede ser ilustrada mediante los si-
guientes ejemplos:

EJEMPLO 1

2-Metil-2-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

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

Se mezclan en atmósfera de nitrógeno 177 g (1,0 moles)

1 de 2,3-dicloroanisol, 280 g (2,10 moles) de cloruro de
aluminio anhidro y 545 ml de disulfuro de carbono. La mez
cla se agita a 25-30° mientras se añaden 110 ml de bromu
5 ro de α -bromo-2-metilpropionilo (209 g, 0,91 moles) duran
te 1,5 horas. La mezcla de reacción se envejece a 25-30°
durante 1 hora y después a 43-45° durante 4 horas. Después
de agitar finalmente durante la noche a 25°, la mezcla de
reacción se apaga cuidadosamente sobre una mezcla de
10 2,72 litros de hielo y agua. La temperatura asciende has
ta 28° durante el apagado y la mezcla se envejece durante
10 minutos. Se separan las capas y la fase acuosa se ex
trae dos veces con 550 ml de tolueno cada vez. La fase or
gánica combinada se lava con 275 ml de solución de bicar
bonato sódico al 10 %, se seca sobre sulfato magnésico y
15 se concentra a vacío hasta sequedad dando 207 g (93 %) de
2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona.

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

Se mezclan en atmósfera de nitrógeno 245 g (1,0 mo
les) de 2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona, 2,19 li
20 tros de terc-butanol (secado sobre tamices) y 1,74 li
tros de benceno (secado azeotrópicamente) y se calienta a
50°. Se añade de una sola vez una solución de 190 g (1,7
moles) de terc-butóxido potásico en 1,74 litros de terc
butanol (secado sobre tamices). La mezcla se calienta a
25 reflujo (78°) y se refluje durante 30 minutos. Se enfría

1 a 30° y se añaden 372,5 g (2,5 moles) de bromobenceno a
lo largo de 15 minutos (aumento inicial de la temperatu-
ra). La mezcla se calienta a reflujo (71°), se refluye
durante 10 minutos y se enfría de nuevo a 30°. Seaña-
5 den gradualmente 903 ml de agua a 30-40° y la mezcla se
concentra a vacío hasta un volumen de 887 ml. El sólido
se recoge por filtración. La torta del filtro se lava
tres veces con 350 ml cada vez de agua y se seca a va-
cío a 45° dando un rendimiento crudo de 200 g (60 %) de
10 2-metil-2-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona.

El material crudo se recristaliza en 1,37 litros
de etanol a ebullición, se enfría a 0-5° y se filtra. El
sólido se lava con etanol frío y se seca a vacío a 45° pa-
ra dar 100 g (50 %) de 2-metil-2-fenil-5-metoxi-6,7-di-
15 cloro-1-indanona.

Siguiendo el procedimiento anterior pero emplean-
do p-clorobromobenceno o bromuro de 2-tienilo en lugar
de bromobenceno en la Etapa B, se prepara una cantidad
equivalente de 2-metil-2-p-cloro-5-metoxi-6,7-dicloro-1-
20 indanona y 2-metil-2-(2-tienil)-5-metoxi-6,7-dicloro-1-
indanona.

EJEMPLO 2

2-Metil-2-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

25 Se mezclan en atmósfera de nitrógeno 177 g (1,0 mo-
les) de 2,3-dicloroanisol, 280 g (2,10 moles) de cloruro

1 de aluminio anhidro y 545 ml de disulfuro de carbono. La
mezcla se agita a a 25-30° mientras se añaden 261,5 g
(1 mol) de cloruro de α -metil- α -fenil- β -bromopropionilo
durante hora y media. La mezcla de reacción se envejece
5 a 25-30° durante 1 hora y después a 43-45° durante 4 ho-
ras. Después de agitar finalmente durante la noche a 25°,
la mezcla de reacción se apaga cuidadosamente sobre una
mezcla de 2,73 litros de hielo y agua. La temperatura as-
ciende hasta 28° durante el apagado y la mezcla se enve-
10 jece durante 10 minutos. Se separan las capas y la fase
acuosa se extrae dos veces con 550 ml de tolueno cada
vez. La fase orgánica combinada se lava con 275 ml de so-
lución de bicarbonato sódico al 10 %, se seca sobre sul-
fato magnésico y se concentra a vacío hasta sequedad para
15 dar 207 g (93 %) de 2-metil-2-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-
1-indanona.

