

3. 3076

Patente de invención

Case 4 - 9284/4

434726

Int. Cl.º: C07C/A61K

Memoria Descriptiva

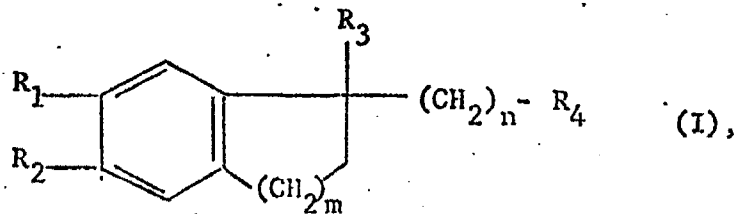
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS

HIDROAROMATICOS

Solicitante: CIBA-GEIGY, A.G., entidad suiza, residente en Basilea
(Suiza)

El objeto de la presente invención son nuevos
compuestos hidroaromáticos de fórmula general I



donde uno de los dos restos R_1 y R_2 significa el resto acilo de un ácido carboxílico de carácter aromático y el otro significa hidrógeno o hidroxilo, en caso dado esterificado o ete-
rizado, R_3 significa hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo, R_4
5 significa carboxilo, en caso dado esterificado o amidado, m representa 1 ó 2 y n es 0 ó 1, en forma libre o en forma de sus sales, a procedimientos para la obtención de estos com-
puestos, a los preparados farmacéuticos que los contengan, así como al empleo de los mismos.

10 El resto acilo de un ácido carboxílico de carácter aromático R_1 ó R_2 es, por ejemplo, un resto de fórmula $R-CO-$, donde R significa un resto de carácter aromático enlazado a través de un átomo de carbono y, entre uno de estos, un resto aromático conteniendo en caso dado uno o más de un
15 heteroátomo, en caso dado sustituido. Un resto aromático, conteniendo en caso dado uno o más de un heteroátomo, es, por ejemplo, un resto arilo o bien heteroarilo bicíclico, preferentemente, sin embargo, monocíclico, con 5 ó 6 miembros de anillo, conteniendo un resto heteroarilo preferentemente un
20 heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno ó azufre. Como sustituyentes de R son de mencionar especialmente alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi o etoxi, halógeno, tal como cloro, bromo o fluor y/o trifluormetilo.

Así, como resto acilo de carácter aromático pre-
25 ferente entræn consideración tenoilo, piridoilo o especialmente benzoilo, en caso dado sustituido una o varias veces, ante todo una vez por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, halógeno, por ejemplo, cloro, bromo ó fluor, ó trifluormetilo, preferentemente sin
30 embargo sin sustituir.

Alquilo es, por ejemplo, alquilo inferior de cadena recta o ramificada, así como enlazado en posición arbitraria con 1 - 7, especialmente 1 - 4 átomos de carbono, tal como heptilo, hexilo, pentilo de cadena recta o ramificada, así como enlazado en posición arbitraria, así como especialmente n-, sec.-, iso- ó terc.butilo, isopropilo, propilo, etilo y metilo.

Hidroxi esterificado es, por ejemplo, un grupo hidroxilo esterificado con un ácido carboxílico, preferentemente con un ácido alcano inferior-carboxílico con hasta 7, especialmente 2 - 4 átomos de carbono. Como ejemplos de hidroxilo esterificado R_1 ó R_2 sean mencionados caproiloxi, valeriloxi, isovaleriloxi así como, especialmente, butiriloxi, propioniloxi y acetoxi.

Hidroxi esterizado es, por ejemplo, alcoxi inferior con 1 - 7, especialmente 1 - 4 átomos de carbono, tal como heptiloxi, hexiloxi, pentiloxi de cadena recta o ramificada, así como n-, sec.- iso- ó terc.butoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi.

Hidroxialquilo es, por ejemplo, hidroxialquilo inferior, preferentemente monohidroxialquilo inferior con 1 - 7, especialmente con 1 - 4 átomos de carbono, encontrándose el grupo hidroxilo preferentemente en la posición α . Como ejemplos para hidroxialquilo R_3 sea mencionado, ante todo, hidroximetilo.

Carboxilo esterificado es, por ejemplo, un carboxilo esterificado con un alcohol de carácter alifático, en caso dado sustituido, en caso dado interrumpido por uno o varios heteroátomos, entendiéndose bajo un alcohol de carácter alifático un alcohol cuyo átomo de carbono enlazado con el

grupo hidroxil formador del éster no es parte de un sistema aromático. Un alcohol de carácter alifático en caso dado sustituido, en caso dado interrumpido por uno o varios heteroátomos es, por ejemplo, un alcohol en caso dado sustituido por un resto arilo o heteroarilo, que también puede estar sustituido por alcoxi inferior, halógeno y/o trifluormetilo, ó sustituido por alcoxi inferior ó hidroxil.

Alcoxi inferior-alcanoles son, por ejemplo, alcoxi inferior-alcanoles inferiores que en la parte alquilo inferior contienen 1 - 7, especialmente 1 - 4, y en la parte alquilenol inferior 2 - 4, especialmente 2 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados etoxietanol y metoxietanol.

Aralcanoles, en caso dado sustituidos en la parte arilo son, por ejemplo, α - ó β -fenil-alcanoles inferiores, en caso dado sustituidos en la parte fenilo por alquilo inferior y/o alcoxi inferior, en cada caso con 1 - 4 átomos de carbono, tal como metilo, metoxil ó etoxil, halógeno, tal como fluor, cloro o bromo, y/o trifluormetilo, con 1 - 4, especialmente 1 - 3 átomos de carbono en la parte alquilenol inferior. Como ejemplos sean mencionados los 2-fenilpropanoles, 1- ó 2-feniletanoles, en caso dado sustituidos como indicado, tal como alcohol fenilico y alcoholes bencílicos.

Heteroarilalcanoles, en caso dado sustituidos en la parte heteroarilo son, por ejemplo, piridilalcanoles inferiores, en la parte piridilo en caso dado sustituidos por alquilo inferior o alcoxi inferior con 1 - 4 átomos de carbono, tal como metilo o metoxil, preferentemente sin embargo sin sustituir, con 1 - 4 átomos de carbono, preferentemente con un átomo de carbono en la parte alquilo inferior. Como ejemplos sean mencionados (2-piridil)metanol, (4-piridil)metanol.

y (2-piridil)etanol.

5 Hidroxialcanoles son, por ejemplo, hidroxialcanoles inferiores que contienen uno o varios, preferentemente 1 - 3 grupos hidroxil y en la parte alquilo inferior 2 - 4, especialmente 2 ó 3 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados propilenglicol, etilenglicol y glicerina.

10 Alcanoles insustituídos son, por ejemplo, alcanoles inferiores de cadena recta o ramificada, con 1 - 7, especialmente 1 - 4 átomos de carbono, tal como uno de los heptanoles, hexanoles, pentanoles o butanoles isómeros, isopropanol, propanol, etanol ó metanol.

El carboxilo amidado contiene como grupo amino un grupo amino primario, secundario o terciario.

15 Grupos amino secundarios son, por ejemplo, los grupos amino sustituidos por el grupo hidroxil ó amino o por alquilo inferior, en caso dado sustituido. Los grupos alquilo inferior-amino sustituidos son, preferentemente, el grupo alquilo inferior-amino sustituido por alcoxi inferior ó mono- ó dialquilo inferior-amino, en la parte alquilo con 1 - 4, especialmente 1 ó 2, y en la parte alquilo con 2 - 4, especialmente 2 átomos de carbono. Alquilo inferior-amino insustituido puede ser de cadena recta o ramificado y contiene, por ejemplo, 1 - 7, especialmente 1 - 4 átomos de carbono. Como grupos amino secundarios sean mencionados, por ejemplo, 25 hidroxilamino, hidrazino, dimetilaminoetilamino, dietilaminoetilamino, etoxietilamino, butilamino, isopropilamino, propilamino, etilamino y metilamino.

30 Grupos amino terciarios son, por ejemplo, los grupos amino sustituidos por dos restos alquilo inferior iguales o distintos, con 1 - 7, especialmente con 1 - 4 áto-

mos de carbono o alquileo inferior de cadena recta o ramifi-
cada, en caso dado interrumpido por un heteroátomo, tal como
azufre, nitrógeno u oxígeno, que forma junto con átomo de ni-
trógeno del amino un anillo de 4 - 7, especialmente de 5 ó de
5 6 miembros, con 4 - 9, especialmente 5 - 8 átomos de carbono.
Como grupos amino terciarios sean mencionados los restos
tiomorfolino, piperazino, piperidino, pirrolidino, morfoli-
no, N'-alquilo inferior-, tal como N'-metil- ó N'-etil-pipera-
zino, en caso dado con C-alquilo inferior, así como dimetil-
10 amino, dietilamino, etilmetilamino y dipropilamino.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propieda-
des farmacológicas, ante todo un efecto antipirético y un
efecto antiinflamatorio. Así muestran, por ejemplo, en el
ensayo de la fiebre de levadura, en administración oral en
15 una dosis de 3 - 30 mg/kg en la rata, un claro efecto antipi-
rético, así como en el ensayo de edema caolínico, en adminis-
tración oral en una dosis de 3 - 100 mg/kg, un claro efecto
antiinflamatorio. Los compuestos se pueden emplear, por lo
tanto, como antiflogísticos o bien antireumáticos, antipiré-
20 ticos y analgésicos suaves.

La invención se refiere, en primer lugar:

A los compuestos de fórmula general I, donde uno
de los dos restos R_1 y R_2 significa un resto de fórmula R-CO-
donde R representa un resto benzoilo, piridoilo o tencilo,
25 en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior,
halógeno y/o trifluormetilo, y el otro significa hidrógeno
o hidroxí en caso dado esterificado con un ácido alcano infe-
rior carboxílico ó eterado con un alcohol inferior, en cada
caso con hasta 7 átomos de carbono, R_3 significa hidrógeno,
30 alquilo inferior ó α -hidroxialquilo inferior, en cada caso

con hasta 4 átomos de carbono, R_4 significa un grupo carboxi-
lo esterificado en caso dado por un alcohol inferior, que
está sustituido por un resto arilo en caso dado sustituido
por alcoxi inferior, alquilo inferior, halógeno y/o trifluor-
5 metilo, por un resto heteroarilo en caso dado sustituido por
alquilo inferior o alcoxi inferior, por alcoxi o por hidroxí,
o como grupo amino significa un grupo dialquilo inferior-
amino-alquilo inferior-amino, hidroxilamino, hidrazino, un
grupo mono- ó dialquilo inferior-amino ó un grupo carboxilo
10 amidado que lleva en caso dado un grupo tiomorfolino, piperi-
dino, pirrolidino ó N'-alquilo inferior-piperazino con C-al-
quilo inferior, y n significa 0 ó 1 y m representa 1 ó 2.

La invención se refiere especialmente a los com-
puestos de fórmula general I, donde uno de los dos restos
15 R_1 y R_2 significa un resto de fórmula R-CO-, donde R signifi-
ca un resto benzoilo, piridoilo o tenoilo en caso dado susti-
tuido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o
trifluormetilo, y el otro significa hidrógeno, hidroxí este-
rificado en caso dado con un ácido alcano inferior-carboxí-
20 lico con 2 a 4 átomos de carbono o eterizado con un alcohol
inferior con 1 a 4 átomos de carbono, R_3 significa hidrógeno
o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, R_4 signifi-
ca un grupo carboxilo en caso dado esterificado por un alca-
nol inferior, que puede estar sustituido por un resto feni-
25 lo o piridilo, en caso dado sustituido por metilo, metoxi,
cloro y/o trifluormetilo, por alcoxi inferior o hidroxí, ó
como grupo amino significa hidroxilamino, hidrazino ó un
grupo carboxilo amidado mostrando un grupo amino en caso da-
do con N-mono- ó N,N-dialquilo inferior, n es 0 ó 1 y m es 1
30 ó 2.

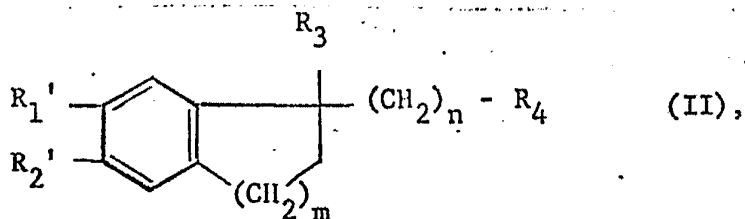
La invención se refiere, ante todo, a los compuestos de fórmula I, donde uno de los restos R_1 y R_2 significa benzoilo, tenoilo o piridoilo, en caso dado sustituido por metilo, metoxi, cloro y/o trifluormetilo, y el otro significa hidrógeno, acetoxi ó hidroxí, R_3 significa hidrógeno, R_4 significa carboxilo esterificado en caso dado con un alcoxi inferior-etanol, tal como metoxi- ó etoxietanol, un fenil-alcohol inferior, tal como alcohol fenetílico ó bencílico, un piridilmetanol, un hidroxialcohol inferior, tal como etilenglicol, propilenglicol ó glicerina, o con un alcohol inferior con hasta 4 átomos de carbono, ó carbamilo, n es 0 ó 1 y m es 1.

