

REF: LHG/AV/28259

Int. Cl.: C07C, A61K

Nº 434.751

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SANKYO COMPANY LIMITED

RESIDENCIA: 1-6, 3-chome, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku

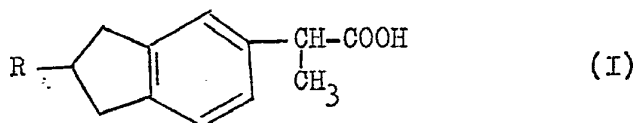
TOKYO (JAPON).-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
DERIVADOS DEL ACIDO INDANILPROPIONICO.

Prioridad: Patente japonesa n.º 17981/1974 del 12.2.74.

1 Esta invención se refiere a nuevos derivados del ácido indanilpropiónico, que son útiles farmacéuticamente en virtud de que presentan actividades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, y a su obtención.

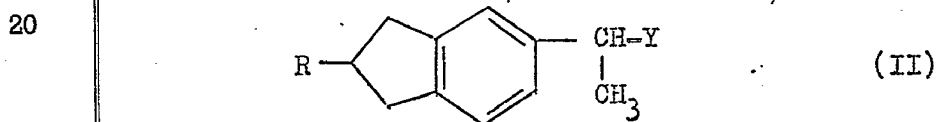
5 La invención proporciona compuestos que tienen la fórmula



10 (en la que R representa un radical etilo o un radical isopropilo) y sales farmacéuticamente aceptables de ésta.

 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en forma de isómeros ópticos. Los isómeros individuales, así como las mezclas de éstos, se incluyen dentro del alcance de esta invención.

15 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se obtienen por hidrólisis de un derivado del indano de fórmula



20 (en la que R tiene el significado dado anteriormente; e Y representa un radical alcóxicarbonilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoxi, un grupo ciano, o un radical carbamoilo) para obtener un compuesto de dicha fórmula (I) y, si es apropiado, salinificar dicho compuesto de fórmula (I) para obtener una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

25 La hidrólisis se lleva a cabo de modo adecuado por

30

1 tratamiento del derivado del indano de fórmula (II) con un
ácido mineral, o con una base de metal alcalino o alcalino
terreo. En general es conveniente utilizar una disolución
acuosa del ácido o de la base, opcionalmente en presencia
5 de un disolvente orgánico miscible con el agua. El ácido
mineral puede ser, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhí-
drico, sulfúrico o fosfórico, siendo preferible el ácido
clorhídrico o bromhídrico. La base puede ser un hidróxido,
carbonato o bicarbonato de un metal alcalino o alcalinote-
10 rreo, y es preferiblemente un hidróxido de un metal alcali-
no, por ejemplo hidróxido potásico o hidróxido sódico. Si
la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente
orgánico miscible en agua, éste puede ser adecuadamente un
ácido carboxílico (por ejemplo ácido acético o propiónico),
15 un alcohol, (por ejemplo metanol, etanol, isopropanol o n-
propanol), un glicol (por ejemplo etilenglicol o dietilen
glicol), una dialquilformamida (por ejemplo dimetilformami-
da), o una dialquilacetamida (por ejemplo dimetilacetamida).
Se prefiere utilizar una mezcla acuosa de tal disolvente
20 orgánico.

La reacción de hidrólisis se lleva a cabo preferible-
mente con calentamiento a una temperatura desde 70 a 150°C.
El tiempo de reacción puede variar, dependiendo principal-
mente de la temperatura de reacción y de la naturaleza del
25 material de partida, pero generalmente está en el intervalo
de 3 a 18 horas.

