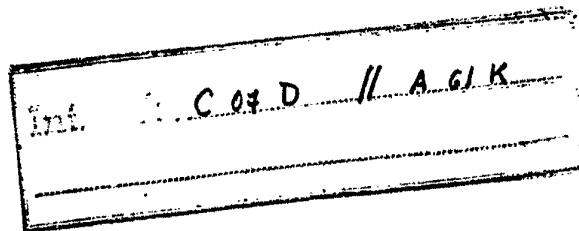


434.478



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: HEXACHIMIE.

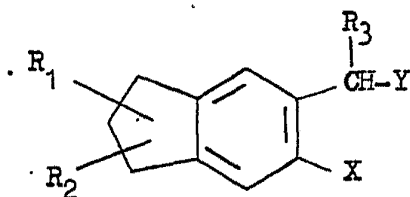
Domicilio: 128, rue Danton, 92504 RUEIL-MAIMAISON,
Francia.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE BERI
VADOS DEL INDANO.

Prioridad: de las solicitudes de patentes británicas
Nº 5726 del 7 de Febrero 1.974.
Nº 37220 del 23 de Agosto 1.974.
Nº 54292 del 16 de Diciembre 1.974.

1 Esta invención se refiere a un procedimiento de pre-
paración de nuevos derivados del indano, utilizables prin-
cipalmente como medicamentos.

5 En efecto, la invención se refiere a un procedimien-
to de preparación de derivados del indano de fórmula:



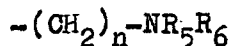
10 donde

X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de ha-
lógeno;

15 R₁ y R₂, iguales o diferentes, representan cada uno de
ellos un grupo alquilo inferior C₁-C₅ o un grupo ci-
cloalquilo C₃-C₇, pudiendo ser por lo menos uno de
los radicales R₁ y R₂ un átomo de hidrógeno;

R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo
inferior C₁-C₅;

20 Y representa el radical -CH₂OH o el radical -COOR₄, don-
de R₄ representa un átomo de hidrógeno, el grupo M
1/v donde M es un metal y v es su valencia o el grupo



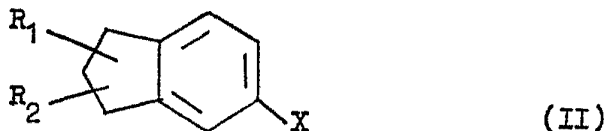
25 donde n es un número entero con un valor de 1 a 5; R₅
y R₆, iguales o diferentes, representan cada uno de
ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior

1 C₁-C₅, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un grupo arilo
o un grupo aralquilo; R₅ y R₆, considerados juntos,
pueden formar con el átomo de nitrógeno al que están
5 ligados un grupo N-heterocíclico de 5 a 7 eslabones,
susceptible de contener un segundo heteroátomo y de
estar sustituido;

cuyo procedimiento se caracteriza por efectuar las opera-
ciones siguientes:

a) se hace reaccionar un indano de fórmula:

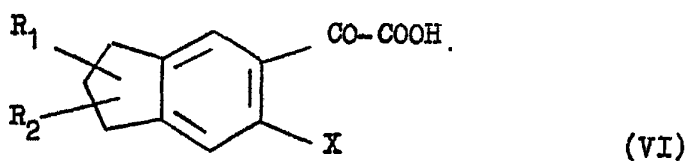
10



15

donde R₁, R₂ y X tienen el significado dado anteriormente,
con un haluro de etiloxalilo de fórmula Z-CO-COO-C₂H₅ en la
que Z es un átomo de halógeno, preferiblemente cloro y el
ceto-éster así obtenido se transforma por hidrólisis alcalina
o ácida en ceto-ácido de fórmula:

20



el producto de fórmula (VI) se somete:

25

b) ya sea a una reducción de Wolff-Kishner para
obtener el producto de fórmula (I) en la que Y = COOR₄ y

1 R_3 y R_4 son átomos de hidrógeno,

c) ya sea a la acción de un organomagnesiano de fórmula R_3MgZ , donde Z es un átomo de halógeno, seguido de deshidratación e hidrogenación para obtener el producto de
5 fórmula (I) en la que $Y = -COOR_4$ y $R_3 =$ alquilo C_1-C_5 y R_4 es un átomo de hidrógeno,

d) a continuación se efectúa eventualmente la reducción con un agente reductor en un disolvente orgánico del ácido obtenido en b) o en c) o del éster alquílico de dicho
10 ácido obtenido de forma conocida por esterificación y en el que el radical alquilo presenta de 1 a 4 átomos de carbono, para obtener el alcohol de fórmula (I) en la que $Y = -CH_2OH$.

Se puede efectuar la etapa b) tratando la cetona de fórmula (VI) con hidrazina en una solución de sosa o potasa.
15

Durante la etapa d) se puede utilizar como agente reductor el hidruro doble de litio y aluminio y como disolvente orgánico el éter o el tetrahidrofurano.

Según la invención, por grupo alquilo inferior se
20 entienden las cadenas hidrocarbonadas que contienen de 1 a 5 átomos de carbono, lineales o ramificadas. Los grupos cicloalquilo contiene de 3 a 7 átomos de carbono; convienen, por ejemplo, los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, siendo el grupo cicloalqui-
25 lo preferido el grupo ciclohexilo.

1 El grupo M preferido es un metal de los grupos
I, II y III del Sistema Periódico; convienen principalmen-
te el sodio, el potasio, el calcio y el aluminio.

5 Entre los grupos N-heterocíclicos susceptibles de
ser considerados, podemos mencionar principalmente los
grupos:

- pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, 3,5-dimetil-
morfolino, piperidino, 4'-metilpiperidino, piperazino, 4-(β -
hidroxietil)piperazino, 4-p-clorofenilpiperazino, azepino,
- 10 - arilo,
- aralquilo, α -fenetilo, β -fenetilo, bencilo.

La invención considera igualmente la preparación por
un método conocido de las sales de adición de los compuestos
de fórmula (I) en el caso en que $Y = -COOR_4$, es decir, las
15 sales de adición con aminas cuando $R_4 = H$ y las sales de adi-
ción de ácidos o las sales de amonio cuaternario cuando R_4
es $-(CH_2)_n-NR_5R_6$.

Las sales de adición de ácidos, cuando $R_4 = (CH_2)_n-NR_5R_6$
se obtienen por reacción con un ácido mineral u orgánico, se-
gún un método conocido.

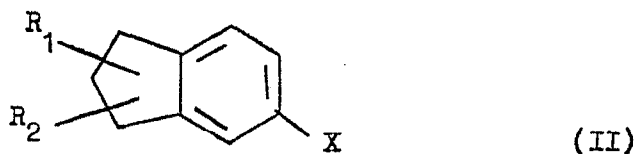
20 Entre los ácidos utilizables a este fin, podemos ci-
tar principalmente los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfó-
rico, oxálico, succínico, metanosulfónico, ciclohexilsulfá-
mico, fórmico, aspártico, glutámico, N-acetilaspártico, N-
25 acetilglutámico, ascórbico, maleico, málico, fumárico, láo-

1 tico, benzoico, cinámico y p-toluensulfónico.

El procedimiento general citado de preparación de los derivados de fórmula (I) es el procedimiento preconizado por la invención.

5 Sin embargo, los derivados de fórmula (I) pueden ser preparados igualmente por cualquier otro procedimiento analógico, aplicación de principios conocidos, que permita obtener los productos de la misma clase, utilizando principalmente como producto de partida un indano de fórmula:

10



donde R_1 , R_2 y X tienen el significado dado anteriormente.

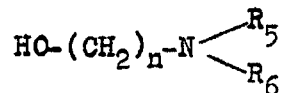
15

La invención considera además un procedimiento e) de preparación de los productos de fórmula (I) donde Y es

$-\text{COOR}_4$ y R_4 es $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}$ $\begin{matrix} \nearrow \text{R}_5 \\ \searrow \text{R}_6 \end{matrix}$, caracterizado por transformar

20

un ácido de fórmula (I), obtenido por un procedimiento de la invención, en su haluro y por hacer reaccionar dicho haluro con un aminoalcohol de fórmula:

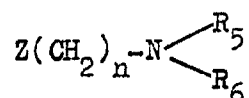


25

donde n, R_5 y R_6 tienen el significado dado anteriormente.

Según una variante f), la invención propone igual-

1 mente un procedimiento de preparación de productos de fórmula (I) en la que Y es COOR₄ y R₄ es $-(CH_2)_n-N \begin{matrix} \nearrow R_5 \\ \searrow R_6 \end{matrix}$, caracterizado por salificar un ácido de fórmula (I), obtenido
 5 por un procedimiento según la invención y por hacer reaccionar la sal obtenida con un haluro de fórmula:

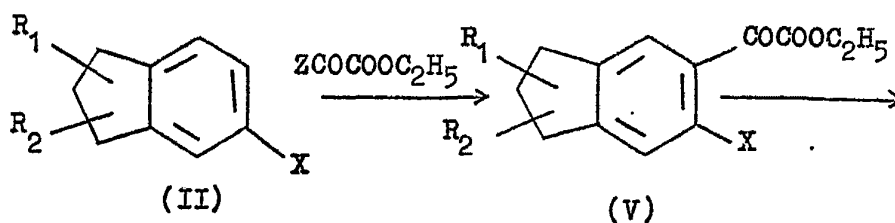


10 donde Z es un átomo de halógeno y n, R₅ y R₆ tienen el significado dado anteriormente.

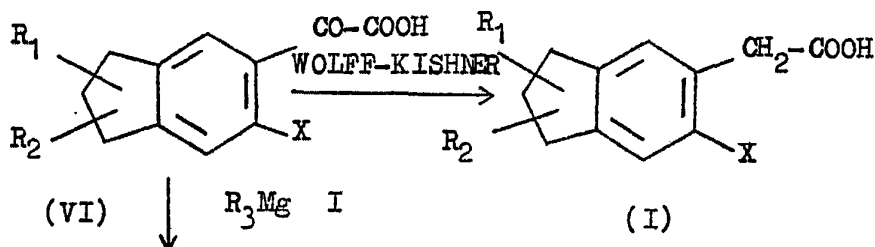
Las etapas a), b) y c) del procedimiento de la invención son ilustradas en el esquema I dado a continuación y las etapas e) y f) son ilustradas en el esquema II.