La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula general I, donde uno de los restos R_1 y R_2 significa benzoilo simplemente sustituido en caso dado por alquilo inferior o alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metoxi o metilo, trifluormetilo o halógeno, tal como cloro, y el otro significa hidroxí, R_3 significa hidrógeno, R_4 significa carboxilo en caso dado esterificado con un alcohol inferior con 1 - 4 átomos de carbono, n es 0 y m es 1.

La invención se refiere concretamente a los compuestos de fórmula general I mencionados en los ejemplos.

Los nuevos compuestos se pueden obtener según métodos en si conocidos.

Así se puede proceder, por ejemplo, introduciendo en un compuesto de fórmula general II



donde uno de los restos R_1^1 y R_2^1 significa hidrógeno y el otro significa hidrógeno o hidroxilo en caso dado esterificado o eterificado R_1 ó R_2 ó un resto aciloxi R_2O ó R_1O derivado de un ácido carboxílico de carácter aromático, y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n y m tienen los significados indicados, el resto acilo R_2 ó R_1 de un ácido carboxílico de carácter aromático.

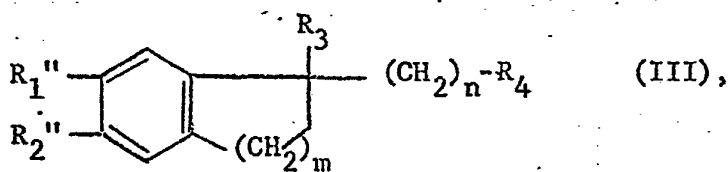
La introducción del resto acilo R_2 ó R_1 se puede realizar en forma en sí conocida, por ejemplo, por C-acilación.

La C-acilación se puede realizar en forma usual, especialmente en la forma conocida por la literatura para reacciones análogas, partiendo de compuestos de fórmula II, donde uno de los restos R_1^1 y R_2^1 significa hidrógeno y el otro significa hidrógeno o hidroxilo en caso dado esterificado o eterificado R_1 ó R_2 , por reacción con un ácido carboxílico preferentemente funcionalmente modificado, de carácter aromático, de fórmula R_2-OH ó R_1-OH ó, partiendo de un compuesto de fórmula II, donde uno de los restos R_1^1 y R_2^1 significa hidrógeno y el otro significa un resto aciloxi derivado de un ácido carboxílico de carácter aromático R_2O ó R_1O por transposición que conduzca a compuestos hidroxilo (R_1 ó $R_2 = OH$).

Ácidos carboxílicos en caso dado modificados adecuadamente en forma funcional R_2-OH ó bien R_1-OH son, por ejemplo, estos mismos ó los nitrilo, preferentemente sin embargo los anhídridos de los mismos, tales como los anhídridos de los mismos o los anhídridos mixtos de los mismos con otros ácidos orgánicos, por ejemplo, con ácidos alcano inferior-carboxílicos ó ácidos sulfónicos orgánicos, o, ante todo, con ácidos inorgánicos, por ejemplo, con hidrácidos halogenados, por ejemplo, con ácido clorhídrico o bromhídrico.

La reacción arriba mencionada de un ácido carbo-
xílico en caso dado modificado adecuadamente en forma funcio-
nal con un compuesto de fórmula II, o bien su transposición
a compuestos de fórmula I se puede realizar en la forma usual,
5 por ejemplo, en presencia de un catalizador ácido, tal como
de un ácido Lewis, por ejemplo, de un haluro de metal adecua-
do, tal como de cloruro o bromuro de aluminio, trifluoruro
de boro, cloruro de zinc ó tricloruro de antimonio, o de un
ácido protónico fuerte, tal como ácido sulfúrico o polifosfó-
10 rico, ventajosamente en un disolvente inerte, tal como un hi-
drocarburo halogenado, por ejemplo, en clorobenceno, tetra-
clorometano, diclorometano ó tetracloroetano, sulfuro de car-
bono ó nitrobenzono, en caso necesario bajo alimentación de
energía, por ejemplo, térmicamente a una temperatura de reac-
15 ción entre 0 y 150°, preferentemente 0 - 100°, y/o, por ejem-
plo, en la transposición de compuestos de fórmula II, donde
uno de los restos R₁' y R₂' significa hidrógeno y el otro es
un grupo aciloxi R₂O- ó R₁O-, fotoquímicamente.

Los nuevos compuestos se pueden obtener, además,
20 si en un compuesto de fórmula general III



donde uno de los restos R₁'' y R₂'' significa hidrógeno o hidroxí
en caso dado esterificado o eterizado y el otro significa un
resto Y oxidable al resto acilo R₂ ó R₁ de un ácido carboxí-
25 lico de caracter aromático y R₁, R₂, R₃, R₄, n y m tienen los
significados indicados, el resto Y se oxida al resto acilo R₂

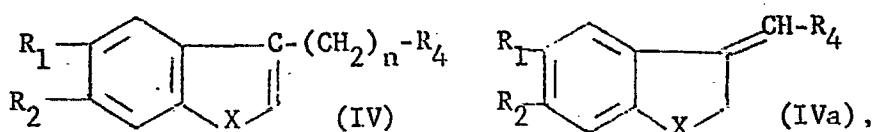
ó R_1 de un ácido carboxílico de carácter aromático.

5 Un resto Y oxidable al resto acilo R_2 ó R_1 de un ácido carboxílico de carácter aromático es, por ejemplo, un resto de arilo- ó bien heteroarilohidroximetilo correspondien-
te, por ejemplo, de fórmula $R-CH(OH)-$ donde R tiene el signi-
ficado indicado.

10 La oxidación se puede realizar en la forma usual, por ejemplo, mediante uno de los agentes de oxidación usuales, por ejemplo, con un agente de oxidación inorgánico, tal como
con un complejo de sulfóxido dimetílico y cloro en presencia
de una amina terciaria, por ejemplo, de trietilamina, ó con
15 periodato sódico, preferentemente en presencia de óxido de ru-
tenio y de agua, con una sal de cobre-(II), por ejemplo, ace-
tato o sulfato de cobre-(II), con óxido de bismuto, dióxido
de manganeso ó, ante todo, ácido crómico o trióxido de cromo,
ventajosamente en un disolvente inerte con respecto al agente
de oxidación empleado, por ejemplo, en un ácido alcano infe-
rior-carboxílico, tal como ácido acético, o en piridina, qui-
nolina ó bases heterocíclicas similares, ó con agentes de
20 oxidación orgánicos, por ejemplo, con N-clorosuccinimida en
presencia de un sulfuro dialquílico, tal como de sulfuro di-
metílico, ó con hipohaluros, por ejemplo, con hipoclorito
terc.butílico, o quinonas halogenadas, por ejemplo, con clora-
nilo, ó especialmente con aldehidos o, ante todo, cetonas,
25 por ejemplo, con alcanones inferiores, cicloalcanonas o qui-
nonas, tales como acetona, ciclohexanona ó benzoquinona, en
presencia de catalizadores adecuados, tales como sales metá-
licas, especialmente sales de aluminio, de alcoholes inferio-
res ramificados ó fenoles, por ejemplo, con isopropilato de
30 aluminio, terc.butilato de aluminio ó fenolato de aluminio,

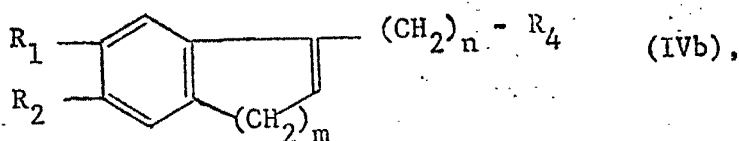
también aquí en un disolvente, especialmente en un exceso de la cetona empleada y/o del alcohol correspondiente al alcoholato metálico empleado. En la realización de la oxidación se ha de prestar sin embargo atención a que no sean atacados otros grupos oxidables.

Los nuevos compuestos se pueden obtener, además, si en un compuesto de fórmula general IV ó bien IVa



donde X significa un grupo $-(\text{CH}_2)_m$ ó $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, n$ y m tienen los significados indicados, se reducen los enlaces dobles en posición α, β ó bien β, γ y/o en caso dado en el resto X.

Por ejemplo, se puede proceder reduciendo en un compuesto de fórmula general IVb



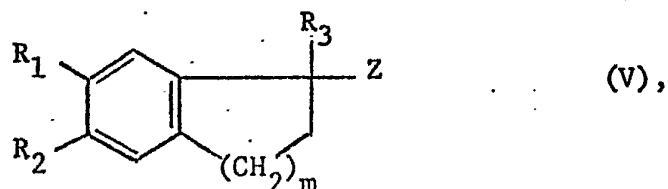
donde $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_4, n$ y m tienen los significados indicados, el enlace doble en la posición β, γ a R_4 .

La reducción se puede realizar en la forma usual, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, trabajando en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, de un catalizador de paladio, platino ó níquel, tal como de paladio sobre carbón ó sobre carbonato de calcio, óxido de pla-

5 tino ó níquel Raney, dejando actuar hidrógeno catalíticamente
activado hasta la recepción de la cantidad aproximadamente
estoquiometricamente necesaria, preferentemente a presión de
hidrógeno más elevada y temperatura normal ó, especialmente,
mas elevada, ventajosamente en un disolvente orgánico inerte
bajo las condiciones de hidrogenación, tal como, por ejemplo,
etanol, metanol, ácido acético o dioxano. Entran en considera-
ción especialmente presiones hasta 150 atmósferas y tempera-
turas entre temperatura ambiente y unos 150°C.

10 Especialmente al estar presentes átomos de haló-
geno es además también ventajosa la hidrogenación en presen-
cia de óxido de platino, por ejemplo, en etanol, metanol ó
preferentemente en ácido acético glacial y a temperaturas y
presiones normales o como máximo moderadamente elevadas.

15 Los nuevos compuestos se pueden obtener, además,
transformando en un compuesto de fórmula general V



20 donde Z significa un resto transformable en un grupo $-(CH_2)_n-$
 R_4 y R_1, R_2, R_3, R_4, n y m tienen los significados indicados,
Z en un grupo $-(CH_2)_n-R_4$.

25 Un resto Z transformable en un grupo $-(CH_2)_n-R_4$
es, por ejemplo, uno de fórmula $-(CH_2)_n-Z'$, donde Z' signifi-
ca un grupo carboxilo funcionalmente modificado distinto a
los grupos carboxilo R_4 esterificados o amidados, un grupo
estirilo, un grupo carboxicarbonilo en caso dado funcional-
mente modificado ó el grupo formilo en caso dado presente en

forma de hidrato.

Los grupos carboxilo funcionalmente modificados Z' distintos a los grupos carboxilo esterificados o amidados son, por ejemplo, aquellos de fórmula $-CZ_1Z_2Z_3$, donde Z_1 , Z_2 y Z_3 significan halógeno, tal como cloro ó bromo, ó juntos el grupo nitrilo, ó Z_1 y Z_2 juntos significan el grupo oxo ó imino y Z_3 significa un grupo hidroxilo esterificado ó, siempre que $Z_1 + Z_2$ signifiquen imino, eterado. Como grupo $-CH_2Z'$ transformable en el grupo carboximetilo es de mencionar, además, el grupo de fórmula $-C=C=O$.

Los grupos hidroxilo eterados Z_3 son, por ejemplo, los grupos hidroxilo eterados con alcoholes inferiores, tales como metanol ó etanol, ó con alcandioles inferiores, tales como etilenglicol o un propilenglicol.

Los grupos hidroxilo esterificados Z_3 son, por ejemplo, los grupos hidroxilo esterificados con ácidos fuertes inorgánicos u orgánicos, tal como un hidrácido halogenado, por ejemplo, con ácido clorhídrico, bromhídrico o iodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido sulfónico orgánico fuerte, por ejemplo, con ácido benceno-, p-tolueno-, p-bromobenceno-, metano-, etano- ó eteno-sulfónico, ó también con ácidos carboxílicos, tales como ácidos alcano inferior-carboxílicos, por ejemplo, con ácido acético.