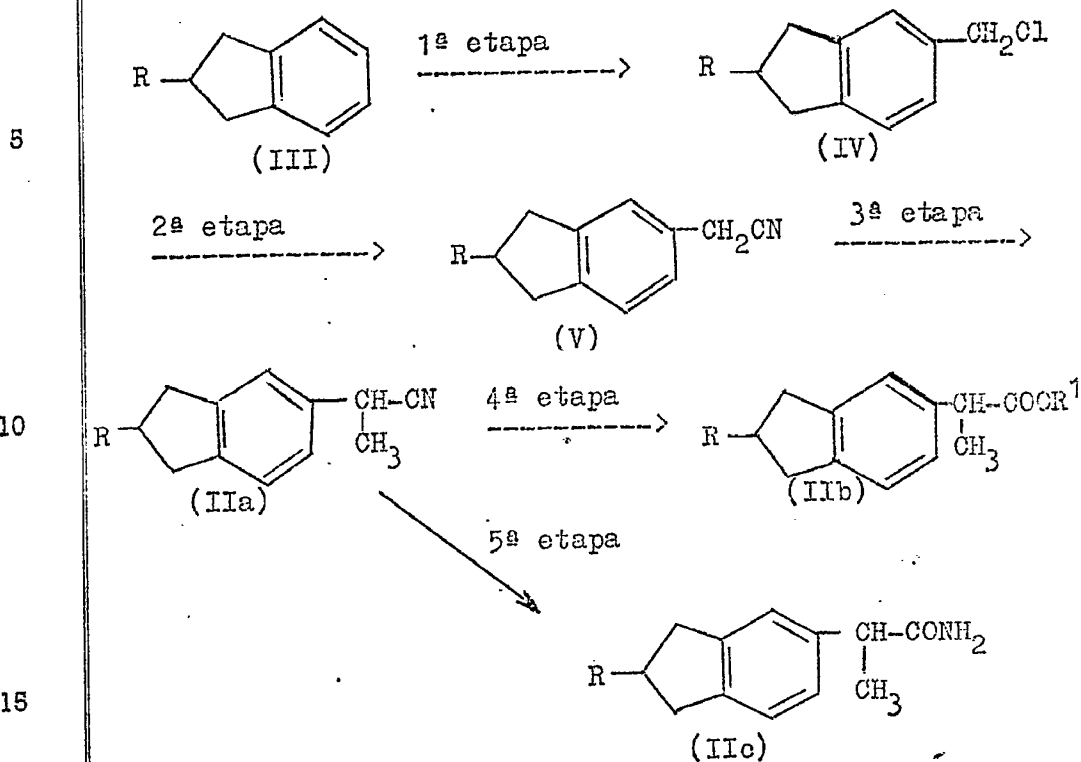
Después de completar la reacción, el producto deseado
se puede recuperar a partir de la mezcla de reacción median-
te técnicas convencionales. Por ejemplo, si se emplea un
30 ácido mineral para la hidrólisis, la mezcla de reacción se

1 puede verter sobre agua helada y extraer con un disolvente
orgánico adecuado (por ejemplo éter), agitar el extracto
con una disolución acuosa alcalina diluida, acidificar la
capa acuosa y reextraer con un disolvente orgánico adecuado,
5 lavar y secar el extracto resultante, y separar el disol-
vente por destilación para obtener el producto deseado. Por
otra parte, si se emplea para la hidrólisis una base de me-
tal alcalino o alcalinoterreo, el producto se puede recupe-
rar separando el disolvente por destilación a partir de la
10 mezcla de reacción, diluyendo el residuo con agua, agitan-
do la disolución acuosa resultante con un disolvente orgá-
nico inmiscible en agua (por ejemplo éter), acidificándola
y extrayéndola con un disolvente orgánico adecuado (por e-
jemplo éter), lavando el extracto con agua y secándolo, y
15 a continuación separando el disolvente por destilación del
extracto para obtener el producto deseado. Si es necesario,
el producto así obtenido se puede purificar por métodos
convencionales, tales como recristalización, destilación a
presión reducida, o cromatografía de columna.

20 El derivado de ácido indanilpropiónico de fórmula (I)
así obtenido, si es conveniente, se puede transformar en
una sal de éste farmacéuticamente aceptable por neutraliza-
ción del modo convencional. Tales sales farmacéuticamente
aceptables son sales de metales alcalinos o alcalinoterreos
25 tales como las sales de sodio, potasio, calcio y aluminio,
la sal de amonio, y sales de aminas orgánicas tales como
las sales de trietilamina, dicitclohexilamina, procaina, di-
bencilamina, piperidina y N-etilpiperidina.

30 Los materiales de partida de fórmula (II) utilizados
en el procedimiento de la invención, son asimismo compues-

1 tos nuevos y se pueden obtener por el procedimiento resu-
 mido en el siguiente esquema de reacciones:



En el esquema de reacciones, R tiene el significado ya definido y R¹ representa un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

20 En la primera etapa del esquema de reacciones, el compuesto (III) se calienta con formaldehído en disolución de ácido clorhídrico acuoso a 50-100°C, para obtener el compuesto (IV). En la segunda etapa, el compuesto (IV) se somete a reflujo con un cianuro de metal alcalino (por ejemplo cianuro potásico o cianuro sódico) en un disolvente orgánico adecuado, para obtener el compuesto (V). En la