Siguiendo el procedimiento anterior pero empleando
cloruro de α -metil-p-clorofenilo o cloruro de 2-tienil- β -
bromopropionilo en lugar de cloruro de α -metil- α -fenil-
20 β -bromopropionilo, se produce una cantidad equivalente de
2-metil-2-p-clorofenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona y
2-metil-2-(2-tienil)-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona, res-
pectivamente.

25

1

EJEMPLO 3

2-Metil-2-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

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

5

Este compuesto se prepara por un procedimiento idéntico al del Ejemplo 1, a excepción de que el cloruro de α -cloro-2-metilpropionilo se usó en lugar del análogo dibromado.

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

10

Este compuesto se prepara por un procedimiento idéntico al del Ejemplo 1.

EJEMPLO 4

2-Metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

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

15

Este compuesto se prepara por un procedimiento idéntico al del Ejemplo 1, a excepción de que el bromuro de α -bromo-2-metilpropionilo se sustituye por cloruro de β -cloro-2-metilpropionilo.

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

20

Este compuesto se prepara por un procedimiento idéntico al del Ejemplo 1.

EJEMPLO 5

2-Metil-2-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

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

25

Este compuesto se prepara por un procedimiento idéntico al del Ejemplo 1.

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

 Este compuesto se prepara por un procedimiento
idéntico al del Ejemplo 1, a excepción de que el bromo-
benceno se sustituye por clorobenceno como agente alqui-
5 lante.

EJEMPLO 6

2-Metil-2-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

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

10 Este compuesto se prepara por un procedimiento idé-
ntico al del Ejemplo 1, Etapa A.

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

 Este compuesto se prepara por un procedimiento idé-
ntico al del Ejemplo 1, Etapa B, a excepción de que se em-
plean 317 g de cloruro de difenilyodonio en lugar de
15 372,5 g de bromobenceno.

EJEMPLO 7

2-Metil-2-p-clorofenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

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

20 Este compuesto se prepara por un procedimiento idé-
ntico al del Ejemplo 1, Etapa A.

Etapa B: 2-Metil-2-p-clorofenil-5-metoxi-6,7-dicloro-
1-indanona

25 Este compuesto se prepara por un procedimiento
idéntico al del Ejemplo 1, Etapa B, a excepción de que
se emplean 387 g de cloruro de di-p-clorofenilyodonio en

1 lugar de 372,5 g de bromobenceno.

EJEMPLO 8

2-Metil-2-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

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

5 Este compuesto se prepara por un procedimiento idéntico al del Ejemplo 1, a excepción de que se emplean 266 g (0,91 moles) de bromuro de α -bromo-2-fenilpropionilo en lugar de bromuro de α -bromo-2-metilpropionilo. El rendimiento crudo es de 285 g (93 %) de 2-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona. Después de recrystalizar en benceno-ciclohexano 2:1, el punto de fusión es 193-195°C.

10

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

15 Se disuelven 50,84 g de 2-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona en 700 ml de dimetilformamida seca y 700 ml de benceno seco en un matraz de 3 litros provisto de un tubo de entrada de nitrógeno, condensador de aire y una tolva para el metóxido sódico. Se añaden 103 ml de yodometano a la solución bajo nitrógeno, mientras se enfría en un baño de agua de hielo y se añaden poco a poco 20 13,5 g de metóxido sódico desde la tolva a través de un tubo de Gooch durante 3/4 horas. Durante la adición, la mezcla de reacción adquiere un color rojo brillante y después el color desaparece lentamente y se forma un precipitado sólido. Después de agitar durante media hora en 25 un baño de agua de hielo, la mezcla de reacción se agrega

1 sobre unos 4 litros de agua y se extrae con benceno. Des-
pués de secar la solución bencénica sobre tamices molecula
res y concentrar a sequedad, se forma un producto sólido
de color amarillo pálido; rendimiento: 45,6 g (86 %), p.f.
5 161-165°C. Una muestra recristalizada en benceno-ciclohe-
xano (1:2) funde a 164-165°C.

EJEMPLO 9

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

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

Este compuesto se prepara por un procedimiento idéntico al del Ejemplo 1, a excepción de que el 2,3-dicloro-anisol se sustituye por ácido 2,3-diclorofenoxiacético.

15 Etapa B: Acido (1-oxo-2-fenil-2-metil-6,7-dicloro-5-inda-
niloxi)acético

Este compuesto se prepara por un procedimiento idéntico al del Ejemplo 1, a excepción de que la 2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona se sustituye por ácido (1-oxo-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético.