La transformación de un grupo carboxilo Z' funcionalmente modificado, distinto a los grupos carboxilo esterificados o amidados, a grupos de fórmula R_4 y del grupo de fórmula $-C=C=O$ en aquellos de fórmula $-CH_2R_4$ se puede realizar en la forma usual, especialmente en la forma descrita en la literatura para reacciones análogas, por ejemplo, por solvólisis, es decir, hidrólisis (reacción con agua), alcohóli-

sis (reacción con un alcohol) ó aminólisis (reacción con amoniac o una amina que presente como mínimo un átomo de hidrógeno).

5 Mediante hidrólisis se puede transformar, por ejemplo, el grupo de fórmula $-C=C=O$ en el grupo carboximetílico ó un grupo carboxilo funcionalmente modificado Z' en el grupo carboxilo libre, o un grupo ciano Z' , donde Z' significa un grupo $-CZ_1Z_2Z_3$ y Z_1 , Z_2 y Z_3 significan juntos el grupo nitrilo, en el grupo carbamilo R_4 , ó un grupo iminoéster Z' de fórmula $-CZ_1Z_2Z_3$, donde Z_1 y Z_2 juntos representan el grupo imino y Z_3 significa un grupo hidroxilo esterado, en los grupos carboxilo esterificados R_4 . La hidrólisis se puede realizar en la forma usual, preferentemente en presencia de un catalizador, por ejemplo, de una base fuerte, tal como de un hidróxido o carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo, 15 por ejemplo, de hidróxido o carbonato sódico o potásico, o de un ácido fuerte, tal como de un ácido mineral, por ejemplo, de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico ó ácido fosfórico, ó de un ácido carboxílico, por ejemplo, de ácido acético, y en la hidrólisis de un grupo ciano Z' al grupo carboxilo libre, 20 en caso necesario bajo adición de ácido nitroso.

 Mediante alcoholisis se puede transformar, por ejemplo, una agrupación de anhídrido de ácido Z' , donde Z' significa el grupo $-CZ_1Z_2Z_3$, Z_1 , Z_2 y Z_3 significan el grupo nitrilo, ó Z_1 y Z_2 juntos representan el grupo oxo y Z_3 significa un grupo hidroxilo esterificado, en un grupo carboxilo esterificado R_4 ó el grupo ceteno de fórmula $-C=C=O$ en un grupo carboximetilo esterificado $-CH_2-R_4$. 25

 La alcoholisis se puede realizar en la forma usual, por ejemplo, en presencia de un agente básico, tal como 30

mo de un alcoholato de metal alcalino, por ejemplo, alcoholato sódico o potásico, de una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido o carbonato sódico o potásico, ó de carbonato cálcico, o de una base de nitrógeno orgánica, por ejemplo, de
5 trietilamina o piridina, ó partiendo de nitrilos de hidrohaleuros de bases de nitrógeno, por ejemplo, de cloruro amónico o bromuro de piridina, en presencia de una cantidad aproximadamente equimolecular, en caso necesario a temperatura más elevada.

10 Mediante aminólisis se puede transformar, por ejemplo, una agrupación de anhídrido de ácido Z' , donde Z' significa el grupo $-CZ_1Z_2Z_3$, Z_1 y Z_2 juntos significan el grupo oxo y Z_3 significa un grupo hidroxil esterificado, en un grupo carboxilo amidado, R_4 , o el grupo ceteno $-C=C=O$ en un
15 grupo carboximetilo amidado $-CH_2R_4$.

La aminólisis se puede efectuar en forma en sí conocida, preferentemente en presencia de un agente de condensación básico, tal como de una base inorgánica, por ejemplo, de hidróxido o carbonato sódico o potásico, o de carbonato cálcico, ó de una base de nitrógeno, tal como de un exceso del amoniaco empleado para la aminólisis o bien de la amina, o una base de nitrógeno orgánica terciaria, por ejemplo, de trietilamina o piridina, en caso necesario a temperatura
20 mas elevada.

25 Un grupo formilo, en caso dado presente en forma de hidrato, el grupo estirilo o un grupo carboxicarbonilo, en caso dado funcionalmente modificado, por ejemplo, esterificado, se puede transformar en el grupo carboxilo libre, por ejemplo, por oxidación.

30 La oxidación de un grupo estirilo, grupo carbo-

xicarbonilo o grupo formilo, en caso dado presente en forma de hidrato, Z' al grupo carboxilo libre, se puede realizar en la forma usual, por ejemplo, mediante un agente de oxidación usual, por ejemplo, con un agente de oxidación inorgánico, tal como con carbonato de plata, ventajosamente sobre una sustancia tensioactiva, por ejemplo, sobre tierra de infusorios, ó con periodato sódico; preferentemente en presencia de óxido de rutenio y de agua, con una sal de cobre-(II), por ejemplo de acetato o sulfato de cobre-(II), con óxido de bismuto, dióxido de manganeso ó, ante todo, de permanganato potásico, ácido crómico ó trióxido de cromo, ventajosamente en un disolvente inerte con respecto al agente de oxidación empleado, por ejemplo, en un ácido alcano inferior-carboxílico, tal como ácido acético, ó en piridina, quinolina ó bases heterocíclicas similares ó con agentes de oxidación inorgánicos por ejemplo, con N-clorosuccinimida en presencia de un sulfuro dialquílico, tal como de sulfuro dimetílico, ó con hipohalogenitos, por ejemplo, con hipoclorito terc.butílico. Los grupos carboxicarbonilo, en caso dado funcionalmente modificados, se oxidan ventajosamente con peróxido de hidrógeno alcalino, por ejemplo, según la publicación alemana DOS 2 404 159, hidrolizándose los grupos carboxicarbonilo funcionalmente modificados primeramente al grupo carboxicarbonilo libre.

En los compuestos obtenidos se pueden, dentro del margen de la definición de los productos finales, introducir, modificar o disociar sustituyentes.

Así, por ejemplo, los grupos carbonilo R_4 libres, esterificados y amidados, se pueden transformar entre sí.

Así, un grupo carboxilo libre R_4 se puede esteri-

ficar a un grupo carboxilo esterificado R_4 mediante reacción con un alcohol ó un derivado reactivo de un alcohol, tal como un éster carboxílico o carbónico, por ejemplo, de un alcano inferior-carboxilato o el carbonato, o de un éster de ácido mineral ó sulfónico, por ejemplo, el éster del ácido clorhídrico o bromhídrico, del ácido sulfúrico, del ácido bencenosulfónico, del ácido toluenosulfónico o metanosulfónico, de un alcohol o de una olefina derivada del mismo.

La reacción con un alcohol se puede efectuar en la forma usual, ventajosamente en presencia de un catalizador ácido, tal como de un ácido protónico, por ejemplo, de ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, bórico, bencenosulfónico y/o toluenosulfónico, ó de un ácido Lewis, por ejemplo de eterato de trifluoruro de boro, en un disolvente inerte, especialmente en un exceso del alcohol empleado y, en caso necesario, en presencia de un aceptor de agua y/o bajo eliminación destilativa, por ejemplo, azeotrópica, del agua de reacción y/o a temperatura más elevada.

La reacción con un derivado reactivo de un alcohol se puede realizar en la forma usual, partiendo de un éster de ácido carboxílico o carbónico, por ejemplo, en presencia de un catalizador ácido, tal como de uno de los mencionados, en un disolvente inerte, tal como de un éter, por ejemplo, en dietiléter o tetrahidrofurano, de un hidrocarburo, por ejemplo, tal como en benceno o tolueno, o un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, en tri- ó tetracloroetano, cloroformo, tetraclorocarbono ó cloruro metilénico, o en un exceso del derivado alcohólico empleado en exceso ó del alcohol correspondiente, en caso necesario bajo separación por destilación, por ejemplo, azeotrópica, del agua de reacción. Partiendo de

un éster de ácido mineral ó de ácido sulfónico se emplea el ácido a esterificar ventajosamente en forma de una sal, por ejemplo, de la sal sódica o potásica y en caso dado se trabaja en presencia de un agente de condensación básico, tal como de una base inorgánica, por ejemplo, de carbonato sódico, potásico o calcico, o de una base de nitrógeno orgánica terciaria, por ejemplo, de trietilamina o piridina, en un disolvente orgánico inerte, tal como una de las bases de nitrógeno terciarias antes mencionadas ó de un disolvente polar, por ejemplo, en fosforo-tris(dimetilamida) y/o a temperatura más elevada.

La reacción con una olefina se puede realizar, por ejemplo, en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, de un ácido Lewis, por ejemplo, de trifluoruro de boro, de un ácido sulfónico, por ejemplo, de ácido benceno-, tolueno- ó metanosulfónico, ó, ante todo, de un catalizador básico, por ejemplo, de una base fuerte, tal como de un hidróxido de metal alcalino ó alcalino-térreo ó carbonato, por ejemplo, de hidróxido sódico o potásico o carbonato sódico o potásico, ventajosamente en un disolvente inerte, tal como de un éter, por ejemplo, en dietiléter ó tetrahidrofurano, de un hidrocarburo, por ejemplo, en un alcano, en benceno o tolueno, ó en un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, en tetra- ó tricloroetano, cloroformo, cloruro metilénico ó tetraclorocarbono.

Un grupo carboxilo R_4 se puede transformar además en un grupo carboxilo amidado R_4 por reacción con amina-co ó una amina que lleva como mínimo un átomo de hidrógeno, en la forma usual, por ejemplo, bajo deshidratación de la sal amónica intermedariamente formada, por ejemplo, por destilación azeotrópica con benceno o tolueno ó calentamiento seco.

Las transformaciones arriba descritas de grupos carboxilo libres en grupos carboxilo R_4 esterificados o amidados se pueden efectuar también transformando el ácido de fórmula I obtenido primeramente en la forma usual en un derivado reactivo, por ejemplo, mediante un haluro del fósforo ó del azufre, tal como tricloruro o tribromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo o cloruro tionílico, en un haluro de ácido o por reacción con un alcohol correspondiente o amina en un éster reactivo, es decir, un éster con estructura atraedora de electrones, tal como el éster con fenol, tiofenol, p-nitrofenol ó alcohol cianmetílico, o una amida reactiva, por ejemplo, la del imidazol ó 3,5-dimetilpirazol, y el derivado reactivo obtenido se hace reaccionar entonces en la forma usual, por ejemplo, como anteriormente descrito para la alcoholólisis o aminólisis de los grupos Z' ó a continuación para la reamidación, reesterificación o bien transformación entre sí de grupos carboxilo R_4 esterificados y amidados, con un alcohol, amoniacó ó una amina que presente como mínimo un átomo de hidrógeno.

Un grupo carboxilo R_4 esterificado se puede transformar en la forma usual, por ejemplo, por hidrólisis en presencia de un catalizador, por ejemplo, de una base fuerte, tal como de un hidróxido o carbonato de metal alcalino-térreo, por ejemplo, de hidróxido o carbonato sódico o potásico, o de un ácido fuerte, tal como de un ácido mineral, por ejemplo, de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico ó ácido fosfórico, ó de un ácido carboxílico, por ejemplo, de ácido acético, en el grupo carboxilo libre R_4 ó, por ejemplo, por reacción con amoniacó o una amina que lleve como mínimo un átomo de hidrógeno, en un grupo carboxilo amidado R_4 .

Un grupo carboxilo esterificado R_4 se puede re-
esterificar en la forma usual a otro grupo carboxilo esterifi-
ficado R_4 , por ejemplo, por reacción con una sal metálica,
tal como la sal sódica o potásica de un alcohol ó con éste
5 mismo en presencia de un catalizador, por ejemplo, de una ba-
se fuerte, tal como un hidróxido o carbonato de metal alcali-
no ó alcalino térreo, por ejemplo, de hidróxido sódico o
potásico o carbonato sódico o potásico, ó de un ácido fuerte,
tal como de un ácido mineral, por ejemplo, de ácido clorhídri-
10 co, ácido sulfúrico ó ácido fosfórico, ó de un ácido carboxí-
lico, por ejemplo, de ácido acético, de ácido benceno- ó to-
luenosulfónico, o de un ácido Lewis, por ejemplo, de eterato
de trifluoruro de boro.

Un grupo carboxilo amidado R_4 se puede transfor-
15 mar en la forma usual en el grupo carboxilo libre R_4 , por
ejemplo, por hidrólisis en presencia de un catalizador, por
ejemplo, de una base fuerte, tal como de un hidróxido o car-
bonato de metal alcalino ó alcalino térreo, por ejemplo, de
hidróxido o carbonato sódico o potásico, o de un ácido fuer-
20 te, tal como de un ácido mineral, por ejemplo, de ácido clor-
hídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

En los compuestos obtenidos se pueden transfor-
mas además los grupos hidroxili libres y los grupos hidroxili es-
terificados o eterados R_1 ó R_2 entre sí.