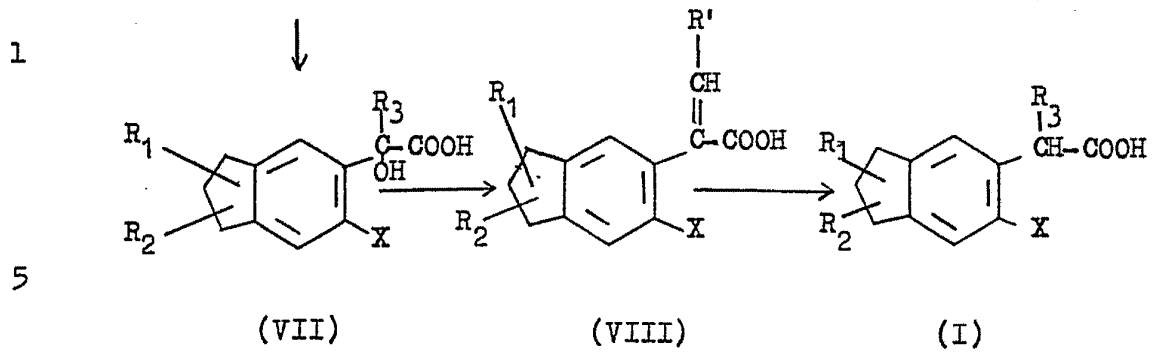
15 ESQUEMA I

15

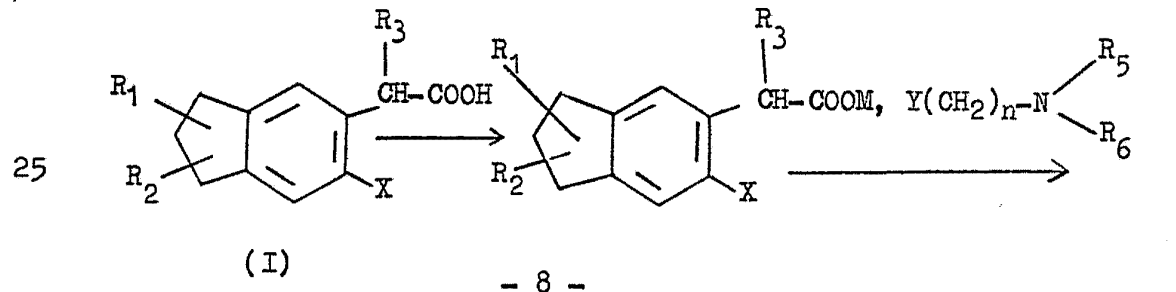
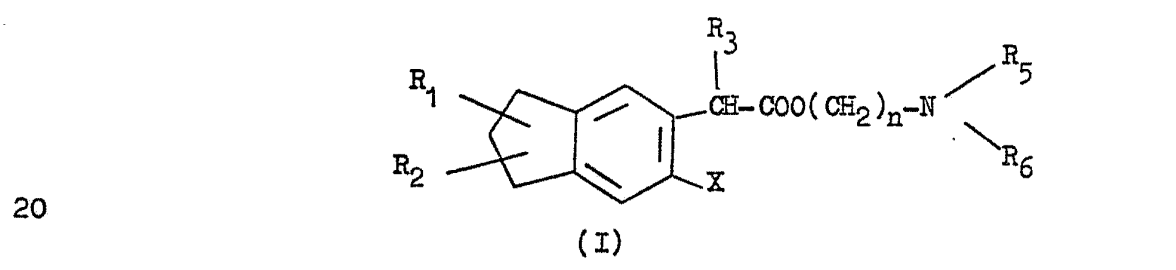
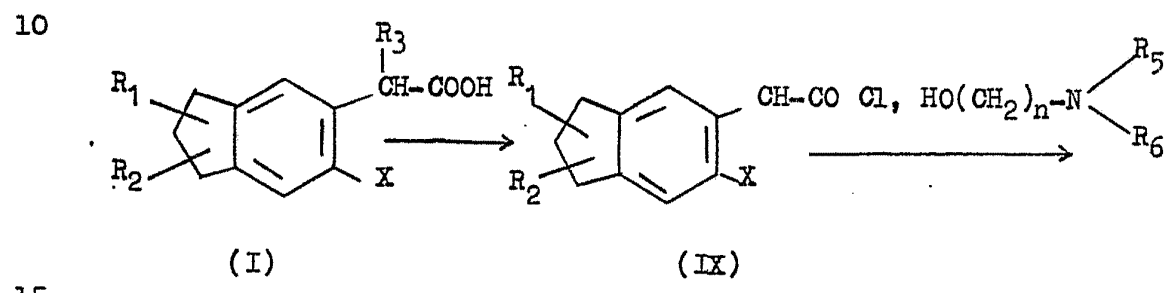


20

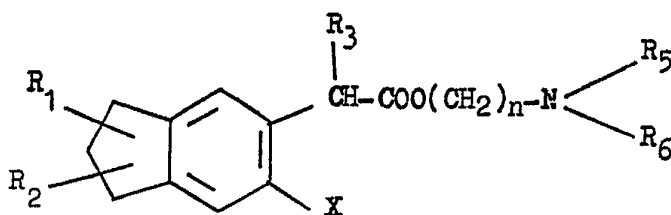




ESQUEMA II



1



5

La etapa a) se efectúa preferiblemente por acción de cloruro de etiloxalilo sobre un producto de partida de fórmula (II) en un disolvente como el cloruro de etileno en presencia de un ácido de Lewis como el AlCl₃.

La etapa c) se efectúa de forma clásica por acción, en un primer tiempo, del reactivo de Grignard en medio etéreo para obtener el producto (VII) que posteriormente es deshidratado con un ácido fuerte como el ácido sulfúrico concentrado, para obtener el producto de fórmula (VIII) que posteriormente es hidrogenado utilizando como catalizador, por ejemplo, el níquel Raney.

Los nuevos compuestos preparados por el procedimiento de la invención están dotados de actividades farmacológicas interesantes y pueden ser útiles en terapéutica, principalmente como agentes analgésicos y anti-inflamatorios. En particular, los compuestos de la invención son utilizables, por ejemplo, como anti-inflamatorios anti-reumáticos.

Así se pueden preparar composiciones terapéuticas útiles principalmente para el tratamiento de las inflama-

1 ciones y de las algias de los reumatismos y de los síndro-
mes dolorosos asociados a ellos, con un excipiente fisioló-
gicamente aceptable, y una cantidad eficaz de por lo menos
5 un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales de adición
no tóxicas.

Los productos de fórmula (I) pueden ser administra-
dos al hombre en forma de píldoras que contienen de 50 a
250 mg de principio activo a una dosis de 2 a 6 píldoras al
día, en forma de supositorios que contienen de 100 a 500 mg
10 de principio activo a una dosis diaria de 2 a 5 suposito-
rios al día, en forma de suspensiones bebibles que contienen
25 mg de principio activo por cada 5 cm³ a una dosis diaria
de 10 a 40 cm³ y en forma de soluto inyectable que contiene
50 mg de principio activo por cada 2 ml de soluto, a la do-
15 sis diaria de 2 a 4 inyecciones.

Los productos de fórmula (I) presentan una DL₅₀ en
la rata de unos 250 mg/kg por vía oral, ejercen poco efec-
to ulcérigeno y presentan una relación de actividad a toxi-
20 cidad superior a los productos conocidos que presentan pro-
piedades farmacológicas análogas.

La invención es ilustrada a continuación mediante
ejemplos de síntesis no limitativos.

EJEMPLO 1

[5-(1,3-Dimetil)indanil]glioxalato de etilo

25

Fórmula V

$R_1 = R_2 = CH_3$

X = H

1 Una solución de 78 g de 1,3-dimetilindano y 83,5 g
de cloruro de etiloxalilo en 300 ml de cloruro de metileno
se agrega a lo largo de una hora a una suspensión agitada
de 125 g de cloruro de aluminio en 300 ml de cloruro de me-
5 tileno, con enfriamiento, de tal manera que la temperatura
de la mezcla de reacción permanece por debajo de 5°. A con-
tinuación la mezcla se agita durante 2 horas a la tempera-
tura del laboratorio y después se vierte sobre 2 kg de hielo
y se acidula a pH 3 con ácido clorhídrico. Se separa la fase
10 de cloruro de metileno y las aguas madres se extraen con clo-
ruro de metileno. Se reúnen las fases de cloruro de metileno,
se lavan con agua saturada de cloruro sódico y se secan so-
bre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente, se
obtienen 119 g de [5-(1,3-dimetil)indanil]glioxilato de etilo
15 en forma de un aceite que se utiliza crudo para las si-
guientes operaciones.

EJEMPLO 2

Acido [5-(1,3-dimetil)indanil]glioxílico

Fórmula VI $R_1 = R_2 = CH_3$ $X = H$

20 Una solución de 119 g de [5-(1,3-dimetil)indanil]glio-
xilato de etilo en 600 ml de etanol se trata con una solución
de 20,5 g de sosa en 600 ml de agua y se lleva a reflujo du-
rante 2 horas. A continuación la mezcla se enfría, se diluye
con 300 ml de agua y se acidula a 0° con ácido clorhídrico
25 al 10 %. La mezcla se extrae con cloroformo que se lava a

1 continuación con agua saturada de cloruro sódico y se seca
sobre sulfato sódico y se evapora. Después de destilar a
vacío el residuo obtenido, se aislan 77 g de ácido [5-(1,3-
dimetil)indanil]glioxílico, p.e. 170°C/1,5 mm Hg.