25

30 tercera etapa, el compuesto (V) se somete a reflujo con un haluro de metilo (por ejemplo yoduro de metilo), en presencia de un compuesto de metal alcalino tal como óxido sódico, hidruro sódico o n-butil litio, en un disolvente or-

1 gánico adecuado, obteniendo el compuesto (IIa), que es uno
de los materiales de partida de fórmula (II) utilizados en
el procedimiento de la invención. Si se desea, el compues-
to (IIa) se puede transformar en el compuesto (IIb), otro
5 de los materiales de partida de fórmula (II), sometiéndolo
a reflujo con un alcohol que tenga de uno a 4 átomos de
carbono, en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo
ácido sulfúrico concentrado o ácido clorhídrico concentrado).
También, el compuesto (IIa) se puede transformar en el com-
10 puesto (IIc), que es el tercer tipo de los materiales de
partida de fórmula (II), por reacción con un ácido mineral
(por ejemplo ácido sulfúrico concentrado o ácido clorhídri-
co concentrado), a una temperatura de reacción en el inter-
valo desde la temperatura ambiente a 90°C.

15 Al final de cualquiera de las etapas de reacción en
la obtención de los compuestos de fórmula (II), el producto
deseado se puede separar de la mezcla de reacción mediante
técnicas convencionales y, si es necesario, purificar por
cualquiera de los métodos usuales, tales como cromatogra-
20 fía de columna o cromatografía en capa fina.

Los dos compuestos de fórmula (III), utilizados como
materiales de partida en la obtención de los compuestos de
fórmula (II), son ya conocidos. El compuesto de fórmula (III)
en el que R es un radical etilo se puede obtener por el pro-
25 cedimiento descrito por T. Wagner-Jauregg y otros en Chem.
Ber. 74, 1522 (1941); y el compuesto de fórmula (III) en
el que R es un radical isopropilo se puede obtener por el
procedimiento descrito por Pl. A. Plattner y otros, en Helv.
Chim. Acta, 30, 689 (1947).

30 Cuando se obtiene una mezcla de isómeros ópticos en cual-

1 quiera de los procedimientos descritos aquí anteriormente,
si se desea se puede resolver por técnicas convencionales
en un punto adecuado de la síntesis.

5 Que sepamos, no se han descrito hasta ahora en la bi-
bliografía científica derivados de ácido indanilpropiónico.
Hemos descubierto que los derivados del ácido indanilpropió-
nico de la presente invención tienen poderosas actividades
antiinflamatoria, analgésica y antipirética, juntamente con
10 toxicidades extremadamente bajas. En virtud de estas pro-
piedades, los compuestos de la presente invención son úti-
les como medicamentos; y, consiguientemente, la invención
también proporciona una composición farmacéutica que con-
tiene un compuesto de la citada fórmula (I) o su sal farma-
céuticamente aceptable, juntamente con un soporte o dilu-
yente farmacéutico.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuti-
camente aceptables se pueden administrar oral o parenteral-
mente por métodos convencionales. Consiguientemente, la
composición farmacéutica de la invención se puede formular
20 para la administración oral o parenteral, utilizando sopor-
tes o diluyentes farmacéuticos sólidos o líquidos, y opcio-
nalmente adyuvantes farmacéuticos adecuados, por ejemplo
como pastillas, cápsulas, líquidos inyectables y suspensio-
nes. La dosis óptima puede variar, dependiendo de la edad,
25 peso del cuerpo y condición clínica del enfermo, pero la
dosis diaria total para adultos generalmente debe estar en
el intervalo de 50 mg a 2.000 mg del compuesto de la inven-
ción, convenientemente administrado en dosis divididas tres
o cuatro veces por día.

30 Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la

1 invención se ilustran mediante los siguientes ensayos, en
los que se utilizó el ácido acetilsalicílico con fines com-
parativos.

I. Actividad antiinflamatoria

5 (1) Ensayo del edema de la carragenina en ratas

Los compuestos ensayados mostrados en la Tabla I se
administran oralmente, en suspensión acuosa de goma de tra-
gacanto a ratas macho de la raza Wistar que tienen un peso
de 120-150 g, que han ayunado durante la noche. Después de
10 minutos, la inflamación se provoca por el método de Win-
ter y otros, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962),
inyectando subcutáneamente 0,05 ml de suspensión de carra-
genina al 1 % en el tegido plantar de la pata trasera. Se
mide volumétricamente el edema de la pata, inmediatamente
15 antes y tres horas después de la inyección de carragenina,
y la respuesta (R) se calcula mediante la ecuación siguiente:

$$R = (V - V_0) / V_0$$

en la que V_0 y V representan los volúmenes de pata 0 y tres
horas después de la inyección de carragenina, respectiva-
20 mente.