25 Asi, por ejemplo, un grupo hidroxilo libre se
puede esterificar por reacción con un ácido, preferentemente
funcionalmente modificado, por ejemplo, ácido alcano inferior
carboxílico, por ejemplo, a un grupo alcanilo inferior-oxi
 R_1 ó R_2 , ó eterar, por ejemplo por reacción con un agente
30 eterizador, por ejemplo, con un agente de alquilización in-

ferior, por ejemplo, a un grupo alcoxi inferior R_1 ó R_2 .

Un ácido funcionalmente modificado, por ejemplo, un ácido alcano inferior-carboxílico, es por ejemplo, un anhídrido, tal como el anhídrido, por ejemplo, un anhídrido de ácido alcano inferior-carboxílico, un anhídrido con un hidrácido halogenado, tal como el ácido clorhídrico o bromhídrico, por ejemplo, un cloruro o bromuro de ácido alcano inferior-carboxílico, ó el anhídrido interno, por ejemplo, un alquilo inferior_ceteno, un éster reactivo, es decir, un éster con estructuras atraedoras de electrones, por ejemplo, un alcano inferior-carboxilato de fenilo, de (p-nitro)-fenilo ó de cianometilo, ó una amida reactiva, por ejemplo, un N-alcanoilo inferior-imidazol ó -3,5-dimetil-pirazol.

Agentes eterizantes son, por ejemplo, los alcoholes esterificados capaces de reacción, tal como los alcoholes esterificados con un ácido mineral, por ejemplo, con ácido iodhídrico, clorhídrico ó bromhídrico, ó ácido sulfúrico, ó un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, con ácido o-tolueno-, p-bromobenceno-, benceno-, metano-, etano- ó etenosulfónico, ó con ácido fluorsulfónico, así como los diazocalcanos. Como agentes de alquilación son de mencionar, por lo tanto, por ejemplo, los cloruros, ioduros y bromuros de alquilo inferior, por ejemplo, ioduro metílico, sulfatos de dialquilo inferior, por ejemplo, sulfato dimetílico o dietílico ó fluor sulfonato metílico, sulfonatos de alquilo inferior, tales como sulfonatos de alquilo inferior, por ejemplo, los sulfonatos de metilo, p-tolueno, p-bromobenceno, -metano- ó etano, así como los diazoalcanos, por ejemplo, diazometano.

Las reacciones con ácidos preferentemente funcionalmente modificados ó bien con agentes de eterización,

por ejemplo, los antes destacados, no puede realizar en la forma usual, en la reacción con diazoalcanos en un disolvente inerte, tal como en un éter, por ejemplo, en dietiléter, ó en la reacción de alcoholes esterificados, capaces de reacción, por ejemplo, en presencia de un agente de condensación básico, tal como de una base orgánica, tal como de un hidróxido o carbonato de metal alcalino ó alcalino-térreo, por ejemplo, de hidróxido o carbonato sódico o potásico, o de una base nitrogenada terciaria o cuaternaria, por ejemplo, de piridina, α -picolina, quinolina, trietilamina, ó hidróxido tetraetil- ó benciltrietilamónico, y/o de uno de los disolventes usuales para la correspondiente reacción, que también puede consistir de un exceso del derivado de ácido funcional empleado para la esterificación, por ejemplo, de un anhídrido o cloruro de ácido alcano inferior, ó del haluro o sulfato de alquilo inferior por ejemplo empleado para la eterización, y/o de una base de nitrógeno terciaria empleada como agente de condensación básica, por ejemplo, en trietilamina o piridina, en caso necesario a temperatura más elevada.

Se recomienda especialmente la metilación mediante ioduro metílico en alcohol amílico/carbonato potásico a temperatura de ebullición, así como la acilación mediante un anhídrido de ácido de alcano inferior a 50 - 150° ó mediante un cloruro de alcancilo inferior en piridina ó piridina/trietilamina a temperaturas entre -20 y +100°C.

A la inversa, los grupos hidroxilo eterados ó, ante todo esterificados, R_1 ó R_2 se pueden transformar en el grupo hidroxilo libre, por ejemplo, por hidrólisis. Esta transformación se puede realizar en la forma usual, en la hidrólisis por ejemplo en la forma descrita anteriormente para la hi

drólisis de los grupos carboxilo funcionalmente modificados
Z' al grupo carboxilo libre. La transformación de un grupo
hidroxi esterado en el grupo hidroxilo, libre se puede reali-
zar sin embargo también junto con la acilación arriba descri-
5 ta de los productos de fórmula II que contienen un grupo hi-
droxi R₁' ó R₂' eterado. Bajo condiciones de reacción drásticas
por ejemplo, al emplear cloruro de aluminio como catalizador,
se obtienen aquí junto, o en lugar de productos finales de fór-
mula I, donde R₁ ó R₂ significa un grupo hidroxilo eterizado,
10 también los compuestos correspondientes donde está presente
un grupo hidroxilo libre R₁ ó R₂.

Las mencionadas reacciones se pueden realizar
en caso dado simultáneamente o consecutivamente en secuencia
arbitraria.

15 Las reacciones mencionadas se realizan en la for-
ma usual en presencia o bajo ausencia de diluyentes, agentes
de condensación y/o medios catalíticos, a temperatura más
baja, normal o mas elevada, en caso dado en un recipiente
cerrado.

20 Según las condiciones del procedimiento y los
productos de partida se obtienen, en caso dado, productos fi-
nales formadores de sal en su forma libre o en la forma de
sus sales que, en la forma usual, se pueden transformar entre sí
o en otras sales. Así se obtienen productos finales ácidos,
25 tales como ácidos carboxílicos o ácidos hidroxámicos, en for-
ma libre o en forma de sus sales, con bases. Los compuestos
libres obtenidos, ácidos, se pueden transformar en la forma
usual, por ejemplo, por reacción con medios básicos, en las
sales con una base, por ejemplo, las sales con aminas orgáni-
cas, ó las sales metálicas. Como sales metálicas entran ante
30

todo en consideración las sales de metal alcalino ó las sales de metal alcalino-térreo, tales como las sales del sodio, potasio, magnesio o calcio. De las sales se pueden liberar los ácidos libres en la forma usual, por ejemplo, por reacción con medios ácidos. Asimismo se obtienen compuestos básicos en forma libre de sus sales con ácidos. Las sales con ácidos obtenidas se pueden transformar en forma en sí conocida, por ejemplo, con alcalis o intercambiadores de iones, en los compuestos libres. De estos últimos se pueden obtener sales, por reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente aquellos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados, por ejemplo: los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascorbínico, maléico, hidroximaléico ó pirúvico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antra-nílico, p-hidroxibenzoico, salicílico ó p-aminosalicílico, el ácido embónico, el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; el ácido halogenobenzenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico ó el ácido sulfanílico; la metionina, el triptofano, la lisina o arginina.

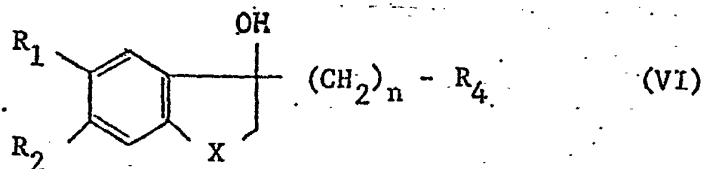
Estas y otras sales se pueden emplear también para la purificación de los nuevos compuestos, por ejemplo, transformando los compuestos libres en sus sales, aislando estas y transformándolas de nuevo en los compuestos libres. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en

forma libre y en forma de sus sales se entenderan en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

5 La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas que faltan, ó un producto de partida se emplea en forma de una
10 sal y/o se emplean racematos o bien antípodas ó, especialmente se forman bajo las condiciones de reacción.

Así, por ejemplo, en la oxidación de los compuestos de fórmula III se puede partir de un producto de partida correspondiente donde Y es el resto arilo- ó bien heteroarilo-
15 metilo derivado del resto acilo de un ácido carboxílico, por ejemplo, de fórmula $-\text{CH}_2-\text{R}$. Aquí se forma intermediariamente el correspondiente resto hidroximetilo, por ejemplo, de fórmula $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}$, que entonces se sigue oxidando según la presente invención.

20 Además, en la reducción de los compuestos de fórmula IV arriba descrita, se puede partir, en lugar de estos, del correspondiente alcohol terciario de fórmula



25 donde R_1 , R_2 , R_4 y X tienen los significados indicados. En la realización de la reducción en medio ácido, por ejemplo, en ácido acético, se forma intermediariamente un compuesto de

fórmula IV ó bien IVa, que entonces se reduce según la presente invención.

Además, en la solvólisis de los compuestos de fórmula V, donde Z significa un grupo $-C=C=O$, se puede partir de la correspondiente diazocetona, donde Z significa un grupo $-CO-\overset{\ominus}{C}H-\overset{\oplus}{N}_2$, y hacer reaccionar éste con agua, con un alcohol, amoniaco o una amina que muestre como mínimo un átomo de hidrógeno, en caso necesario en presencia de un catalizador, por ejemplo, de plata o de un compuesto de plata, tal como óxido de plata, y/o a temperatura más elevada. Aquí se forma intermediariamente el ceteno correspondiente, donde Z es el grupo $-C=C=O$, que entonces se solvoliza a un grupo carboximetilo $-\overset{\ominus}{C}H_2R_4$ en caso dado esterificado o amidado.

Además, en la oxidación de los compuestos de fórmula V, donde Z significa un grupo formilo, en caso dado presente en forma de hidrato, se puede partir del correspondiente compuesto de estirilo ó hidroximetilo, o bien de un éster del mismo, por ejemplo, con ácido clorhídrico o bromhídrico o de un ácido alcano inferior-carboxílico. Aquí se forma intermediariamente el aldehído correspondiente, que se sigue oxidando según la presente invención.

En la oxidación de los compuestos de fórmula V se puede, sin embargo, partir también de un producto de partida correspondiente donde Z es un resto de ácido 2,3-epoxipropiónico, en caso dado funcionalmente modificado, por ejemplo, esterificado. En la realización de la oxidación se desproporciona este resto, en caso dado después de hidrólisis al resto del ácido libre, a restos de fórmulas $-\overset{\ominus}{C}H_2-CO-COOH$ y $\overset{\ominus}{C}H_2CHO$, que entonces se sigue reaccionando según la presente invención a carboximetilo.

La oxidación se puede realizar en la forma usual, por ejemplo, como anteriormente indicado para la oxidación de los compuestos de fórmula V, por ejemplo, con óxido de plata y alcali, peróxido de hidrógeno alcalino, una solución acuosa de permanganato potásico ó con solución ácida, por ejemplo, ácido sulfúrica, de cromato, a temperatura ambiente o, en caso necesario, bajo calentamiento.

Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la selección de los productos de partida y las maneras de trabajar, en forma de uno o de varios de los estereoisómeros en cada caso posibles, por ejemplo, respecto a la posición de R_1 y R_2 como isómeros de posición o como mezcla de los mismos y, según el número de los átomos de carbono asimétricos, como isómeros ópticos puros, por ejemplo, antípodas ópticos, o como mezclas de isómeros, tales como racematos, mezclas de diastereómeros o mezclas de racematos.

Las mezclas de estereoisómeros obtenidas, tales como las mezclas de diastereómeros ó las mezclas de isómeros de posición y/o mezclas de racematos, se pueden separar a base de las diferencias físico-químicas de los componentes, en forma conocida en los isómeros puros, tales como isómeros de posición o diastereómeros o racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

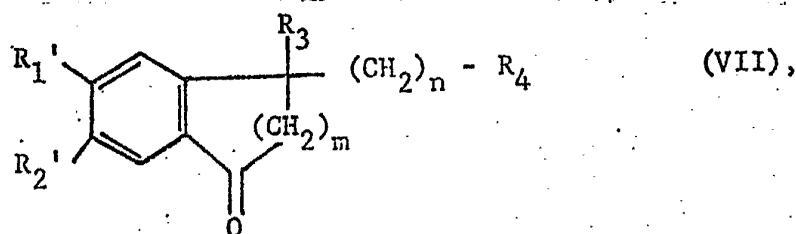
Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos en los antípodas ópticos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos, ó por reacción de un producto final con un ácido o bien base ópticamente activo que forme sales con el racemato y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, a base de sus distintas solu

bilidades, en los diastereómeros de los cuales se pueden liberar los antípodos por actuación de agentes adecuados. Ácidos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L de los ácidos tartáricos, ácido di-o-tolnil-tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido camfersulfónico ó ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodos.

Bases ópticamente activas preferentes son, por ejemplo, brucina, estriquina, morfina, metilamina o α -fenil-etilamina ó sus bases amónicas cuaternarias. Ventajosamente se aísla el más eficaz o bién el menos tóxico de los dos antípodos.

Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones de la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los productos finales especialmente mencionados al principio y, en especial, a los productos finales especialmente descritos o destacados.

Los productos de partida son conocidos ó, en caso de ser nuevos, se pueden obtener según métodos en si conocidos. Así se pueden obtener productos de partida de fórmula general II, por ejemplo, reduciendo el grupo oxo en un compuesto de fórmula VII



donde R'_1 , R'_2 , R_3 , R_4 , n y m tienen los significados indicados. La reducción del grupo oxo se puede efectuar, por ejem-

5 plo según Wolff-Kishner mediante transformación en una hidrazona o semicarbazona y reacción con un alcoholato de metal alcalino, por ejemplo, etilato sódico, preferentemente bajo presión y/o a temperatura más elevada, ó según Huang-Minlon
10 mediante calentamiento con hidrazina y un hidróxido de metal alcalino en un disolvente de alto punto de ebullición, tal como dietilenglicol ó dietilenglicol-monometiléter, o por reacción de hidrógeno nascente o catalíticamente activado, por ejemplo, por reacción con un metal, tal como zinc ó hierro y un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido acético, ó con hidrógeno elemental en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como paladio/carbón y, en caso necesario, a presión más elevada y/o temperatura más elevada.

15 Los compuestos de fórmula VII, donde $n = 0$, $m = 1$ y R_3 significa hidrógeno o alquilo, se pueden obtener condensando un 3-R'₁-4-R'₂-benzaldehido o bien una alquilfenilcetona correspondiente con un malonato de alquilo inferior, al éster bencilidenmalónico se adiciona, según la adición de Michael, ácido cianhídrico, el éster de ácido α -ciano- α -R₃-3-R'₁-4-R'₂-bencilnalónico se saponifica al ácido β -carboxi- β -R₃- β -(3-R'₁-4-R'₂-bencil)-propiónico y se descarboxila y éste se cierre el anillo mediante ácido sulfúrico o ácido polifosfórico ó, después de transformación en el cloruro, con cloruro de aluminio.

25 Los compuestos de fórmula VII, donde $n = 0$, $m = 2$ y R_3 significa hidrógeno o alquilo, se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar un α -R₃- α -(3-R'₁-4-R'₂-fenil)-acetato de etilo ó bien nitrilo con un nitrilo o éster alquílico de ácido acrílico, saponizar el anillo del nitrilo de
30 ácido γ -carboxi- γ -(3-R'₁-4-R'₂-fenil)-butírico ó éster de

alquilo al correspondiente ácido γ -carboxi- γ -(3-R'₁-4-R'₂-fenil)-butírico y cerrado del anillo, por ejemplo, como anteriormente descrito.

5 Los compuestos de fórmula II, donde n = 1 se pueden, partiendo de la correspondiente 5-R'₂-6-R'₁-1-indanona ó bien 6-R'₂-7-R'₁- α -tetralona, reaccionar según Reformatzky con un éster alquílico de ácido α -metálico, por ejemplo, α -zincacetato de alquilo al correspondiente inden- ó bien
10 3,4-dihidronaftalinacetato, hidrogenar éste y, en caso necesario saponificar y/o modificar funcionalmente en otra forma.

En forma análoga se pueden obtener además los compuestos de fórmula II donde n = 0, por reacción de las 1-indanonas o bien α -tetralonas anteriores con metoximetilentrifenilfosforano, hidrólisis al aldehído y oxidación del
15 mismo.

Los productos de partida de fórmula II se pueden obtener, por ejemplo, de los compuestos de la fórmula II ya indicada, mediante introducción del grupo formilo en lugar de hidrógeno R'₁ ó R'₂, por ejemplo, según Vilsmeier, y/o reacción del aldehído, así obtenible, con un compuesto metálico,
20 por ejemplo, el compuesto de litio de un compuesto de fórmula R-H.

Los productos de partida de fórmulas IV, IVa, IVb y VI, donde n = 1, se pueden obtener, por ejemplo, partiendo de 5-R₂-6-R₁-1-indanonas ó 1-indanonas o bien 6-R₂-7-R₁- α -tetralonas, a su vez obtenibles por introducción en la
25 forma usual del resto acilo R₂ ó R₁, en aquellos de fórmula I, en las correspondientes 5-R'₂-6-R₁-1-indanonas o bien 6-R'₂-7-R'₁- α -tetralonas, por reacción con ésteres de metal,
30 por ejemplo, ésteres de ácido zincacético, y en caso dado di-

sociación de agua de β -hidroxiéteres de fórmula VI, por ejemplo, por reacción de un ácido, tal como ácido p-toluenosulfónico en benceno, y/o hidrólisis del mismo al ácido libre.

5 Los aldehidos de fórmula II, preferentes en caso dado como hidrato, donde Z significa un grupo $-(CH_2)_n-Z'$ y Z' tiene el significado del grupo formilo, en caso dado presente en forma de hidrato, se pueden obtener por ejemplo, partiendo de las correspondientes 5-R₂-6-R₁-1-indanonas o bien 6-R₂-7-R₁- α -tetralonas por, en caso dado repetida reacción
10 con metoximetilentrifenilfosforano e hidrólisis.

Los iminoésteres y -ésteres de fórmula V, donde Z significa $-(CH_2)-Z'$, Z' significa un grupo $-CZ_1Z_2Z_3$, Z₃ significa un grupo hidroxilo eterado o esterificado y Z₁ + Z₂ significa el grupo imino, se pueden obtener, por ejemplo, por
15 cierre de anillo de un ácido β -ciano- β -(3-R₁-4-R₂-fenil)- β -R₃-acético ó bien γ -ciano- γ -(3-R₁-4-R₂-fenil)- γ -R₃-propiónico o de un derivado carboxi funcional del mismo, que se puede obtener, por ejemplo, por reacción de un éster α -R₃-3-R₁-4-R₂-bencilidenmalónico con cianuro de metal alcalino,
20 descarboxilación e hidrólisis ó de un α -R₃-3-R₁-4-R₂-acetonitrilo con éster acrílico e hidrólisis, así como, en caso deseado, modificación funcional del ácido obtenido, y reacción del nitrilo obtenido con un ácido al iminoéster y, en caso deseado, con un alcohol al iminoéter.

25 En los procedimientos anteriormente descritos para la obtención de los productos de partida tienen R₁, R'₁, R₂, R'₂, R₃, R₄, n y m, siempre que no se haya indicado otra cosa, en cada caso los significados indicados al principio, especialmente los destacados anteriormente.

30 Los compuestos farmacológicamente utilizables de

la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos, por ejemplo, para el tratamiento de la fiebre, para el tratamiento de enfermedades morfológicas reumáticas, de estados inflamatorios no infecciosos y/o de estados de dolor semi-fuertes, conteniendo una cantidad eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente utilizables, que sean adecuados para la administración enteral, por ejemplo, oral, parenteral o topical. Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido estearínico ó sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio, féculas, tales como fécula de maiz, de trigo, de arroz o maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa de carboximetilo sódico y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, agentes de disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, enzimas de los aglutinantes y/o mezclas efervescentes, o agentes de absorción, colorantes, sazonzantes y edulcorantes. Los preparados inyectables son preferentemente soluciones acuosas isotónicas ó supositorios o unguentos, en primer lugar emulsiones o suspensiones grasas. Los preparados farmacológicos pueden estar esterilizados y/o contener agentes auxiliares, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, de humectación y/o de emulsión, facilitadores de la solubilidad, sales para regular la presión osmó-

5 tica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos, que si se desea pueden contener otras sustancias farmacéuticamente valiosas, se obtienen en forma en si conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación ó grageación y contienen desde aproximadamente un 0,1 % hasta un 76 %, especialmente desde un 1% hasta un 50 % de sustancia activa. La dosis diaria recomendable para un ser de sangre caliente de 75 kg de peso asciende a 25 - 250 mg.

10 La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

15 A una solución agitada de 20,6 g de 6-metoxi-indan-1-carboxilato de metilo y 15,5 g de cloruro benzóilico en 200 cc de cloruro metilénico absoluto se agregan a 20° en una atmósfera libre de agua, en porciones, 40 g de cloruro de aluminio finamente pulverizado, se sigue agitando durante la noche a temperatura ambiente, la solución de reacción se vierte en 500 g de hielo y se extrae 3 veces, cada una con 100 cc de cloruro metilénico. Las fases orgánicas se lavan consecutivamente, en cada caso con 500 cc de solución saturada de bicarbonato sódico, ácido clorhídrico 2-n y agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora en vacío. Del residuo de evaporación cristaliza con éter-éter de petróleo, después de tratar con carbón activo, el 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxilato de metilo del p.f. 89 - 91°.

20

25

Ejemplo 2

Una solución de 8,2 g de 5-benzoil-6-hidroxi-in-

dan-1-carboxilato de metilo en 150 cc de metanol se mezcla con 20 cc de lejía sódica 2-n y se hierve durante 3 horas bajo reflujo. Después se evapora en vacío hasta sequedad y el residuo de evaporación se reparte entre 100 cc de ácido clorhídrico 2-n y 3 veces 100 cc de cloruro metilénico. Las fases orgánicas se lavan neutro, se seca sobre sulfato sódico, se trata con carbón activo y se evapora en vacío. Del residuo se cristaliza con etanol-éter de petróleo el ácido 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxílico en forma de plaquitas amarillas del p.f. 185 - 187°.

Ejemplo 3

Una solución de 12 g de ácido 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxílico en 100 cc de n-butanol y 8 gotas de ácido sulfúrico concentrado se hierve durante 6 horas al reflujo en una atmósfera libre de agua. Después se evapora en vacío a un volumen de unos 20 cc y el residuo de evaporación se reparte entre 3 veces 100 cc de cloruro metilénico y 3 veces 100 cc de agua. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Del residuo de evaporación cristaliza en éter-éter de petróleo bajo frío el 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxilato de n-butilo en forma de plaquitas amarillas del p.f. 43 - 44°.

Ejemplo 4

Análogo al ejemplo se obtiene, partiendo de 12 g de ácido 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxílico y etanol ácido sulfúrico el 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxilato de etilo en forma de plaquitas amarillas del p.f. 83 - 84°.

Ejemplo 5

A una suspensión agitada bajo condiciones libres de agua de 66,8 g de cloruro de aluminio finamente pulverizado en 100 cc de cloruro metilénico se gotea a 0° - 10° primero lentamente una solución de 20,6 g de 6-metoxi-indan-1-carboxilato de metilo en poco cloruro metilénico y, a continuación, 46,3 g de cloruro p-metilbenzoílico de manera que la mezcla de reacción hierva ligeramente al reflujo. Terminada la adición se sigue calentando durante 3 1/2 horas bajo ebullición. Después se deja enfriar a temperatura ambiente, se vierte sobre 500 g de hielo y se extrae con 2 veces 500 cc de cloruro metilénico. Las fases orgánicas se lavan neutro, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío (al final en alto vacío). Del residuo de evaporación cristaliza bajo frío con éter-éter de petróleo el 5-(p-toluoil)-6-hidroxi-indan-1-carboxilato de metilo que, después de volver a cristalizar en etanol-éter de petróleo, funde a 74 - 76°.

Ejemplo 6

Análogo al método descrito en el ejemplo 2 se obtiene, partiendo de 8,5 g de 5-(p-toluoil)-6-hidroxi-indan-1-carboxilato de metilo, el ácido 5-(p-toluoil)-6-hidroxi-indan-1-carboxílico en forma de cristales amarillos del p.f. 186 - 188° (en éter).

Ejemplo 7

Análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se obtiene, partiendo de 19 g de 6-metoxi-indan-1-carboxilato de metilo y 48 g de cloruro p-clorobenzoílico, el 5-(p-clorobenzoil)-6-hidroxi-indan-1-carboxilato de metilo del p.

f. 96 - 98° (en éter-éter de petróleo).

Ejemplo 8

5 Partiendo de 10 g de 5-(p-clorobenzoil)-6-hidroxi-indan-1-carboxilato de metilo se obtiene, análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 2, el ácido 5-(p-clorobenzoil)-6-hidroxi-indan-1-carboxílico en forma de cristales amarillo oscuro del p.f. 187 - 189° (en etanol-éter de petróleo).

Ejemplo 9

10 Una solución de 10 g de 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxilato de metilo en 100 cc de acetanhidrido se calienta durante 4 horas bajo condiciones libres de agua al reflujo. Después se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo de evaporación se mezcla con 200 cc de tolueno y se evapora en vacío. La destilación del residuo de evaporación en 15 alto vacío suministra, en la fracción que hierve a P.eb.0,06 - 195 - 200°, el 5-benzoil-6-acetoxi-inden-1-carboxilato de metilo como aceite incoloro.