5

EJEMPLO 3

Acido [5-(1,3-dimetil)indanil]acético

Fórmula I $R_1 = R_2 = CH_3$ $R_3 = R_4 = X = H$

Se lleva a reflujo durante 30 minutos una mezcla de
12 g de ácido [5-(1,3-dimetil)indanil]glioxílico y 25 ml
10 de hidrato de hidrazina. Se enfría la mezcla a 70°C y se
añaden en pequeñas fracciones 15 g de potasa en pastillas.
Una vez terminada la adición, la mezcla se lleva durante ho-
ra y media a reflujo y después se evapora a vacío el exceso
de hidrato de hidrazina. A continuación la solución se en-
15 fría y acidula a 0°C con ácido clorhídrico al 10 %. Se fil-
tra el precipitado obtenido, se lava con agua y se seca. Des-
pués de recrystalizar en tolueno, se obtienen 7,7 g de ácido
[5-(1,3-dimetil)indanil]acético en forma de cristales blan-
cos, p.f. 116-117°C.

20

EJEMPLO 4

[5-(6-cloro-1,3-dimetil)indanil]glioxilato de etilo

Fórmula V $R_1 = R_2 = CH_3$ $X = Cl$

25 Siguiendo el metodo operatorio del Ejemplo 1, pero
utilizando 50 g de 1,3-dimetil-6-cloro-indano y 43 g de clo-
ruro de etiloxalilo, se obtienen 80 g de [5-(6-cloro-1,3-di-

1 metil)indanil]glioxilato de etilo en forma de un aceite que se utiliza crudo en las siguientes operaciones.

EJEMPLO 5

Acido [5-(6-cloro-1,3-dimetil)indanil]glioxílico

5 Fórmula VI $R_1 = R_2 = CH_3$ X = Cl

10 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 2, pero a partir de 80 g de [5-(6-cloro-1,3-dimetil)indanil]glioxilato de etilo, se obtienen 61 g de ácido [5-(6-cloro-1,3-dimetil)indanil]glioxílico en forma de cristales de color amarillo pálido, p.f. 170-173°C.

EJEMPLO 6

Acido [5-(6-cloro-1,3-dimetil)indanil]acético

Fórmula I $R_1 = R_2 = CH_3$ X = Cl $R_3 = R_4 = H$

15 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 3, pero a partir de 20 g de ácido [5-(6-cloro-1,3-dimetil)indanil]glioxílico, se obtienen, después de recrystalizar en tolueno, 10,5 g de ácido [5-(6-cloro-1,3-dimetil)indanil]acético en forma de cristales blancos, p.f. 158-160°C.

EJEMPLO 7

20 [5-(2-Isopropil)indanil]glioxilato de etilo

Fórmula V $R_1 = X = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$

25 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 1, pero utilizando 43 g de 2-isopropil-indano y 42,2 g de cloruro de etiloxalilo, se obtienen 69 g de [5-(2-isopropil)indanil]glioxilato de etilo en forma de un aceite que se utiliza

1 crudo para las siguientes operaciones.

EJEMPLO 8

Acido 2-[5-(2-isopropil)indanil]glioxílico

Fórmula VI $R_1 = X = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$

5 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 2, pero a partir de 69 g de [5-(2-isopropil)indanil]glioxilato de etilo, se obtienen 58 g de ácido 2-[5-(2-isopropil)indanil]glioxílico en forma de cristales de color amarillo pálido, recristalizados en una mezcla 50/50 de hexano-ciclohexano, p.f. 55-60°C.

10

EJEMPLO 9

Acido [5-(2-isopropil)indanil]acético

Fórmula I $R_1 = X = R_3 = R_4 = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$

15 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 3, pero a partir de 20 g de ácido [5-(2-isopropil)indanil]glioxílico, se obtienen, después de recristalizar en hexano, 11 g de ácido [5-(2-isopropil)indanil]acético en forma de cristales blancos, p.f. 80-81°C.

EJEMPLO 10

[5-(1-Ciclohexil)indanil]glioxilato de etilo

Fórmula V $R_2 = X = H$ $R_1 = \text{ciclohexilo}$

20 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 1, pero utilizando 70 g de 1-ciclohexil-indano y 54,6 g de cloruro de etiloxalilo, se obtienen 110 g de [5-(1-ciclohexil)indanil]glioxilato de etilo en forma de un aceite que se utili-

25

1 za crudo para las siguientes operaciones.

EJEMPLO 11

Acido [5-(1-ciclohexil)indanil]glioxílico

Fórmula VI $R_2 = X = H$ $R_1 = \text{ciclohexilo}$

5 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 2, pero a partir de 110 g de [5-(1-ciclohexil)indanil]glioxilato de etilo, se obtienen 90 g de ácido [5-(1-ciclohexil)indanil]glioxílico en forma de un aceite que se utiliza crudo para las siguientes operaciones .

EJEMPLO 12

Acido [5-(1-ciclohexil)indanil]acético

Fórmula I $R_2 = X = R_3 = R_4 = H$ $R_1 = \text{ciclohexilo}$

15 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 3, pero a partir de 30 g de ácido [5-(1-ciclohexil)indanil]glioxílico, se obtienen, después de recristalizar en pentano, 15,9 g de ácido [5-(1-ciclohexil)indanil]acético en forma de cristales blancos, p.f. 75-78°C.

EJEMPLO 13

Acido 2-hidroxi-2-metil[5-(1,3-dimetil)indanil]acético

20 Fórmula VII $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ $X = H$

25 El reactivo de Grignard preparado a partir de 34,2 g de magnesio en 75 ml de éter y 105 ml de yoduro de metilo en 200 ml de éter, se agrega gota a gota a una solución enfriada con hielo de 65,5 g de ácido [5-(1,3-dimetil)indanil]glioxílico en 900 ml de éter. La adición dura una

1 hora. A continuación la mezcla de reacción se agita a la
temperatura del laboratorio durante 2 horas y después se
vierte sobre 2 kg de hielo y se acidula con ácido clorhí-
drico al 10 %. Se extrae con acetato de etilo que se lava
5 con agua y se seca. Después de evaporar el disolvente, se
obtienen 53 g de ácido 2-hidroxi-2-metil-[5-(1,3-dimetil)
indanil]acético que se utiliza crudo para las siguientes
operaciones.

EJEMPLO 14

10 Acido 2-metilen-[5-(1,3-dimetil)indanil]acético

Fórmula VIII $R_1 = R_2 = CH_3$ $X = H$

Se lleva a reflujo durante 2 horas una solución de
48 g de ácido 2-hidroxi-2-metil-[5-(1,3-dimetil)indanil]acé-
tico en 2,1 litros de dioxano y 105 ml de ácido sulfúrico
15 concentrado, después se enfría, se vierte en 2 kg de hielo
y se extrae con cloroformo.

Los extractos se lavan con agua y se secan sobre sul-
fato sódico. Después de evaporar el disolvente, se obtienen
42 g de ácido 2-metilen-[5-(1,3-dimetil)indanil]acético en
20 forma de cristales beige claro; p.f. 66-69°C después de re-
cristalización en pentano.

EJEMPLO 15

Sal sódica del ácido 2-metil-[5-(1,3-dimetil)indanil]acético

25 Fórmula I $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$ $X = H$ $R_4 = Na$

Se someten a hidrogenación 35,5 g de ácido 2-metilen-

1 [5-(1,3-dimetil)indanil]acético en solución en 350 ml de
metanol, en presencia de 10 g de níquel Raney a 80°C bajo
40 kg durante 7 horas. Después de enfriar, filtrar y evapo-
5 rar el filtrado, se obtiene un aceite blanco espeso que no
cristaliza. Se tratan 21,4 g de este aceite con una solu-
ción de 20 ml de etilato sódico preparada a partir de 2 g
de sodio disuelto en 20 ml de etanol. Después de evaporar
el disolvente, el residuo se recoge en éter y se obtienen
10 16 g de sal sódica del ácido 2-metil[5-(1,3-dimetil)inda-
nil]acético en forma de un polvo blanco soluble en agua.

Análisis: Valoración potenciométrica (ácido percló-
rico)

PM encontrado: 239,6; PM calculado: 240

EJEMPLO 16

15 Acido 2-hidroxi-2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético

Fórmula VII $R_1 = X = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$

20 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 13, pero
a partir de 44 g de ácido [5-(2-isopropil)indanil]glioxílico,
se obtienen, después de recrystalizar en isopropanol,
39 g de ácido 2-hidroxi-2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acé-
tico en forma de cristales blancos, p.f. 140-143°C.

EJEMPLO 17

Acido 2-metilen-[5-(2-isopropil)indanil]acético

25 Fórmula VIII $R_1 = X = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 14, pero

1 utilizando 21,8 g de ácido 2-hidroxi-2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético, se obtienen 19 g de ácido 2-metilen-[5-(2-isopropil)indanil]acético en forma de cristales beige claro; p.f. 145-148°C.

5

EJEMPLO 18

Acido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético

Fórmula I $R_1 = X = R_4 = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$ $R_3 = CH_3$

Se somete a hidrogenación, bajo una presión de 50 kg, durante 4 horas, una solución de 19 g de ácido 2-metilen-[5-(2-isopropil)indanil]acético en 250 ml de dioxano conteniendo 1,5 g de paladio al 5 % en carbón. Se retira el catalizador por filtración y el filtrado se concentra a vacío. Así se obtienen, después de recristalizar en pentano, 15 g de ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético en forma de cristales blancos, p.f. 81-83°C.

15

EJEMPLO 19

Cloruro de ácido [5-(2-isopropil)indanil]acético

Fórmula IX $R_1 = R_3 = X = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$

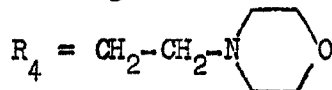
Se lleva a 80°C, durante 2 horas, una solución de 9 g de ácido [5-(2-isopropil)indanil]acético y 6 g de cloruro de tionilo en 50 ml de benceno. A continuación se evaporan a vacío el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo. El aceite obtenido se utiliza crudo para las siguientes operaciones.