20

EJEMPLO 10

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

Etapa A: Acido (1-oxo-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acé-
tico

25

Este compuesto se prepara por un procedimiento idéntico

1 tico al del Ejemplo 3, a excepción de que el 2,3-dicloro-
anisol se sustituye por ácido 2,3-diclorofenoxiacético.
Etapa B: Acido (1-oxo-2-fenil-2-metil-6,7-dicloro-5-inda-
niloxi)acético

5 Este compuesto se prepara por un procedimiento
idéntico al del Ejemplo 3, a excepción de que la 2-metil-
5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona se sustituye por ácido
(1-oxo-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético.

EJEMPLO 11

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

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

15 Este compuesto se prepara por un procedimiento
idéntico al del Ejemplo 4 a excepción de que el 2,3-di-
cloroanisol se sustituye por ácido 2,3-diclorofenoxiacé-
tico.

Etapa B: Acido (1-oxo-2-fenil-2-metil-6,7-dicloro-5-inda-
niloxi)acético

20 Este compuesto se prepara por un procedimiento
idéntico al del Ejemplo 4, a excepción de que la 2-metil-
5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona se sustituye por ácido
(1-oxo-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético.

25

1

EJEMPLO 12

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

5

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

Este compuesto se prepara por un procedimiento idéntico al del Ejemplo 5, a excepción de que el 2,3-dicloroanisol se sustituye por ácido 2,3-diclorofenoxiacético.

10

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

Este compuesto se prepara por un procedimiento idéntico al del Ejemplo 5, a excepción de que la 2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona se sustituye por ácido (1-oxo-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético.

15

EJEMPLO 13

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

20

Este compuesto se prepara por un procedimiento idéntico al del Ejemplo 2, a excepción de que el 2,3-dicloroanisol se sustituye por ácido 2,3-diclorofenoxiacético.

25

Siguiendo el procedimiento anterior pero empleando cloruro de α -metil- α -p-clorofenilo o cloruro de 2-tienil- β -bromopropionilo en lugar de cloruro de α -metil- α -fenil- β -bromopropionilo, se produce una cantidad equivalente de

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

EJEMPLO 14

2-Metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

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

Este compuesto se prepara por un procedimiento idéntico al del Ejemplo 1, a excepción de que el bromuro de α -bromo-2-metilpropionilo se sustituye por cloruro de ácido metacrílico.

10

EJEMPLO 15

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

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

15

Se añaden 3,5 g (0,0109 moles) de 2-fenil-2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona a 180 ml de hexano seco y se agregan 4,36 g (0,0327 moles) de cloruro de aluminio. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora y el hexano se separa por decantación de la goma residual que después se agrega sobre 200 ml de agua de hielo conteniendo 15 ml de ácido clorhídrico 12 N. El sólido que se separa se cristaliza en benceno obteniéndose 2,84 g de 2-fenil-2-metil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona.

20

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

25

Se añaden 2,84 g (0,00926 moles) de 2-fenil-2-metil-

1 5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona a 40 ml de dimetilforma-
mida (DMF). Se añaden 3,21 g (0,0232 moles) de carbonato
potásico y 3,34 g (0,0232 moles) de bromoacetato de eti-
5 lo. La mezcla se agita a 55-60°C durante 2,5 horas, des-
pués se añaden 40 ml de hidróxido sódico al 10 % y la mez-
cla se agita a 80-85°C durante hora y media. Después la mez-
cla se agrega a 500 ml de ácido clorhídrico al 2 %. El só-
lido que se separa se recoge en éter. El extracto etéreo
se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se
10 evapora, quedando una goma sólida que se cristaliza en
ácido acético para obtener 183 mg de ácido (1-oxo-2-fenil-
2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético.

Siguiendo el procedimiento anterior pero emplean-
do 2-p-clorofenil- o 2-(2-tienil)-2-metil-5-metoxi-6,7-
15 dicloro-1-indanona en lugar de 2-fenil-2-metil-5-metoxi-
6,7-dicloro-1-indanona, se produce una cantidad equiva-
lente de ácido [1-oxo-2-(p-clorofenil o 2-tienil)-2-metil-
6,7-dicloro-5-indaniloxi]acético, respectivamente.

EJEMPLO 16

20 Acido [1-oxo-2-(p-clorofenil o 2-tienil)-2-metil-6,7-di-
cloro-5-indaniloxi]acético

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

25 Este material se prepara de forma idéntica a la del
Ejemplo 1, Etapa A, a excepción de que el 2,3-dicloroanisol

1 se sustituye por ácido 2,3-diclorofenoxiacético.