Ejemplo 10

20 En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se obtiene, partiendo de 15,5 g de 6-metoxi-inden-1-carboxilato de metilo y 33 g de cloruro de ácido tiofen-2-carboxílico después de purificar cromatográficamente el producto en bruto en 300 g de gel de sílice con cloruro metilénico como eluyente, el 5-tencoil-6-hidroxi-inden-1-carboxilato de metilo del 25 p.f. 111 - 113° (en éter - éter de petróleo).

Ejemplo 11

En forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 2 se obtiene, partiendo de 4,0 g de 5-tenoil-6-hidroxi-indan-1-carboxilato de metilo y 20 cc de lejía sódica 2-n en 50 cc de metanol, el ácido 5-tenoil-6-hidroxi-indan-1-carboxílico del p.f. 183 - 184° (en éster acético-éter de petróleo).

Ejemplo 12

En forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1 se obtiene, partiendo de 14,5 g de 6-metoxi-indan-1-carboxilato de metilo y 36,8 g de cloruro o-clorobenzóilico, el 5-(o-clorobenzoil)-6-hidroxi-indan-1-carboxilato de metilo del p.f. 78 - 80° (en éter-éter de petróleo).

Ejemplo 13

Análogo a como se ha descrito en el ejemplo 2 se obtiene, partiendo de 8,7 g de 5-(o-clorobenzoil)-6-hidroxi-indan-1-carboxilato de metilo y 27 cc de lejía sódica 2-n en 100 cc de metanol, el ácido 5-(o-clorobenzoil)-6-hidroxi-indan-1-carboxílico del p.f. 188 - 190° (en éster acético - éter de petróleo).

Ejemplo 14

A 33 g de cloruro de aluminio finamente pulverizado se le agrega a -10° bajo exclusión de humedad, lentamente una solución de 10,3 g de 6-metoxi-indan-1-carboxilato de metilo en 200 cc de cloruro metilénico absoluto. A la suspensión enfriada se gotean bajo agitación, a -10 a -5°, en el plazo de una hora 21 g de cloruro benzóilico. Terminada la

adición se sigue agitando durante 1 hora a -10° a -5° . Después se vierte la mezcla de reacción en 200 g de hielo y se extrae 3 veces, cada una con 50 cc de cloruro metilénico. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan 2 veces, cada una con 200 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El cloruro benzóilico en exceso se separa por destilación a 100° bajo presión más reducida. Del residuo de destilación se cristaliza, después de frotar con éter-éter de petróleo, el 5-benzoil-6-metoxi-indan-1-carboxilato de metilo del p.f. $107 - 109^{\circ}$.

Ejemplo 15

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 2 se obtiene, partiendo de 4,7 g de 5-benzoil-6-metoxi-indan-1-carboxilato de metilo y 20 cc de lejía sódica n en 50 cc de metanol, el ácido 5-benzoil-6-metoxi-indan-1-carboxílico del p.f. $126 - 128^{\circ}$ (en éter-éter de petróleo).

Ejemplo 16

A una solución de 3,0 g de 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxilato de metilo en 20 cc de sulfóxido dimetílico absoluto se agregan 0,45 g de paraformaldehído y 0,4 cc de hidróxido de bencil-trimetil-amonio (al 40 % en metanol) y bajo exclusión de humedad se agita durante 3 horas a 80° . Después se deja enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla con 100 g de hielo, se ajusta con ácido acético a un pH de 7 y se extrae 3 veces, cada una con 50 cc de éter. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan neutro, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. Se obtiene así el 1-hidroximetil-5-benzoil-6-hidroxi-in-

dan-1-carboxilato de metilo en forma de un aceite amarillo (espectro infrarrojo, en CH_2Cl_2 : ν_{OH} : 3600 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$: 1725 cm^{-1}).

Ejemplo 17

5 Una solución de 2,8 g de 1-hidroximetil-5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxilato de metilo en 12 cc de lejía sódica 2-n y 50 cc de metanol se calienta durante 5 horas bajo reflujo. Después se evapora en vacío a un volumen de unos 10 cc y el residuo de evaporación se reparte entre 2 veces 10 50 cc de agua y 50 cc de éter. Las fases acuosas se reúnen, se acidifican con ácido clorhídrico concentrado a un pH de 1 y se extrae 2 veces, cada una con 50 cc de éter. Los extractos orgánicos se lavan neutro, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. La cromatografía del residuo de evaporación en 100 g de gel de sílice con éter como 15 eluyente da el ácido 1-hidroximetil-5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxílico puro en forma de cristales amarillos del p. f. $104 - 110^\circ$.

Ejemplo 18

20 A una solución de 8 g de indan-1-carboxilato de metilo y 8,2 g de cloruro benzoílico en 100 cc de sulfuro de carbono se agregan bajo agitación, en una atmósfera anhidro, en porciones, 18 g de cloruro de aluminio finamente pulverizado. Terminada la adición se calienta durante 2 horas al reflujo. Después se deja enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de 100 g de hielo y 25 50 cc de ácido clorhídrico concentrado y se extrae dos veces, cada una con 100 cc de éter. Las fases orgánicas se reúnen,

5 se lavan dos veces, cada una con 100 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. La destilación del residuo de evaporación en alto vacío da en la fracción que hierve a 165 - 170° (0,05 mm) el 6-benzoil-indan-1-carboxilato de metilo.

Ejemplo 19

10 En forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 2 se obtiene, partiendo de 13 g de 6-benzoil-indan-1-carboxilato de metilo y 75 cc de lejía sódica 2-n en 500 cc de metanol, el ácido 6-benzoil-indan-1-carboxílico del p.éb. 0,04 = 200° como aceite amarillento y viscoso.

Ejemplo 20

15 A una temperatura de 15 - 20° y bajo exclusión de humedad se introduce en una solución de 27 g de cloruro de ácido 5-benzoil-6-acetoxi-indan-1-carboxílico en 200 cc de benceno anhidro amoniaco seco hasta saturar. Se evapora entonces la solución de reacción en vacío hasta sequedad y el residuo de evaporación se reparte entre 200 cc de agua y 3 veces 200 cc de cloruro metilénico. Las fases orgánicas se 20 lavan neutro, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Mediante cristalización fraccionada del residuo de evaporación en dimetilformamida-agua caliente se obtiene la 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxilamida del p.f. 205 - 207°

25 El producto de partida se puede obtener como sigue:

Una solución de 20 g de ácido 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxílico en 200 cc de acetanhidrido se calienta durante 4 horas al reflujo. Después se evapora en vacío hasta

sequedad, el residuo de evaporación se mezcla con 50 cc de tolueno y se evapora hasta sequedad. Esto se repite aún durante 2 veces. El ácido 5-benzoil-6-acetoxi-indan-1-carboxílico en bruto, así obtenido, se sigue elaborando directamente.

5 A una solución del producto en bruto antes obtenido en 200 cc de benceno anhidro se agregan a 0° 20 cc de cloruro oxalílico y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente bajo exclusión de humedad. Después se evapora en vacío hasta sequedad. Para completar la eliminación del
10 cloruro oxalílico en exceso se mezcla con 50 cc de benceno absoluto y se evapora en vacío hasta sequedad. Esto se repite entonces dos veces. El cloruro de ácido 5-benzoil-6-acetoxi-indan-1-carboxílico en bruto que queda como residuo de la evaporación se sigue elaborando directamente.

15 Ejemplo 21

Partiendo de 10 g de una mezcla de 5-benzoil- y 6-benzoil-indan-1-acetato de metilo se obtiene, análogo al procedimiento descrito en el ejemplo 2, con 30 cc de lejía sódica 2-n en 300 cc de metanol, el ácido 5-benzoil- ó bien
20 6-benzoil-indan-1-acético del p.f. 133 - 135° (en éter-éter de petróleo).

El producto de partida se obtiene como sigue:

A una solución de 10,8 g de cloruro benzóilico y 11,25 g de indan-1-acetato de metilo en 120 cc de sulfuro
25 de carbono absoluto se agregan bajo agitación, en una atmósfera libre de agua, en porciones, 22,9 g de cloruro de aluminio finamente pulverizado. Terminada la adición se sigue agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se vierte la mezcla de reacción en 500 g de hielo y se extrae dos veces,

5 cada una con 150 cc de éter. Las fases orgánicas se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. La destilación en vacío del residuo de evaporación da, en la fracción que hierve a 165 - 170° (0,04 mm), una mezcla del 5- y 6-benzoil-indan-1-carboxilato de metilo.

Ejemplo 22

10 En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se obtiene, partiendo de 6 g de 6-metoxi-indan-1-acetato de metilo y 11,5 g de cloruro benzoílico, el 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-acetato de metilo del p.eb. 0,04 = 180 - 185° (aceite amarillo).

Ejemplo 23

15 En forma análoga a como descrito en el ejemplo 2 se obtiene, partiendo de 7,5 g de 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-acetato de metilo y 50 cc de lejía sódica 2-n en 300 cc de metanol, el ácido 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-acético del p. f. 148 - 150° (en éter-éter de petróleo).

Ejemplo 24

20 Una solución de 1,4 g de ácido 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-acético en 300 cc de metanol absoluto se mezcla con 0,5 cc de ácido sulfúrico concentrado y, bajo exclusión de agua se calienta durante 8 horas bajo reflujo. Después se evapora en vacío a un volumen de 5 cc y la mezcla de reacción se reparte entre 20 cc de agua y dos veces 20 cc de éter. Las
25 fases orgánicas se reúnen, se lavan neutro, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. La destilación del residuo de evaporación en alto vacío suministra en la fracción

que hierve a 180° (0,04 mm) el 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-acetato de metilo como aceite amarillo que es idéntico al producto obtenido en el ejemplo 22.

Ejemplo 25

5 A una solución de 10 g de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-acetato de etilo en 50 cc de cloruro metilénico absoluto se agregan, bajo agitación a 5° , en porciones, 26,6 g de cloruro de aluminio finamente pulverizado y a
10 continuación 16,9 g de cloruro benzoílico tan lentamente de manera que la solución de reacción hierva ligeramente al reflujo. Terminada la adición se deja seguir hirviendo durante
15 30 minutos, se enfría a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se vierte en 300 g de hielo. Se extrae 3 veces, cada una con 100 cc de cloruro metilénico, las fases orgánicas se lavan neutro, se seca sobre sulfato sódico y se evapora
en vacío hasta sequedad. La cromatografía del residuo de evaporación en 500 g de gel de sílice con cloruro metilénico como eluyente da el 6-hidroxi-7-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-acetato de etilo del p.eb. $0,04 = 190^{\circ}$.

20 Ejemplo 26

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 2 se obtiene, partiendo de 5,5 g de 6-hidroxi-7-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-acetato de etilo y 20 cc de lejía sódica
2-n en 250 cc de etanol, el ácido 6-hidroxi-7-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilacético en forma de cristales amarillos
25 del p.f. $118 - 120^{\circ}$ (en éter-éter de petróleo).

Ejemplo 27

En una suspensión de 440 mg de hidruro sódico (al 58 % en aceite mineral) en 6 cc de tetrahidrofurano se agrega en una atmósfera de nitrógeno, bajo agitación, en el
5 plazo de 30 minutos, una solución de 2,36 g de 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxilato de metilo en 6 cc de tetrahidrofurano absoluto, presentándose un fuerte desarrollo de gas. Terminada la adición se agregan nuevamente 440 g de hidruro sódico (al 58 % en aceite mineral) y 1 cc de ioduro metílico
10 y se sigue agitando durante 30 minutos a 40°. Después se vierte la mezcla de reacción cuidadosamente sobre 50 g de hielo y se extrae dos veces, cada una con 50 cc de cloroformo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan consecutivamente con solución fría, saturada de bicarbonato sódico y con agua, se se
15 ca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. La cromatografía del residuo de evaporación en 30 g de gel de sílice con benceno-éster acético (10:1) como eluyente suministra el 1-metil-5-benzoil-6-metoxi-indan-1-carboxilato de metilo como aceite incoloro (espectro de masas: M^t: 324).