25

1

EJEMPLO 20Hidrocioruro del éster morfolinoetílico del ácido [5-(2-isopropil)indanil]acéticoFórmula I $R_1 = R_3 = X = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$

5



10

A una solución del cloruro del ácido [5-(2-isopropil)indanil]acético, preparada a partir de 9 g de ácido, en 100 ml de éter, se añaden a 0°C, gota a gota, 6 g de morfolinoetanol. La mezcla se agita durante una hora a la temperatura ambiente y después se recoge en 100 ml de agua que contiene un 5 % de ácido clorhídrico. Se separa la fase acuosa, se alcaliniza a 0°C con una solución de sosa al 5 % y se extraen los productos orgánicos con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua y se secan sobre carbonato sódico. Después de evaporar el éter, se obtienen 7 g del éster morfolinoetílico del ácido [5-(2-isopropil)indanil]acético. Por adición de éter clorhídrico y recristalización en acetona, se obtienen 7 g de hidrocioruro en forma de cristales blancos, p.f. 153-156°C.

15

20

EJEMPLO 21Cloruro del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acéticoFórmula IX $R_1 = X = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$ $R_3 = \text{CH}_3$

25

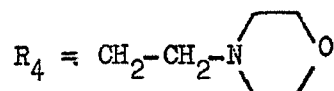
Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 19, se prepara el cloruro del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)inda-

1 nil] acético a partir de 10 g de ácido.

EJEMPLO 22

Ester morfolinoetílico del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)-
indanil]acético

5 Fórmula I $R_1 = X = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$ $R_3 = \text{CH}_3$



10 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 20, pero
utilizando el cloruro del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)in-
danil]acético preparado a partir de 10 g de ácido, se obtie-
nen 7 g de éster morfolinoetílico del ácido 2-metil-[5-(2-
isopropil)indanil]acético. Después de añadir 2,55 g de áci-
do oxálico en acetona y recristalizar en acetona, se obtie-
nen 7,3 g de oxalato en forma de cristales blancos, p.f.
15 135-140°C.

EJEMPLO 23

[5-(2-ciclohexil)indanil]glioxilato de etilo

Fórmula V $R_1 = X = H$ $R_2 = \text{ciclohexilo}$

20 Una solución de 110,3 g de 2-ciclohexil-indano y
86 g de cloruro de etiloxalilo en 400 ml de cloruro de me-
tileno se agrega a lo largo de una hora a una suspensión
agitada de 128 g de cloruro de aluminio en 400 ml de cloru-
ro de metileno, con enfriamiento, de tal manera que la tem-
peratura de la mezcla de reacción permenezca por debajo de
25 5°C. A continuación la mezcla se agita durante 2 horas a

1 la temperatura del laboratorio y después se vierte sobre
2 kg de hielo y se acidula a pH 3 con ácido clorhídrico.
Se separa la fase de cloruro de metileno y las aguas ma-
5 ses de cloruro de metileno, se lavan con agua saturada de
cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico.

Después de evaporar el disolvente, se obtienen 156,3
g de [5-(2-ciclohexil)indanil]glioxilato de etilo que se uti-
liza crudo para las siguientes operaciones.

10

EJEMPLO 24

Acido [5-(2-ciclohexil)indanil]glioxílico

Fórmula VI $R_1 = X = H$ $R_2 = \text{ciclohexilo}$

Una solución de 156,3 g de [5-(2-ciclohexil)indanil]
glioxilato de etilo en 700 ml de etanol se trata con una
15 solución de 30 g de sosa en 700 ml de agua y se lleva a re-
flujo durante 2 horas. La mezcla se enfría a continuación,
se diluye con 350 ml de agua y se acidula a 0°C con ácido
clorhídrico al 10 %. Se extrae la mezcla con éter que se la-
va con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Así
20 se obtienen, después de lavar con una mezcla de pentano-éter
de petróleo, 136 g de ácido [5-(2-ciclohexil)indanil]glioxí-
lico en forma de cristales de color amarillo pálido, p.f.
117-121°C.

25

1

EJEMPLO 25

Acido [5-(2-ciclohexil)indanil]acético

Fórmula I $R_1 = R_3 = X = H$ $R_2 = \text{ciclohexilo}$

Una mezcla de 40 g de ácido [5-(2-ciclohexil)indanil]glioxílico y 100 ml de hidrato de hidrazina se lleva a reflujo durante 45 minutos. Se enfría la mezcla a 70°C y se agregan poco a poco 50 g de potasa en pastillas. Una vez terminada la adición, la mezcla se lleva durante hora y media a reflujo y después se evapora a vacío el exceso de hidrato de hidrazina, se enfría a continuación la solución, se diluye con agua destilada y los productos neutros se extraen con cloroformo.

Las aguas madres se acidulan a 0° con ácido clorhídrico al 10 % y el ácido se extrae con éter que se lava con agua, se seca y se evapora. Después de recristalizar en una mezcla de ciclohexano-hexano 50/50, se obtienen 29 g de ácido [5-(2-ciclohexil)indanil]acético en forma de cristales blancos, p.f. 126-132°C.

EJEMPLO 26

[5-(2-Metil)indanil]glioxilato de etilo

Fórmula V $R_1 = X = H$ $R_2 = \text{metilo}$

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 23, pero utilizando 66 g de 2-metil-indano y 78,5 g de cloruro de etiloxalilo, se obtienen 110 g de [5-(2-metil)indanil]glioxilato de etilo en forma de un aceite que se utiliza crudo

1 para las siguientes operaciones.

EJEMPLO 27

Acido [5-(2-metil)indanil]glioxílico

Fórmula VI $R_1 = X = H$ $R_2 = CH_3$

5 Siguiendo el método peratorio del Ejemplo 24, pero a partir de 110 g de [5-(2-metil)indanil]glioxilato de etilo, se obtienen 98 g de ácido [5-(2-metil)indanil]glioxílico que se utiliza crudo para las siguientes operaciones.

EJEMPLO 28

Acido [5-(2-metil)indanil]acético

Fórmula I $R_1 = R_3 = X = H$ $R_2 = CH_3$

10 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 25, pero a partir de 40 g de ácido [5-(2-metil)indanil]glioxílico, se obtienen, después de recristalizar en pentano, 26 g de
15 ácido [5-(2-metil)indanil]acético en forma de cristales blancos, p.f. 57-58°C.

EJEMPLO 29

[5-(2,2-Dimetil)indanil]glioxilato de etilo

Fórmula V $X = H$ $R_1 = R_2 = CH_3$

20 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 23, pero utilizando 68 g de 2,2-dimetil-indano y 73,5 g de cloruro de etiloxalilo, se obtienen 110 g de [5-(2,2-dimetil)indanil]glioxilato de etilo en forma de un aceite que se utiliza cru
25 do para las siguientes operaciones.

1

EJEMPLO 30Acido [5-(2,2-dimetil)indanil]glioxílicoFórmula VI X = H R₁ = R₂ = CH₃

5

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 24, pero a partir de 110 g de [5-(2,2-dimetil)indanil]glioxilato de etilo, se obtienen 92 g de ácido [5-(2,2-dimetil)indanil]glioxílico que se utiliza crudo para las siguientes operaciones.

EJEMPLO 31

10

Acido [5-(2,2-dimetil)indanil]acéticoFórmula I R₃ = X = H R₁ = R₂ = CH₃

15

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 25, pero a partir de 35 g de ácido [5-(2,2-dimetil)indanil]glioxílico, se obtienen, después de recrystalizar en pentano, 24,7 g de ácido [5-(2,2-dimetil)indanil]acético en forma de cristales blancos, p.f. < 40°C.

EJEMPLO 32Acido 2-hidroxi-2-metil-[5-(2-ciclohexil)indanil]acético

20

Fórmula VII R₁ = X = H R₂ = ciclohexilo R₃ = CH₃

25

El reactivo de Grignard, preparado a partir de 42,3 g de magnesio y 135 ml de yoduro de metilo en 850 ml de éter anhidro, se agrega gota a gota a una solución enfriada con hielo de 100 g de ácido [5-(2-ciclohexil)indanil]glioxílico en 850 ml de éter anhidro. La adición dura una hora. A continuación la mezcla de reacción se agita a la tempera-

1 tura del laboratorio durante 2 horas y después se vierte
sobre 1 kg de hielo y se acidula con ácido clorhídrico al
10 %. Se extrae con acetato de etilo que se lava con agua
y se seca. Después de evaporar el disolvente y lavar los
5 cristales obtenidos con éter de petróleo, se obtienen
80,2 g de ácido 2-hidroxi-2-metil-[5-(2-ciclohexil)indanil]
acético en forma de cristales blancos, p.f. 142-144°C.

EJEMPLO 33

Acido 2-metilen-[5-(2-ciclohexil)indanil]acético

10 Fórmula VIII $R_1 = X = H$ $R_2 = \text{ciclohexilo}$ $R'_3 = H$

Se lleva a reflujo durante 2 horas una solución de
80,2 g de ácido 2-hidroxi-2-metil-[5-(2-ciclohexil)indanil]
acético en 1950 l de dioxano y 106 ml de ácido sulfúrico
concentrado, después se enfría y se vierte en 2 kg de hielo.
15 El precipitado obtenido se lava con agua y se seca. Así se
obtienen 72 g de ácido 2-metilen-[5-(2-ciclohexil)indanil]
acético en forma de cristales beige claro, p.f. 179-182°C.

EJEMPLO 34

Acido 2-metil-[5-(2-ciclohexil)indanil]acético

20 Fórmula I $R_1 = X = H$ $R_2 = \text{ciclohexilo}$ $R_3 = \text{CH}_3$

Se someten a hidrogenación 72 g de ácido 2-metilen-
[5-(2-ciclohexil)indanil]acético en solución en 600 ml de
dioxano, en presencia de 10 g de níquel Raney a 80°C, bajo
50 kg, durante 7 horas. Después de enfriar, filtrar y evapo-
25 rar el filtrado, los cristales obtenidos se recrystalizan

1 en una mezcla 10/90 de tolueno-éter de petróleo, obteniéndose
así 48 g de ácido 2-metil-[5-(2-ciclohexil)indanil]acético
en forma de cristales blancos, p.f. 119-121°C.

EJEMPLO 35

5 Acido 2-hidroxi-2-metil-[5-(2-metil)indanil]acético

Fórmula VII $R_1 = X = H$ $R_2 = R_3 = CH_3$

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 32, pero
a partir de 63 g de ácido [5-(2-metil)indanil]glioxílico,
se obtienen 48 g de ácido 2-hidroxi-2-metil-[5-(2-metil)inda-
10 nil]acético en forma de cristales blancos, p.f. 97-100°C.