Etapa B: Acido [1-oxo-2-(p-clorofenil o 2-tienil)-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi]acético

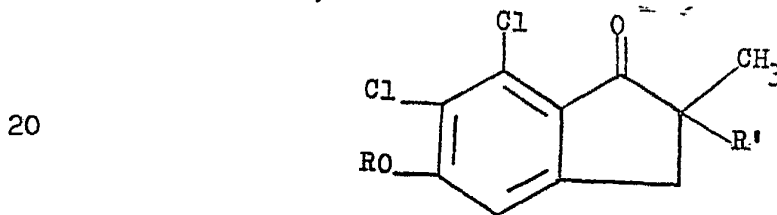
5 Este producto se prepara por un procedimiento idéntico al del Ejemplo 1, Etapa B, a excepción de que la 2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona se sustituye por ácido (1-oxo-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético.

10 Cualquier desviación de la descripción anterior que se adapte a esta invención debe quedar incluida dentro del alcance de las cláusulas.

Habiendo descrito la invención, se considera como una novedad y, por lo tanto, declaramos como de nuestra propiedad lo contenido en las siguientes:

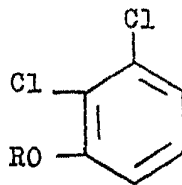
REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación del ácido (1-oxo-2-fenil, halofenil o tienil-2-metil-6,7-dicloro-5-indaniloxi) acético de fórmula:



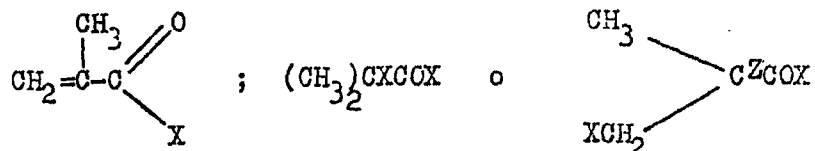
25 donde R es alquilo inferior o $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}''$ y R' es fenilo, halofenilo o tienilo y R'' es hidrógeno o alquilo inferior, cuyo procedimiento consiste en:

1 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



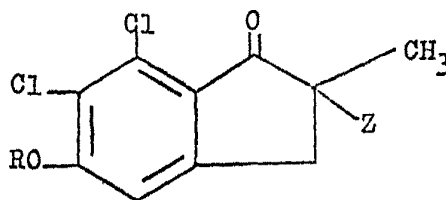
con un compuesto seleccionado entre el grupo formado por

5



donde X es halógeno, y Z es hidrogeno ó R' bajo las con-
diciones de reacción de Friedel-Crafts, para formar un com-
puesto de fórmula

10

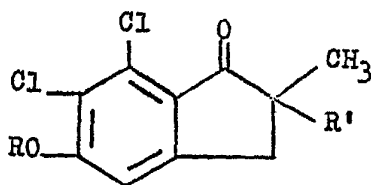


15

donde R y Z son los definidos anteriormente;

(b) cuando Z es hidrógeno, hacer reaccionar este úl-
timo compuesto con YX, donde Y es fenilo, halofenilo, tien-
nilo, difenilydo, dihalofenilydo o ditienilydo y X es
el definido anteriormente, para formar un compuesto de fórmu-
la:

20



25

donde R y R' son los definidos anteriormente.

1 2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde las condiciones de reacción de Friedel-Crafts consisten en el uso de un disolvente orgánico inerte y de un ácido de Lewis como catalizador.

5 3. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la reacción de la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de un catalizador básico, en un disolvente inerte no acuoso.

 4. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde R es $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

10 5. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el haluro de acilo empleado es bromuro de β -bromopropionilo.

 6. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde R es $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ y la sustancia reaccionante en la etapa (b) es YX, donde Y es fenilo y X es cloro o bromo.

15 7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO (1-OXO-2-FENIL, HALOFENIL O TIENIL-2-METIL-6,7-DICLORO-5-INDANILOXI)
20 ACETICO.

25

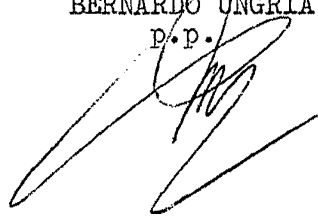
1

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

Madrid, 10 octubre 1.974

BERNARDO UNGRIA

P.P.



5

10

15

20

25