20 Ejemplo 28

Partiendo de 0,4 g de 1-metil-5-benzoil-6-metoxi-indan-1-carboxilato de metilo y 5 cc de lejía sódica 2-n en 15 cc de metanol se obtiene en forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 2, el ácido 1-metil-5-benzoil-6-metoxi-
25 indan-1-carboxílico del p.f. 135 - 137° (en éter-éter de petróleo). El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

A una suspensión de 440 mg de hidruro sódico (al 58 % en aceite mineral) en 6 cc de tetrahidrofurano absoluto

se le agregan en una atmósfera de nitrógeno, bajo agitación, a 45°, 0,75 cc de ioduro metílico y a continuación, en el plazo de 30 minutos una solución de 2,36 g de 5-benzoil-6-hidroxindan-carboxilato de metilo en 6 cc de tetrahidrofurano absoluto con lo que se presenta un fuerte desarrollo de gas. Terminada la adición se agregan nuevamente 440 mg de hidruro sódico (al 58 % en aceite mineral) y 1 cc de ioduro metílico y se sigue agitando durante 30 minutos a 40°. Después se vierte la mezcla de reacción cuidadosamente en 50 g de hielo y se extrae 2 veces, cada una con 50 cc de cloroformo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan consecutivamente con solución fría, saturada, de bicarbonato sódico y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. La cromatografía del residuo de evaporación en 30 g de gel de sílice con benceno-éster acético (10:1) como eluyente da el 1-metil-5-benzoil-6-metoxi-inden-1-carboxilato de metilo como aceite incoloro (espectro de masas: M⁺: 324).

Ejemplo 29

A una suspensión de 8,05 g de N-clorosuccinimida en 200 cc de tolueno absoluto se le agregan bajo agitación, en una atmósfera de nitrógeno, a 0°, 6 cc de sulfuro dimetílico y a continuación, a -25°, una solución de 12 g de 5-hidroximetilfenil-6-metoxi-indan-1-carboxilato de metilo en bruto en 50 cc de tolueno absoluto. Terminada la adición se sigue agitando aún durante 90 minutos a -25°. Se agregan entonces 8,3 cc de trietilamina a la solución de reacción, se sigue agitando aún durante 5 minutos y se reparte entre 2 x 100 cc de ácido clorhídrico 2-n y 2 veces 100 cc de éter. Las fases orgánicas se lavan neutro, se seca sobre sulfato sódico

y se evapora en vacío. La cromatografía del residuo de evaporación en gel de sílice con cloruro metilénico como eluyente suministra el 5-benzoil-6-metoxi-indan-1-carboxilato de metilo. El producto de partida se puede obtener como sigue:

- 5 A una solución de 103 g de 6-metoxi-indan-1-carboxilato de metilo en 500 cc de CH_2Cl_2 absoluto se agregan bajo agitación en una atmósfera inerte a 0° , gota a gota, 90 cc de tetracloruro de titanio y a continuación, en el plazo de 30 minutos una solución de 60 g de diclorometil-metiléter en 100
- 10 cc de cloruro metilénico absoluto, A continuación se sigue agitando durante 40 minutos a 0° y durante otros 60 minutos a temperatura ambiente. Se vierte entonces sobre 1 kg de hielo y se extrae 5 veces, cada una con 500 cc de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío.
- 15 La destilación del residuo de evaporación suministra en la fracción que hierve a 180° (0,09 mm Hg) una mezcla de 5- 6 bien 7-formil-6-metoxi-indan-1-carboxilato de metilo que por cristalización fraccionada en éter-cloruro metilénico-pentano o por cromatografía en gel de sílice con cloruro metilénico
- 20 como eluyente, se pueden separar.

El 5-formil-6-metoxi-indan-1-carboxilato de metilo funde a $82 - 84^\circ\text{C}$.

- A 2,4 g de virutas de magnesio, recubiertas de poco tetrahidrofurano absoluto, se gotea bajo agitación, en
- 25 una atmósfera de nitrógeno, lentamente, una solución de 15,7 g de bromobenceno en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. Terminada la adición se sigue agitando aún durante 1 hora a 40° . Después se enfría a temperatura ambiente, la solución de reacción se pasa a un embudo goteador y esta solución se gotea lentamente,
- 30 lentamente, bajo agitación, en una atmósfera inerte, a -10°C a

23 g de 5-formil-6-metoxi-indan-1-carboxilato de metilo en 150 cc de tetrahidrofurano absoluto. Terminada la adición se sigue agitando durante 1 hora a 0° y durante la noche a temperatura ambiente. Después se vierte la solución de reacción en 200 cc de una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae dos veces, cada una con 500 cc de cloruro metilénico. Las fases orgánicas se lavan neutro, se seca sobre sulfato sódico, se trata 2 veces con carbón activo y se evapora en vacío. El 5-hidroximetilfenil-6-metoxi-indan-1-carboxilato de metilo en bruto, contenido en el residuo de evaporación (mezcla de diastereomeros) se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

Ejemplo 30

A 5 g de 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxilnitrilo en 50 cc de etilenglicol se agregan 5 g de hidróxido sódico finamente pulverizado y bajo agitación se calienta en una atmósfera inerte durante 18 horas a 160°. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se vierte sobre 100 g de agua de hielo y se extrae dos veces, cada una con 100 cc de éter. La fase acuosa se ajusta con ácido clorhídrico concentrado a un pH de 2 y se extrae dos veces, cada una con 100 cc de cloroformo. Las fases orgánicas se lavan neutro, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. Por cristalización fraccionada en etanol se obtiene el ácido 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxílico del p.f. 185 - 187°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

A 1,0 g de 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxilamida se agregan 10 cc de oxiclорuro de fósforo y se calienta

5 durante 1 hora bajo exclusión de agua a 60°. Después se evapora en vacío hasta sequedad y el residuo de evaporación se reparte entre 2 veces 200 cc de cloruro metilénico y 20 cc de agua. Las fases orgánicas se lavan neutro, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Del residuo de evaporación cristaliza con éter-éter de petróleo el 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxilnitrilo de p.f. 90 - 91° (plaquitas amarillas).

Ejemplo 31

10 Tabletas conteniendo 100 mg de sustancia activa se preparan en la forma usual con la siguiente composición:

Composición

15	Acido 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxílico	100 mg
	Fécula de trigo	73 mg
	Lactosa	50 mg
	Acido silícico coloidal	13 mg
	Talco	12 mg
	Estearato de magnesio	2 mg
		<hr/>
		250 mg

20 Preparación

25 El ácido 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxílico se mezcla con una parte de la fécula de trigo, de lactosa y ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz. Otra parte de la fécula de trigo se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla pulverulenta se amasa con este engrudo hasta obtener una masa lige-

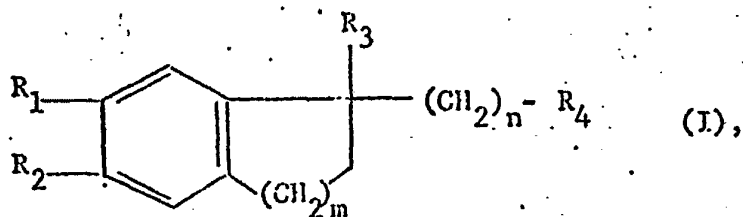
ramente plástica.

La masa plástica se pasa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado seco obtenido se vuelve a pasar a través de un tamiz. Se agregan entonces la restante fécula de trigo, talco y estearato de magnesio y se mezcla y la mezcla se prensa a tabletas con 250 mg de peso con muesca de rotura.

NOTA

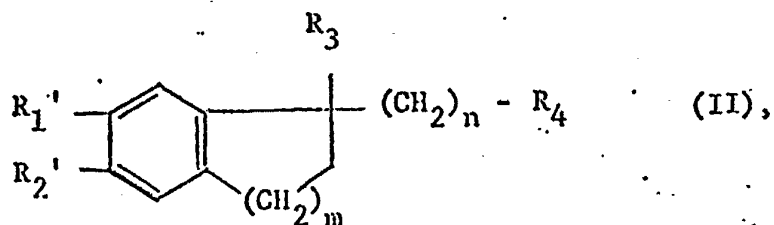
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Suiza con fecha 14 de febrero de 1974, nº 2094/74, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS HIDROAROMÁTICOS, caracterizándose por lo siguiente:

1. Procedimiento para la obtención de compuestos hidroaromáticos de fórmula general I



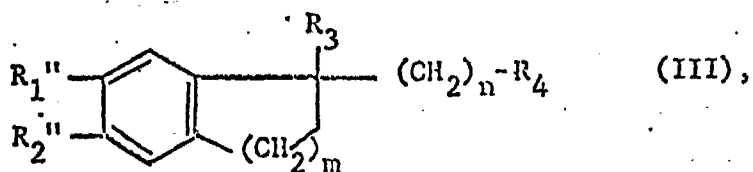
donde uno de los dos restos R_1 y R_2 significa el resto acilo de un ácido carboxílico de caracter aromático y el otro significa hidrógeno o hidroxilo, en caso dado esterificado o eterado, R_3 significa hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo, R_4 significa carboxilo, en caso dado esterificado o amidado, m representa 1 ó 2 y n es 0 ó 1, en forma libre o en forma de sus sales, caracterizado porque

a) en un compuesto de fórmula general II



donde uno de los restos R_1' y R_2' significa hidrógeno y el otro significa hidrógeno o hidroxilo, en caso dado esterificado o eterado R_1 ó R_2 , ó un resto aciloxi R_2O ó R_1O derivado de un ácido carboxílico de caracter aromático, y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n y m tienen los significados indicados, se introduce el resto acilo R_2 ó R_1 de un ácido carboxílico de caracter aromático, ó

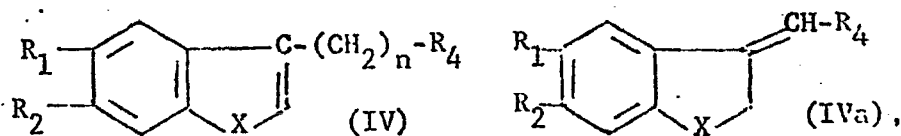
b) en un compuesto de fórmula general III



donde uno de los restos R_1'' y R_2'' significa hidrógeno o hidroxilo, en caso dado esterificado o eterizado, y el otro significa un resto Y oxidable al resto acilo R_2 ó R_1 de un ácido carboxílico de caracter aromático y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n y m tienen

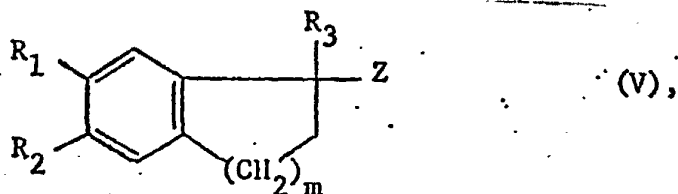
los significados indicados, el resto Y se oxida al resto acilo R_2 ó R_1 de un ácido carboxílico de carácter aromático, ó

c) en un compuesto de fórmula IV ó bien IVa



5 donde X significa un grupo $-(CH_2)_m$ ó $-CH=CH-$ y $R_1, R_2, R_3, R_4,$ n y m tienen los significados indicados, el (los) enlace(s) do-
ble(s) en la posición $\alpha, \beta-$ ó bien β, γ se reduce a R_4 y/
o en caso dado en el resto X, ó

d) en un compuesto de fórmula general V



10

15 donde Z significa un resto transformable en un grupo
 $-(CH_2)_n-R_4$ y $R_1, R_2, R_3, R_4,$ n y m tienen los significados
indicados, Z se transforma en un grupo $-(CH_2)_n-R_4$ y, si se
desea, en los compuestos obtenidos, dentro del margen de la
definición de los productos finales, se introducen, modifican
o disocian sustituyentes, y/o las mezclas de isómeros obte-
nidos se separan en los isómeros puros, y/o los racematos ob-
tenidos se disocian en los antípodas ópticos y/o una sal ob-
tenida se transforma en el compuesto libre, o un compuesto
20 libre obtenido se transforma en una de sus sales.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-

5 rizado porque un compuesto de fórmula II, donde uno de los restos R'_1 y R'_2 significa hidrógeno y el otro significa hidrógeno ó hidroxil, en caso dado esterificado o eterado R_1 ó R_2 , se hace reaccionar con un ácido carboxílico funcionalmente modificado de carácter aromático de fórmula R_2-OH ó R_1-OH .

3. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque como ácido carboxílico funcionalmente modificado R_2-OH ó bien R_1-OH se emplea el nitrilo o un anhídrido del mismo.

10 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transpone un compuesto de fórmula II, donde uno de los restos R'_1 y R'_2 es hidrógeno y el otro es hidroxil esterificado con un ácido carboxílico de carácter aromático R_2-OH ó R_1-OH .

15 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 - 4, caracterizado porque se trabaja en presencia de un ácido Lewis.