EJEMPLO 36

Acido 2-metilen-[5-(2-metil)indanil]acético

Fórmula VIII $R_1 = X = H$ $R_2 = CH_3$ $R'_3 = H$

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 33, pero
15 a partir de 33 g de ácido 2-hidroxi-2-metil-[5-(2-metil)in-
danil]acético, se obtienen 29 g de ácido 2-metilen-[5-(2-me-
til)indanil]acético en forma de cristales beige claro, p.f.
119°C.

EJEMPLO 37

20 Sal sódica del ácido 2-metil-[5-(2-metil)indanil]acético

Fórmula I $R_1 = X = H$ $R_2 = R_3 = CH_3$ $R_4 = Na$

Se someten a hidrogenación 29 g de ácido 2-metilen-[5-
(2-metil)indanil]acético en solución en 200 ml de metanol,
en presencia de 10 g de níquel Raney a 80°C, bajo 50 kg, du-
25 rante 7 horas. Después de enfriar, filtrar y evaporar el fil

1 trado, se obtiene un aceite que no cristaliza. Se tratan
14,6 g de este aceite con una solución de 20 ml de etilato
sódico preparada a partir de 1,65 g de sodio disuelto en
20 ml de etanol. Después de evaporar el disolvente, el re-
5 siduo se recoge en éter y se obtienen 13 g de sal sódica del
ácido 2-metil-[5-(2-metil)indanil]acético en forma de un
polvo blanco soluble en agua, p.f. 127-130°C.

EJEMPLO 38

Acido 2-hidroxi-2-metil-[5-(2,2-dimetil)indanil]acético

10 Fórmula VII X = H R₁ = R₂ = R₃ = CH₃

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 32, pero
a partir de 62 g de ácido [5-(2,2-dimetil)indanil]glioxíli-
co, se obtienen 37,3 g de ácido 2-hidroxi-2-metil-[5-(2,2-
15 dimetil)indanil]acético en forma de cristales blancos, p.f.
99-103°C.

EJEMPLO 39

Acido 2-metilen-[5-(2,2-dimetil)indanil]acético

Fórmula VIII X = H R₁ = R₂ = CH₃ R'₃ = H

20 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 33, pero
a partir de 37,3 g de ácido 2-hidroxi-2-metil-[5-(2,2-dime-
til)indanil]acético, se obtienen 30,7 g de ácido 2-metilen-
[5-(2,2-dimetil)indanil]acético en forma de cristales beige
claro, p.f. 115°C.

25

1

EJEMPLO 40Acido 2-metil-[5-(2,2-dimetil)indanil]acéticoFórmula I X = H R₁ = R₂ = R₃ = CH₃

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 34, pero a
 5 partir de 30,7 g de ácido 2-metilen-[5-(2,2-dimetil)indanil]
 acético, después de recristalizar en pentano se obtienen
 22,5 g de ácido 2-metil-[5-(2,2-dimetil)indanil]acético en
 forma de cristales blancos, p.f. 64-65°C.

EJEMPLO 4110 Acido 2-hidroxi-2-etil[5-(2-isopropil)indanil]acéticoFórmula VII R₁ = H R₂ = isopropilo R₃ = C₂H₅

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 32, pero a
 partir de 64,5 g de ácido [5-(2-isopropil)indanil]glioxíli-
 co (descrito anteriormente) y 207 g de bromuro de etilo, se
 15 obtienen 70,9 g de ácido 2-hidroxi-2-etil[5-(2-isopropil)in-
 danil]acético en forma de cristales blancos, p.f. 113-116°C.

EJEMPLO 42Acido 2-etilen-[5-(2-isopropil)indanil]acéticoFórmula VIII R₁ = H R₂ = isopropilo R'₃ = CH₃

20 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 33, pero
 a partir de 70,9 g de ácido 2-hidroxi-2-etil-[5-(2-isopro-
 pil)indanil]acético, se obtienen 60,7 g de ácido 2-etilen-[5-
 (2-isopropil)indanil]acético en forma de cristales beige cla-
 ro, p.f. 118-123°C.

25

1

EJEMPLO 43

Acido 2-etil-[5-(2-isopropil)indanil]acético

Fórmula I $R_1 = X = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$ $R_3 = C_2H_5$

5 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 34, pero a partir de 60,7 g de ácido 2-etilen-[5-(2-isopropil)indanil]acético, se obtienen, después de recristalización en pentano, 40 g de ácido 2-etil-[5-(2-isopropil)indanil]acético en forma de cristales blancos, p.f. 78-80°C.

EJEMPLO 44

10 [5-(2-Etil)indanil]glioxilato de etilo

Fórmula V $R_1 = X = H$ $R_2 = C_2H_5$

15 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 23, pero utilizando 77 g de 2-etil-indano y 83 g de cloruro de etiloxalilo, se obtienen 116,3 g de [5-(2-etil)indanil]glioxilato de etilo en forma de un aceite que se utiliza crudo para las siguientes operaciones.

EJEMPLO 45

Acido [5-(2-etil)indanil]glioxílico

Fórmula VI $R_1 = X = H$ $R_2 = C_2H_5$

20 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 24, pero utilizando 116,3 g de [5-(2-etil)indanil]glioxilato de etilo, se obtienen 93,6 g de ácido [5-(2-etil)indanil]glioxílico que se utiliza crudo para las siguientes operaciones.

25

1

EJEMPLO 46

Acido 2-hidroxi-2-metil-[5-(2-etil)indanil]acético

Fórmula VII $R_1 = X = H$ $R_2 = C_2H_5$ $R_3 = CH_3$

5 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 32, pero a partir de 93,6 g de ácido [5-(2-etil)indanil]gloxílico, se obtienen 100 g de ácido 2-hidroxi-2-metil-[5-(2-etil)indanil]acético que se utiliza crudo en las siguientes operaciones.

EJEMPLO 47

10 Acido 2-metilen-[5-(2-etil)indanil]acético

Fórmula VIII $R_1 = X = H$ $R_2 = C_2H_5$ $R'_3 = H$

15 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 33, pero a partir de 100 g de ácido 2-hidroxi-2-metil-[5-(2-etil)indanil]acético, se obtienen 77,5 g de ácido 2-metilen-[5-(2-etil)indanil]acético en forma de cristales, p.f. 88-91°C.

EJEMPLO 48

Acido 2-metil-[5-(2-etil)indanil]acético

Fórmula I $R_1 = X = H$ $R_2 = C_2H_5$ $R_3 = CH_3$

20 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 34, pero a partir de 77,5 g de ácido 2-metilen-[5-(2-etil)indanil]acético, se obtiene un residuo de 79 g que se somete a destilación a vacío. Así se aislan 53,6 g de ácido 2-metil-[5-(2-etil)indanil]acético que cristaliza en pentano en forma de cristales blancos, p.f. 44-46°C.

25

1

EJEMPLO 49

Sal de dimetilaminoetanol del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético

Fórmula I $R_1 = X = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$ $R_3 = \text{CH}_3$

5

A 11,6 g de ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético, p.f. 81-83°C (descrito anteriormente), en solución en 50 ml de éter se añaden 4,5 g de dimetilaminoetanol. La solución se concentra a vacío y el residuo se diluye con 50 ml de pentano. Precipitan en frío 9,8 g de sal de dimetilaminoetanol del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético en forma de cristales blancos, p.f. 59-60°C.

10

EJEMPLO 50

Sal de dimetilaminoetanol del ácido 2-etil-[5-(2-isopropil)indanil]acético

15

Fórmula I $R_1 = X = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$ $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 49, pero a partir de 13,5 g de ácido 2-etil-[5-(2-isopropil)indanil]acético y 4,9 g de dimetilaminoetanol, se obtienen 11,2 g de la sal de dimetilaminoetanol del ácido 2-etil-[5-(2-isopropil)indanil]acético en forma de cristales blancos, p.f. 69-71°C.

20

EJEMPLO 51

Cloruro del ácido [5-(2-metil)indanil]acético

Fórmula IX $R_1 = R_3 = X = H$ $R_2 = \text{CH}_3$


25

Una solución de 11 g de ácido [5-(2-metil)indanil]acé-

1 tico y 7,5 ml de cloruro de tionilo en 75 ml de benceno
se lleva a 80°C durante 2 horas. A continuación se evapo-
ra a vacío el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo.
El residuo obtenido se somete a fraccionamiento a vacío
5 que conduce a 8,6 g del cloruro del ácido [5-(2-metil)in-
danil]acético en forma líquida, p.e. 148-151°C/12 mm Hg.

EJEMPLO 52

Hidrocloruro del éster morfolinoetílico del ácido [5-(2-me-
til)indanil]acético

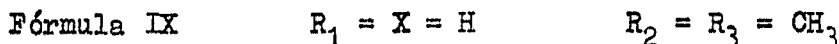
10 Fórmula I $R_1 = R_3 = X = H$ $R_2 = CH_3$ $R_4 = CH_2-CH_2-N$ 

A una solución de 5,4 g de morfolinoetanol en 150 ml
de benceno anhidro conteniendo 7,7 ml de trietilamina se
añade gota a gota una solución de 8,6 g de cloruro del áci-
do [5-(2-metil)indanil]acético en 50 ml de benceno, mante-
15 niendo la mezcla de reacción a 0°C. Una vez terminada la
adición, la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a
la temperatura ambiente y después se deja en reposo duran-
te una noche. Se separa la fase bencénica y las aguas ma-
dres se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se
20 lavan cuidadosamente con agua y después se secan sobre sul-
fato sódico. Después de concentrar a vacío, se añade éter
clorhídrico al residuo recogido en una mezcla de acetona y
éter, obteniéndose 9,4 g de hidrocloruro del éster morfoli-
noetílico del ácido [5-(2-metil)indanil]acético en forma de
25 cristales blancos, p.f. 107-110°C.

1

EJEMPLO 53

Cloruro del ácido 2-metil-[5-(2-metil)indanil]acético



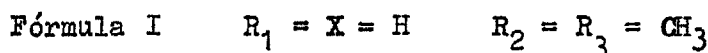
5

Se lleva a 80°C, durante 2 horas, una solución de 11,3 g de ácido 2-metil-[5-(2-metil)indanil]acético y 7 ml de cloruro de tionilo en 100 ml de benceno. A continuación se evaporan a vacío el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo. El aceite obtenido se utiliza crudo para las siguientes operaciones.

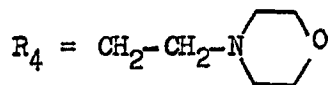
10

EJEMPLO 54

Oxalato del éster morfolinoetílico del ácido 2-metil-[5-(2-metil)indanil]acético



15



20

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 52, pero a partir de 7 g de cloruro del ácido 2-metil-[5-(2-metil)indanil]acético, se obtienen 6,8 g de éster morfolinoetílico del ácido 2-metil-[5-(2-metil)indanil]acético en forma de aceite. Por adición de 2,7 g de ácido oxálico disuelto en etanol, se obtienen, después de recristalizar en isopropanol, 7,1 g de oxalato del éster morfolinoetílico del ácido 2-metil-[5-(2-metil)indanil]acético en forma de cristales blancos, p.f. 140-145°C.

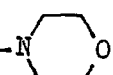
25

1

EJEMPLO 55Cloruro del ácido [5-(2,2-dimetil)indanil]acéticoFórmula IX $R_3 = X = H$ $R_1 = R_2 = CH_3$

5 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 51, pero a partir de 16 g de ácido [5-(2,2-dimetil)indanil]acético, se obtienen, después de destilar a vacío el residuo, 14,7 g de cloruro del ácido [5-(2,2-dimetil)indanil]acético en forma líquida, p.e. 140-145°C/10 mm Hg.

EJEMPLO 5610 Hidrocloruro del éster morfolinoetílico del ácido [5-(2,2-dimetil)indanil]acético

Fórmula I $R_3 = X = H$ $R_1 = R_2 = CH_3$
 $R_4 = CH_2-CH_2-N$ 

15 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 52, pero a partir de 14,7 g de cloruro del ácido [5-(2,2-dimetil)indanil]acético, se obtiene, después de evaporar a vacío los disolventes orgánicos, un residuo que se recoge en una mezcla de acetona y éter y al que se añade éter clorhídrico, lo que conduce a 16 g de hidrocloruro del éster morfolinoetílico del ácido [5-(2,2-dimetil)indanil]acético en forma de
 20 cristales blancos, p.f. 145-150°C.

EJEMPLO 57Cloruro del ácido 2-metil-[5-(2,2-dimetil)indanil]acéticoFórmula IX $X = H$ $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$

25

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 51, pero a

1 partir de 10,2 g de ácido 2-metil-[5-(2,2-dimetil)indanil]
acético, se obtienen 10,5 g de cloruro del ácido 2-metil-
[5-(2,2-dimetil)indanil]acético en forma de un aceite que
se utiliza crudo para las siguientes operaciones.

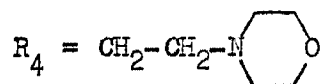
5

EJEMPLO 58

Hidrocloruro del éster morfolinoetílico del ácido 2-metil-
[5-(2,2-dimetil)indanil]acético

Fórmula I X = H R₁ = R₂ = R₃ = CH₃

10



15

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 52, pero a
partir de 10,5 g de cloruro del ácido 2-metil-[5-(2,2-dime-
til)indanil]acético, se obtienen, después de haber recogido
el residuo obtenido en una mezcla de acetona/éter y haber
agregado éter clorhídrico, 12 g del hidrocloruro del éster
morfolinoetílico del ácido 2-metil-[5-(2,2-dimetil)indanil]
acético en forma de cristales blancos, p.f. 140-142°C.

EJEMPLO 59

20

Cloruro del ácido 2-metil-[5-(2-ciclohexil)indanil]acético

Fórmula IX X = R₂ = H R₁ = ciclohexilo R₃ = CH₃

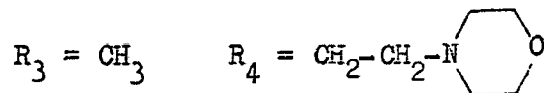
25

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 51, pero a
partir de 10 g del ácido 2-metil-[5-(2-ciclohexil)indanil]
acético, se obtienen 10,2 g de cloruro del ácido 2-metil-[5-
(2-ciclohexil)indanil]acético en forma de un aceite que se
utiliza crudo en las siguientes operaciones.

1

EJEMPLO 60Hidrocioruro del éster morfolinoetílico del ácido 2-metil-
[5-(2-ciclohexil)indanil]acéticoFórmula I X = R₂ = H R₁ = ciclohexilo

5



10 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 52, pero a partir de 10,2 g de cloruro del ácido 2-metil-[5-(2-ciclohexil)indanil]acético, se obtienen, después de haber diluído el residuo obtenido con una mezcla de acetona/éter y haber agregado éter clorhídrico, 8,9 g de hidrocioruro del éster morfolinoetílico del ácido 2-metil-[5-(2-ciclohexil)indanil]acético en forma de cristales blancos, p.f. 154-156°C.

EJEMPLO 61

15

Cloruro del ácido 2-metil-[5-(2-etil)indanil]acéticoFórmula IX R₂ = X = H R₁ = C₂H₅ R₃ = CH₃

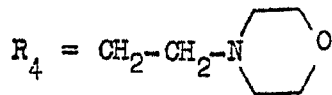
20

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 51, pero a partir de 19,2 g de ácido 2-metil-[5-(2-etil)indanil]acético, se obtienen, después de destilar el residuo a vacío, 18,5 g de cloruro del ácido 2-metil-[5-(2-etil)indanil]acético, p.e. 170-175°C/10 mm Hg.

EJEMPLO 62Oxalato del éster morfolinoetílico del ácido 2-metil-[5-(2-etil)indanil]acético

25

1 Fórmula I $R_2 = X = H$ $R_1 = C_2H_5$ $R_3 = CH_3$



5 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 52, pero a partir de 16,5 g de cloruro del ácido 2-metil-[5-(2-
etil)indanil]acético, se obtienen 15 g de éster morfolino-
noetílico del ácido 2-metil-[5-(2-etil)indanil]acético en
forma de aceite. Por adición de 5,5 g de ácido oxálico di-
suelto en etanol, se obtienen, después de recrystalizar en
10 etanol, 15,5 g de oxalato del éster morfolinoetílico del
ácido 2-metil-[5-(2-etil)indanil]acético en forma de cris-
tales blancos, p.f. 143-145°C.

EJEMPLO 63

Cloruro del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético

15 Fórmula IX $R_2 = X = H$ $R_1 = \text{isopropilo}$ $R_3 = CH_3$

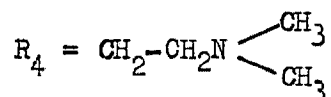
Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 51, pero uti-
lizando 31,7 g de ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acé-
tico, p.f. 81-83°C, descrito anteriormente, se obtienen, des-
pués de destilar el residuo a vacío, 30,1 g de cloruro del
20 ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético, p.e. 150°C/
1 mm Hg.

EJEMPLO 64

Hidrocioruro del éster dimetilaminoetílico del ácido 2-metil-
[5-(2-isopropil)indanil]acético

25

1 Fórmula I $R_2 = X = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$ $R_3 = \text{CH}_3$

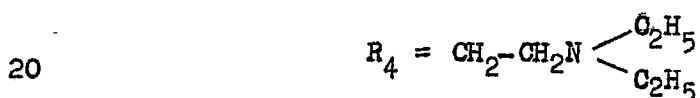


5 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 52, pero
utilizando 10 g de cloruro del ácido 2-metil-[5-(2-isopro-
pil)indanil]acético y 3,6 de dimetilaminoetanol, se obtie-
nen, después de evaporar a vacío los disolventes orgánicos,
un residuo que se recoge en una mezcla de acetona/éter y
10 al que se agrega éter clorhídrico dando, después de recrís-
talizar en acetona los cristales obtenidos, 11,4 g de hidro-
cloruro del éster dimetilaminoetílico del ácido 2-metil-[5-
(2-isopropil)indanil]acético en forma de cristales blancos,
p.f. 123-124°C.

15 EJEMPLO 65

Oxalato del éster dietilaminoetílico del ácido 2-metil-[5-(2-
isopropil)indanil]acético

Fórmula I $R_2 = X = H$ $R_1 = \text{isopropilo}$ $R_3 = \text{CH}_3$



25 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 52, pero
utilizando 10 g de cloruro del ácido 2-metil-[5-(2-isopro-
pil)indanil]acético y 4,1 g de dietilaminoetanol, se obtie-
nen, después de evaporar a vacío los disolventes orgánicos,
10 g de éster dietilaminoetílico del ácido 2-metil-[5-(2-

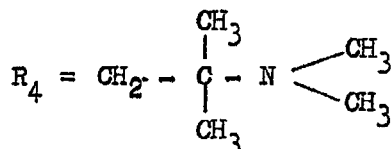
1 isopropil)indanil]acético que, por adición de 3,8 g de ácido oxálico en solución en etanol, conduce, después de recristalizar en isopropanol, a 11 g de oxalato del éster dietilaminoético del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]
 5 acético en forma de cristales blancos, p.f. 135-137°C.

EJEMPLO 66

Maleato del éster dimetilamino-α-dimetiletílico del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético

Fórmula I $R_2 = X = H$ $R_1 = \text{isopropilo}$ $R_3 = \text{CH}_3$

10



15 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 52, pero utilizando 10 g de cloruro del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético y 4,1 g de dimetilamino-α-dimetiletanol, se obtienen 11 g del éster dimetilamino-α-dimetiletílico del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético que, por adición de 3,8 g de ácido maleico en solución en acetona, conduce a 11,2 g de maleato del éster dimetilamino-α-dimetiletílico del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético en forma de cristales blancos, p.f. 92-95°C.