20 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se oxida un compuesto de fórmula III, donde uno de los restos R''_1 y R''_2 es hidrógeno o hidroxil, en caso dado esterificado o eterado, y el otro significa un resto aril ó bien heteroarilhidroximetílico Y derivado de un ácido carboxílico de carácter aromático R_1-OH ó bien R_2-OH ,

25 7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula V, donde Z significa

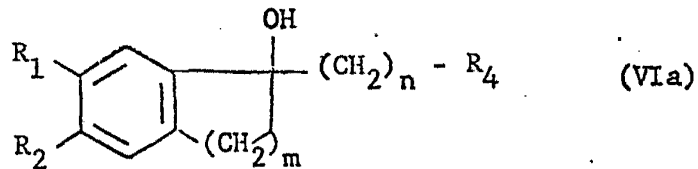
un grupo $-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}'$ y Z' significa un grupo carboxilo funcionalmente modificado distinto a los grupos carboxilo esterificados o amidados R_4 , de fórmula $-\text{CZ}_1\text{Z}_2\text{Z}_3$, donde Z_1 , Z_2 y Z_3 significan halógeno o conjuntamente el grupo nitrilo ó Z_1 y Z_2 significan juntos el grupo oxo ó imino y Z_3 significa un grupo hidroxilo esterificado, ó siempre que Z_1 y Z_2 signifiquen imino, un grupo hidroxilo eterado, ó Z significa un grupo de fórmula $-\text{C}=\text{C}=\text{O}$, se someta a la hidrólisis (reacción con agua), alcoholólisis (reacción con un alcohol) ó aminólisis (reacción con amoniaco o con una amina que muestre como mínimo un átomo de hidrógeno).

8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque en un compuesto de fórmula V un grupo de fórmula $-\text{C}=\text{C}=\text{O}$ se hidroliza al grupo carboximetilo, ó un grupo carboxilo funcionalmente modificado Z' se hidroliza al grupo carboxilo libre, ó un grupo ciano Z' , donde Z' significa el grupo $\text{CZ}_1\text{Z}_2\text{Z}_3$ y Z_1 , Z_2 y Z_3 juntos representan el grupo nitrilo, se hidroliza al grupo carbamoilo R_4 , ó un grupo iminoéter Z' de fórmula $-\text{CZ}_1\text{Z}_2\text{Z}_3$, donde Z_1 y Z_2 juntos representan el grupo imino y Z_3 significa un grupo hidroxilo eterado, se hidroliza a un grupo carboxilo esterificado R_4 .

9. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque en un compuesto de fórmula V una agrupación de anhídrido de ácido Z' , donde Z' significa el grupo $-\text{CZ}_1\text{Z}_2\text{Z}_3$, Z_1 y Z_2 significan juntos el grupo oxo y Z_3 significa un grupo hidroxilo esterificado, se alcoholiza a un grupo carboxilo esterificado R_4 ó el grupo ceteno de fórmula $-\text{C}=\text{C}=\text{O}$ se alcoholiza a un grupo carboximetílico esterificado $-\text{CH}_2-\text{R}_4$.

10. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque en un compuesto de fórmula IV una agrupación de anhídrido de ácido Z', donde Z' significa el grupo $-CZ_1Z_2Z_3$, Z₁ y Z₂ juntos significan el grupo oxo y Z₃ significa un grupo hidroxilado esterificado, se aminoliza a un grupo carboxilo amidado R₄ ó el grupo ceteno $-C=C=O$ se aminoliza a un grupo carboximetilo amidado $-CH_2-R_4$.
- 5
11. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula IV, donde Z significa un grupo $-(CH_2)_n-Z'$ y Z' significa el grupo formilo, en caso dado presente en forma de hidrato, se oxida.
- 10
12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas que faltan, ó un producto de partida se emplea en forma de una sal y/o racemato o bien antípoda o se forma bajo las condiciones de reacción.
- 15
13. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 6 y 12, caracterizado porque en lugar de los compuestos de fórmula III se parte de un producto de partida donde X es un resto aril- ó bien heteroarilmetilo derivado del resto acilo de un ácido carboxílico, y el compuesto de fórmula III, intermedariamente formado, donde Y significa un resto arile ó bien heteroarilo derivado de un ácido carboxílico de carácter aromático, se sigue oxidando según la presente invención.
- 20
- 25
14. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 12

caracterizado porque en lugar de un compuesto de fórmula IVb se parte del correspondiente alcohol terciario de fórmula



5 y el compuesto de fórmula IVb formado intermediariamente en la reducción en medio ácido se reduce según la presente invención.

10 15. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 7 y 12, caracterizado porque en lugar de compuestos de fórmula V, donde Z significa un grupo $-C=C=O$, se parte de la correspondiente diazocetona, donde Z significa un grupo $-CO-\overset{+}{C}H-N_2$, y el ceteno intermediariamente formado se sigue reaccionando según la presente invención con agua, un alcohol, amoniaco o una amina que contenga como mínimo un átomo de hidrógeno.

15 16. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 11 y 12, caracterizado porque en lugar de compuestos de fórmula V donde Z significa un grupo formilo, en caso dado presente en forma de hidrato, se parte del correspondiente compuesto hidroximetílico ó de un éster del mismo y el aldehído de fórmula V intermediariamente formado, en caso dado en forma de hidrato, se sigue oxidando según la presente invención.

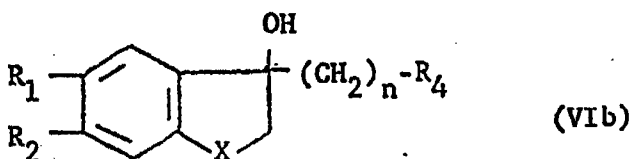
20 17. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 8 y 12, caracterizado porque en la hidrólisis de un iminoéter de fórmula V, donde Z significa el grupo $-(CH_2)_n-Z'$, Z' signifi-

ca el grupo $-CZ_1Z_2Z_3$, Z_3 representa un grupo hidroxí eterado y Z_1 y Z_2 juntos representan el grupo imino, el nitrilo correspondiente, donde Z_1 , Z_2 y Z_3 juntos representan el grupo nitrilo, se hace reaccionar en presencia de un medio ácido, por ejemplo, de ácido clorhídrico ó cloruro amónico, con un alcohol y el iminoéter formado intermediariamente se hidroliza según la presente invención.

18. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula V, donde Z significa un grupo $-(CH_2)_n-Z'$ y Z' significa el grupo formilo, en caso dado presente en forma de hidrato, un grupo estirilo ó un grupo carboxicarbonilo, en caso dado funcionalmente modificado, se oxida.

19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 19, caracterizado porque se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, ó un producto de partida se emplea en forma de una sal y/o racemato o bien antípoda, ó de forma bajo las condiciones de reacción.

20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 19, caracterizado porque en lugar de un compuesto de fórmula IV ó bien IVa se parte del correspondiente alcohol terciario de fórmula



y el compuesto de fórmula IV ó bien IVa formado intermedia-
riamente en medio ácido, se reduce según la presente inven-
ción.

21. Procedimiento según una de las reivindicaciones
5 1, 11 y 19, caracterizado porque en lugar de compuestos de
fórmula V, donde Z significa un grupo formilo, en caso dado
presente en forma de hidrato, se parte del correspondiente
compuesto hidroximetílico ó de un éster del mismo ó del corres-
pondiente compuesto estirílico y el aldehído de fórmula V
10 intermediariamente formado, en caso dado presente en forma de
hidrato, se sigue oxidando según la presente invención.

22. Procedimiento según una de las reivindicaciones
1, 11 y 19, caracterizado porque en lugar de compuestos de
fórmula V, donde Z significa un grupo formilo, en caso dado
15 presente en forma de hidrato, se parte de un compuesto de fór-
mula V donde Z significa un grupo de fórmula $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \\ \text{CH}-\text{CH}-\text{COOR} \end{matrix}$
y R significa alcoxi inferior o hidroxí, y la mezcla de com-
puestos de fórmula V formada por desproporcionamiento, en ca-
so dado después de hidrólisis al ácido libre, donde Z signi-
20 fica, por una parte un grupo de fórmula $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{COOH}$ y, por
otra parte, un grupo de fórmula $-\text{CH}_2\text{CHO}$, se sigue reaccionan-
do según la presente invención.

23. Procedimiento según una de las reivindicaciones
1 - 22, caracterizado porque se preparan los compuestos de
25 fórmula general I, donde uno de los dos restos R_1 y R_2 signi-
fica un resto de fórmula $R-\text{CO}$, donde R representa un resto
benzoilo, piridoilo o tenoilo, en caso dado sustituido por

alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o trifluormetilo, y el otro significa hidrógeno ó hidroxilo, en caso dado esterificado con un ácido alcano inferior-carboxílico ó eterado con un alcohol inferior, en cada caso con hasta 7 átomos de carbono, R_3 significa hidrógeno, alquilo inferior ó α -hidroxialquilo inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, R_4 significa un grupo carboxilo esterificado en caso dado por un alcohol inferior, que está sustituido por un resto arilo en caso dado sustituido por alcoxi inferior, alquilo inferior, halógeno y/o trifluormetilo, por un resto heteroarilo en caso dado sustituido por alquilo inferior o alcoxi inferior, por alcoxi o por hidroxilo, ó como grupo amino significa un grupo dialquilo inferior-amino-alquilo inferior-amino, hidroxilamino, hidrazino, un grupo mono- ó dialquilo inferior-amino ó un grupo carboxilo amidado que lleva en caso dado un grupo tiomorfolino, piperidino, pirrolidino ó N'-alquilo inferior-piperazino con C-alquilo inferior, y n significa 0 ó 1 y m representa 1 ó 2.

24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 22, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general I, donde uno de los dos restos R_1 y R_2 significa un resto de fórmula R-CO-, donde R significa un resto benzoilo, piridoilo ó tenoilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o trifluormetilo, y el otro significa hidrógeno, hidroxilo esterificado en caso dado con un ácido alcano inferior-carboxílico con 2 a 4 átomos de carbono ó eterizado con un alcohol inferior con 1 a 4 átomos de carbono, R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, R_4 significa un grupo carboxi-

lo en caso dado esterificado por un alcohol inferior, que puede estar sustituido por un resto fenilo ó piridilo, en caso dado sustituido por metilo, metoxi, cloro y/o trifluormetilo, por alcoxi inferior o hidroxilo, ó como grupo amino significa
5 hidroxilamino, hidrazino ó un grupo carboxilo amidado mostrando un grupo amino en caso dado con N-mono- ó N,N-dialquilo inferior, n es 0 ó 1 y m es 1 ó 2.

25. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 22, caracterizado porque se preparan los compuestos de
10 fórmula general I, donde uno de los restos R_1 y R_2 significa benzoilo, tencilo ó piridoilo, en caso dado sustituido por metilo, metoxi, cloro y/o trifluormetilo, y el otro significa hidrogeno, acetoxi e hidroxilo, R_3 significa hidrógeno, R_4 significa carboxilo o carbamilo en caso dado esterificado con
15 un alcohol inferior, un piridilmetanol, un hidroxialcohol inferior ó un alcohol inferior con hasta 4 átomos de carbono, n es 0 ó 1 y m es 1.

26. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 22, caracterizado porque se preparan los compuestos de
20 fórmula general I, donde uno de los restos R_1 y R_2 significa benzoilo simplemente sustituido en caso dado por alquilo inferior o alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, trifluormetilo o halógeno, y el otro significa hidroxilo, R_3 significa hidrógeno, R_4 significa carboxilo en caso dado esterificado con un alcohol inferior con 1 a 4 átomos de carbono, n
25 es 0 y m es 1.

27. Procedimiento según una de las reivindicaciones

1 - 22, caracterizado porque se prepara el 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxilato de metilo.

28. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 22, caracterizado porque se prepara el ácido 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxílico.

29. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 22, caracterizado porque se prepara el 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxilato de n-butilo.

30. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 22, caracterizado porque se prepara el 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxilato de etilo.

31. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 22, caracterizado porque se prepara el ácido 5-(p-clorobenzoil)-6-hidroxi-indan-1-carboxílico.

32. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 22, caracterizado porque se prepara la 5-benzoil-6-hidroxi-indan-1-carboxilamida.

33. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 22, caracterizado porque se prepara el ácido 5-(o-clorobenzoil)-6-hidroxi-indan-1-carboxílico.

34. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 22, caracterizado porque se prepara el ácido 6-benzoil-indan-1-carboxílico.

35. Procedimiento según una de las reivindicaciones
1 - 34, caracterizado porque uno de los nuevos compuestos se
prepara en forma de una mezcla de isómeros (mezcla de race-
máticos) de isómeros puros (racematos), antípodas ópticos puros
5 y/o en forma libre ó en forma de sal.

36. Procedimiento para la obtención de compuestos
hidroarómáticos, tal y como queda sustancialmente descrito en
la presente memoria.

Esta memoria consta de 62 hojas escritas a má-
10 quina por una sola cara.

Madrid

14 FEB. 1975

CIBA-GEIGY, A.G.

GOMEZ ACEDOS Y CASSET

p. p. Firmado: L. Gaeta Fernández