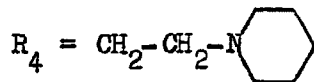
20

EJEMPLO 67

Oxalato del éster piperidinoético del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético

25

1 Fórmula I $R_2 = X = H$ $R_1 = \text{isopropilo}$ $R_3 = \text{CH}_3$



5 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 52, pero
utilizando 14 g de cloruro del ácido 2-metil-[5-(2-isopro-
pil)indanil]acético y 7,2 g de piperidinoetanol, se obtie-
nen 15 g de éster que, por adición de 5,5 g de ácido oxáli-
co en solución en etanol, conducen después de recristalizar
en etanol a 14 g de oxalato del éster piperidinoetílico del
10 ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético en forma de
cristales blancos, p.f. 139-141°C.

EJEMPLO 68

Sal sódica del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético

Fórmula I $R_2 = X = H$ $R_1 = \text{isopropilo}$ $R_3 = \text{CH}_3$ $R_4 = \text{Na}$

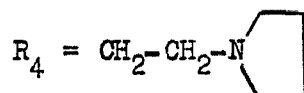
15 Se tratan 25,5 g del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)in-
danil]acético con una solución de metilato sódico, prepara-
do a partir de 2,5 g de sodio disuelto en 40 ml de metanol.
Después de evaporar el disolvente, el residuo se recoge en
éter y se obtienen 23 g de sal sódica del ácido 2-metil-[5-
20 (2-isopropil)indanil]acético en forma de polvo blanco solu-
ble en agua.

EJEMPLO 69

Maleato del éster pirrolidinoetílico del ácido 2-metil-[5-
(2-isopropil)indanil]acético

25

1 Fórmula I $R_2 = X = H$ $R_1 = \text{isopropilo}$ $R_3 = CH_3$



5 Se lleva a reflujo durante 7 horas una solución de
11 g de la sal sódica del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)in-
dani]acético y 6,9 g de β -cloroetilpirrolidina en 100 ml
de xileno. Después de enfriar la mezcla de reacción, la fa-
se orgánica se lava con agua y se seca sobre carbonato só-
10 dico. Después de evaporar el disolvente, se obtiene un resi-
duo de 14,3 g al que se añade una solución de 5 g de ácido
maleico en acetona. Así se obtienen 17,4 g de maleato del
éster pirrolidinoetílico del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)
indani]acético en forma de cristales blancos, p.f. 114-
15 116°C.

EJEMPLO 70

2-Metil- β -[5-(2-isopropil)indani]etanol

Fórmula I $R_1 = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$ $R_3 = CH_3$

20 Una solución de 10 g de ácido 2-metil-[5-(2-isopro-
pil)indani]acético en 50 ml de éter anhidro se agrega gota
a gota a una suspensión de 3,3 g de hidruro doble de litio
y aluminio en 50 ml de éter anhidro. Una vez terminada la
adición, la mezcla de reacción se lleva a reflujo durante
3 horas.

25 Después de enfriar, se añade a 0°C, gota a gota, una
solución acuosa saturada de sulfato sódico para destruir el

1 exceso de hidruro. Cuando el hidruro ya no reacciona, se
agrega sulfato sódico a la mezcla de reacción y se filtra.
El precipitado se lava cuidadosamente con éter, se reúnen
los filtrados y se evapora el éter. Así se obtienen 9,5 g
5 de 2-metil- β -[5-(2-isopropil)indanil]etanol en forma de
cristales blancos, p.f. 45°C.

EJEMPLO 71

2-Metil- β -[5-(2-etil)indanil]etanol

Fórmula I $R_1 = H$ $R_2 = C_2H_5$ $R_3 = CH_3$

10 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 70; pero
utilizando 12,8 g de ácido 2-metil-[5-(2-etil)indanil]acé-
tico, se recuperan, después de destilar a vacío el residuo
obtenido, 10 g de 2-metil- β -[5-(2-etil)indanil]etanol en
forma de aceite incoloro, p.e. 130-132°C/1 mm Hg.

15

EJEMPLO 72

β -[5-(2-Metil)indanil]etanol

Fórmula I $R_1 = H$ $R_2 = CH_3$ $R_3 = H$

20 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 70; pero
utilizando 3,5 g de ácido [5-(2-metil)indanil]acético, se
recuperan, después de destilar a vacío el residuo obtenido,
2,6 g β -[5-(2-metil)indanil]etanol en forma de aceite inco-
loro, p.e. 115°C/0,5 mm Hg.

EJEMPLO 73

β -[5-(2-isopropil)indanil]etanol

25

Fórmula I $R_1 = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$ $R_3 = H$

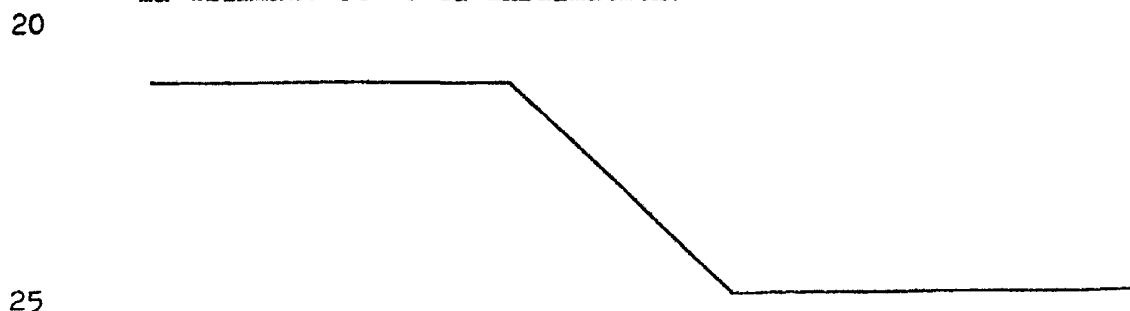
1 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 70, pero
utilizando 25 g de ácido [5-(2-isopropil)indanil]acético,
se obtienen, después de recristalizar en pentano, 20,5 g
de β -[5-(2-isopropil)indanil]etanol en forma de cristales
5 blancos, p.f. 41-42°C.

Las propiedades farmacológicas de los productos de
la invención son ilustradas por los ensayos siguientes.

Actividad anti-inflamatoria

10 Unos lotes de 12 ratas macho SPF, variedad OFA, pe-
sando 120-130 g, reciben por vía oral los productos a ensa-
yar 2,5 horas (1/2 dosis cada vez) antes de la inyección
subcutánea plantar de 0,05 ml de una solución de carrage-
nina al 1 %. Se mide el volumen de la pata posterior que ha
15 recibido el agente flogógeno a intervalos regulares. La do-
sis eficaz 50 se calcula en la cima del fenómeno en los tes-
tigos.

Los resultados se encuentran en las Tablas I a IV da-
das a continuación, en las que se ha indicado en porcentaje
20 la disminución de la inflamación.



1

TABLA I

mg/kg								
	V.O.	Ej. 3	Ej. 6	Ej.9	Ej.15	Ej.18	Ej.20	Ej.22
8	-	-	-	-	-	29	-	-
16	-	-	-	-	-	43	-	47
32	-	-	10	-	-	61	17	68
64	15	24	19	16	73	23	80	
128	42	36	47	39	75	52	-	
256	88	56	80	44	-	62	-	
DE ₅₀ mg/kg								
V.O.	130	200	120	> 256	22	150	17	

DE₅₀ = dosis eficaz 50

V.O. = vía oral

TABLA II

mg/kg											
	V.O.	Ej. 25	Ej. 28	Ej. 31	Ej. 34	Ej. 37	Ej. 40	Ej. 43	Ej. 48	Ej. 49	Ej. 50
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20	-
16	-	15	23	11	11	4	13	31	44	16	
32	4	23	29	5	20	20	24	54	48	24	
64	8	49	37	16	27	37	30	61	63	25	
128	13	71	47	17	41	61	38	66	67	38	
256	13	80	51	31	68	94	43	77	82	37	
512	32	-	-	34	72	-	-	-	-	-	
DE ₅₀ mg/kg											
V.O.	>512	70	200	>512	160	73	>256	36	30	>256	

DE₅₀ = dosis eficaz 50

V.O. = vía oral

1

TABLA III

mg/kg	Ej.	Ej.	Ej.	Ej.	Ej.	Ej.	Ej.	Ej.	Ej.	Ej.	Ej.	
	52	54	56	58	60	62	64	65	66	67	69	
4	-	-	-	-	-	-	29	37	12	10	19	
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
16	-	17	-	7	26	38	54	31	35	32	21	
32	17	7	9	21	28	47	-	-	-	-	-	
64	25	12	30	36	7	54	61	66	45	55	59	
128	52	11	50	50	12	68	64	72	72	47	55	
256	68	34	55	57	10	70	76	79	65	52	-	
512	-	52	90	73	-	-	-	-	-	-	-	
DE ₅₀ mg/kg												
V.O.	130	480	140	142	>256	40	22	24	55	-	65	

10

DE₅₀ mg/kg

V.O. = 130 480 140 142 >256 40 22 24 55 - 65

DE₅₀ = dosis eficaz 50

V.O. = vía oral

15

TABLA IV

mg/kg V.O.	Ej. 70	Ej. 71	Ej. 72	Ej. 73
8	0	-	-	-
16	13	46	43	0
32	34	42	42	1
64	52	51	56	21
128	58	60	76	41
256	63	61	89	30
DE ₅₀ mg/kg V.O.	85	50	35	>256

25

V.O. = vía oral

DE₅₀ = dosis eficaz 50

1 Actividad anti-álgica

Unos lotes de 6 ratones machos (SPF₁, variedad OF₁), pesando 19-20 g, reciben los productos ensayados por vía oral.

5 Una hora después se inyectan por vía intraperitoneal a cada ratón 0,3 ml de una solución al 0,02 % de fenilbenzoquinona y, desde el quinto al décimo minuto después de este último tratamiento, se cuenta el número de reacciones dolorosas (torsiones abdominales).

10 Las Tablas V a VIII dadas a continuación contienen el porcentaje de inhibición de estas reacciones.

TABLA V

	<u>mg/kg</u> <u>V.O.</u>	<u>Ej.3</u>	<u>Ej.6</u>	<u>Ej.9</u>	<u>Ej.12</u>	<u>Ej.15</u>	<u>Ej.18</u>	<u>Ej.20</u>	<u>Ej.22</u>
15	8	-	-	-	-	-	17	-	-
	16	25	33	6	-	28	61	-	-
	32	28	51	33	-	41	96	10	28
	64	67	66	70	32	59	-	67	26
	128	89	66	99	-	78	-	73	79
20	256	94	94	-	58	72	-	90	97
	<u>DE₅₀ mg/</u> <u>kg V.O.43</u>		33	40	≈150	40	14	70	78

DE₅₀ = dosis eficaz 50

V.O. = vía oral.

25

1

TABLA VI

mg/kg V.O.	Ej. 25	Ej. 28	Ej. 31	Ej. 34	Ej. 37	Ej. 40	Ej. 43	Ej. 48	Ej. 49	Ej. 50
2	-	-	-	-	-	-	-	18	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	27	5	-
5	8	-	-	-	14	13	-	58	31	-
16	-	-	15	-	18	30	-	75	54	-
32	15	9	30	20	68	77	-	95	82	26
64	29	20	71	35	91	96	28	-	96	-
10	128	58	46	83	52	-	-	70	-	27
256	59	67	-	62	-	-	83	-	-	74
512	83	75	-	93	-	-	100	-	-	100
DE ₅₀ mg/kg	140	175	46	110	23	19	100	6,5	14	175

DE₅₀ = dosis eficaz 50

V.O. = vía oral

TABLA VII

mg/kg V.O.	Ej. 52	Ej. 54	Ej. 56	Ej. 58	Ej. 60	Ej. 62	Ej. 64	Ej. 65	Ej. 66	Ej. 67	Ej. 69
4	-	-	-	-	-	-	-	21	-	-	-
8	-	-	1	0	-	17	7	20	-	-	6
20	16	-	13	20	24	-	52	42	40	8	11
32	-	19	36	32	19	69	69	66	43	32	79
64	2	73	82	53	50	94	94	86	57	73	99
128	51	86	45	97	64	-	99	-	86	99	-
256	71	98	45	-	-	-	-	-	96	-	-
25	512	81	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DE ₅₀ mg/kg	200	45	>256	35	80	18	23	20	50	37	18

DE₅₀ = dosis eficaz 50

V.O. = vía oral.

1

TABLA VIII

	<u>mg/kg V.O.</u>	<u>Ej. 70</u>	<u>Ej. 71</u>	<u>Ej. 72</u>	<u>Ej. 73</u>
	2	6	-	-	-
	4	25	-	-	-
5	8	42	-	-	-
	16	68	-	-	0
	32	90	12	10	40
	64	-	22	27	55
	128	-	60	69	62
10	256	-	94	95	81
	DE ₅₀ mg/kg V.O.	9	95	87	60

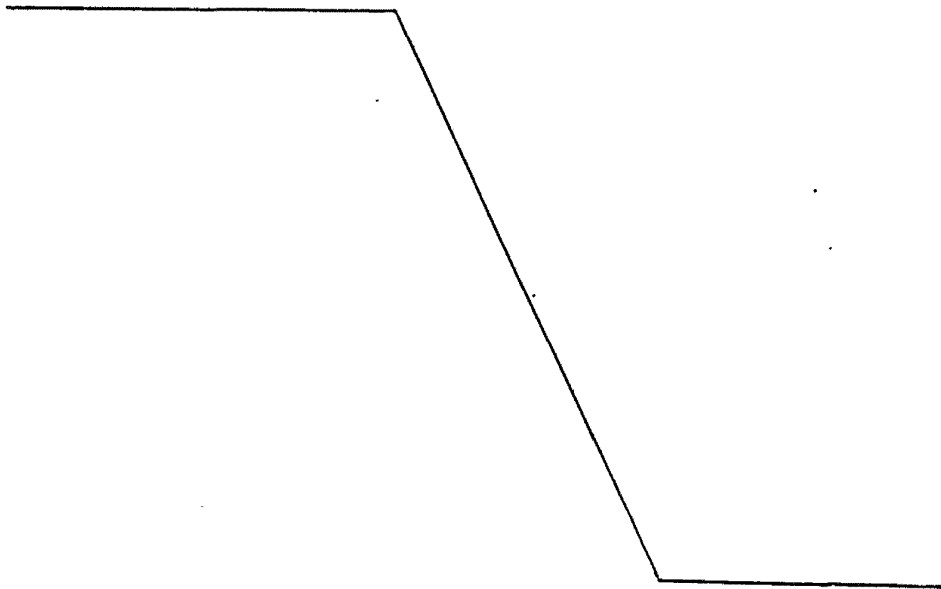
 DE₅₀ = dosis eficaz 50

V.O. = vía oral

15

20

25

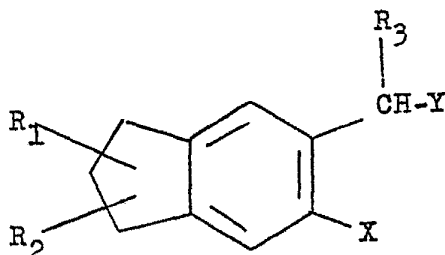


1 En resumen: La patente de invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de derivados
del indano de fórmula:

5



10 donde

(I)

X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
R₁ y R₂, iguales o diferentes, representan cada uno de
ellos un grupo alquilo inferior C₁-C₅ o un grupo cicloal-
quilo C₃-C₇, pudiendo ser por lo menos uno de los radi-
cales R₁ y R₂ un átomo de hidrógeno;

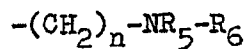
15

R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo in-
ferior C₁-C₅;

Y representa el radical -CH₂OH o el radical -COOR₄, donde

20

R₄ representa un átomo de hidrógeno, el grupo M l/v don-
de M es un metal y v su valencia o el grupo:



donde n es un número entero que tiene un valor de 1 a 5;

R₅ y R₆, iguales o diferentes, representan cada uno de
ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior

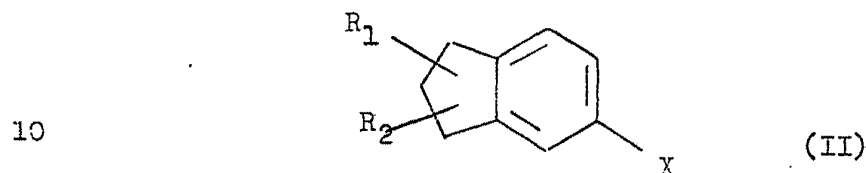
25

C₁-C₅, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un grupo arilo o un

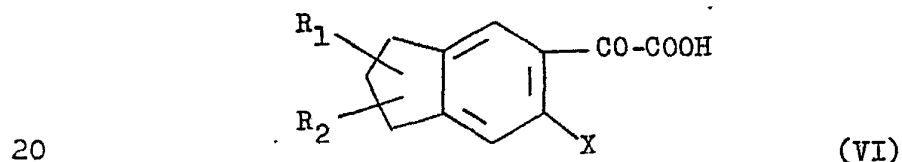
1 grupo aralquilo; R_5 y R_6 considerados unidos pueden formar con el átomo de nitrógeno al que están ligados un
g grupo N-heterocíclico de 5 a 7 eslabones, susceptible de contener un segundo heteroátomo y de estar sustituido;

5 cuyo procedimiento se caracteriza por efectuar las operaciones siguientes:

a) se hace reaccionar un indano de fórmula:



donde R_1 , R_2 y X tienen el significado dado anteriormente, con un haluro de etilo xalilo de fórmula $ZCOOC_2H_5$ en la que Z es un átomo de halógeno opcionalmente en presencia de
15 un catalizador y se transforma por hidrólisis alcalina o ácida el ceto-éster así obtenido en ceto-ácido de fórmula:



se somete el producto de fórmula (VI):

b) ya sea a una reducción de Wolff-Kishner para obtener los productos de fórmula (I) en la que $Y = COOR_4$ y R_3 y R_4 son átomos de hidrógeno,

25 c) Convertir el grupo $Y = COOH$ obtenido en la etapa an-

1 terior en otros grupos y comprendidos dentro de la defini-
ción dada anteriormente.

2. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la etapa a) comprende la acción de cloruro de etiloxalilo sobre un producto de partida de fórmula (II) en presencia de $AlCl_3$, en un disolvente.

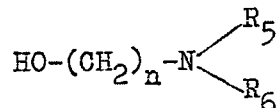
3. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la etapa b) comprende el tratamiento de la cetona de fórmula (VI) con hidrazina en una solución de sosa o potasa.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, caracterizado porque el disolvente es el cloruro de etileno.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la conversión del grupo Y consiste en la reducción con un agente reductor, tal como hidruro doble de litio y aluminio en un disolvente orgánico del ácido o del ester alquilico de dicho ácido y en el que el radical alquilo presenta de 1 a 4 átomos de carbono, seleccionado entre éter y tetrahidrofurano, para obtener el alcohol de fórmula (I) en que $Y = -CH_2OH$.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, de preparación de los productos de fórmula (I) en la que $Y = COOR_4$ y R_4 es $-(CH_2)_n-N$ $\begin{matrix} /R_5 \\ \backslash R_6 \end{matrix}$, caracterizado por transformar en su haluro un ácido de fórmula (I), obtenido por un procedimiento

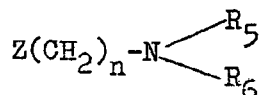
1 de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 y porque se ha-
ce reaccionar dicho haluro con un aminoalcohol de fórmula:



donde n, R₅ y R₆ tienen el significado dado anteriormente.

5 7. Un procedimiento según la reivindicación 1, de pre-
paración de los productos de fórmula (I) en la que Y es -COOR₄
y R₄ es

10 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_5 \\ \diagdown \text{R}_6 \end{array}$, caracterizado por salificar un ácido de
fórmula (I), y por hacer reaccionar la sal obtenida con un
haluro de fórmula:



15 donde Z es un átomo de halógeno y n, R₅ y R₆ tienen el sig-
nificado dado anteriormente.

8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha
de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDI-
MIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DEL INDANO.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de cincuenta y dos pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 5 febrero 1.975
BERNARDO UNGRIA
p.p.

25