(2) Ensayo de la artritis inducida por adyuvante en ratas
(efecto terapéutico sobre artritis establecida)

Ratas hembra de 7-8 semanas de edad de raza Lewis o
Sprague-Dawley se inyectaron intradérmicamente en la pata
25 trasera con 0,5 mg de Mycobacterium butyricum muerto por el
calor en 0,05 ml de parafina líquida. Dieciocho días des-
pués de esta inyección de adyuvante, los animales con artri-
tis bien establecida se seleccionan y a continuación se tra-
tan durante 7 días consecutivos con los compuestos objeto
30 de ensayo mostrados en la Tabla 1, administrados oralmente

1 dos veces por día. La respuesta a esta terapia se determina
midiendo el espesor del pie inyectado con un micrómetro al
comienzo (día 18) y al final (día 25) del periodo de tera-
pia

5 II. Actividad analgésica sobre el dolor inflamatorio

(1) Ensayo del dolor inducido por fermentos en ratas (Método de Randall-Selitto)

10 Ratas macho de la raza Wistar con un peso de 70-80 g,
se inyectan en la superficie plantar de la pata trasera con
0,1 ml de una suspensión al 5% de fermento seco, para obten-
er inflamación de la misma. A continuación se mide el co-
mienzo de la reacción de dolor cuando se aplica presión a
la pata, utilizando el aparato descrito por Randall y Se-
litto en Archs int. Pharmacodyn. Ther. 111, 409 (1957), y
15 se eligen los animales que cumplen las condiciones siguien-
tes:-

(a) el umbral en la pata inflamada es menor que 50 mm
de Hg; y

20 (b) la diferencia en los umbrales entre las patas in-
flamada y no inflamada es mayor que 50 mm de Hg.

Los compuestos ensayados mostrados en la Tabla 1 se admi-
nistran oralmente a estos animales elegidos, 4 horas des-
pués de la inyección de la suspensión de fermento seco. El
umbral de la reacción de dolor se determina como antes, y
25 el aumento en tanto por ciento en el umbral de dolor (% IPT)
de cada animal se calcula mediante la ecuación

$$\% IPT = (Pd - Pi / Po - Pi) \times 100$$

30 en la que Po y Pi representan los umbrales antes de la me-
dicación en las patas inflamada y no inflamada, respectiva-
mente, y Pd representa el umbral en la pata inflamada des-

1 pués de la medicación. El valor de Pd se mide 1 y 3 horas
después de la administración de los compuestos ensayados y
se calcula un valor medio para el % de IPT a partir de estas
dos medidas.

5 (2). Ensayo del dolor térmico en ratas

Se utiliza para este ensayo el método descrito por
Y. Iizuka y K. Tanaka en Folia Pharmacol. Japan, 70, 697
(1974). Ratas macho de 5 a 7 semanas de edad de la raza
Wistar reciben una lesión por calor patrón en su pata trase-
10 ra, sumergiéndola durante 5 segundos en agua a 57°C. Mas de
1 hora después se puede denotar fácilmente una reacción de
dolor por aplicación ulterior de calor (5 segundos a 40°C)-
es decir, inmediatamente después de este tratamiento el ani-
mal levanta su pata herida, probablemente para evitar ul-
15 terior dolor que puede ser producido por contacto con la ma-
lla de alambre de su jaula. El "tiempo de reacción de dolor"
se toma como el tiempo total durante el cual este comporta-
miento de levantar la pata tiene lugar durante un periodo
de 30 segundos. Los compuestos ensayados mostrados en la Ta-
20 bla 1 se administran oralmente a las ratas dos horas des-
pués de la aplicación del calor, y la respuesta a las dro-
gas se determina por cálculo del valor medio de los tiempos
de reacción de dolor medidos 1 y 2 horas después de la ad-
ministración de la droga.

25 III. Actividad antipirética

Ensayo de la fiebre inducida por TTG en conejos de Indias.

Se determina la actividad antipirética mediante una
modificación del método descrito por Kobayashi y Takagi en
Jap. J. Pharmacol. 18, 80 (1968). Se provoca la fiebre en
30 conejos de Indias hembras de la raza Hartley con un peso de

1 aproximadamente 300 g, que han ayunado durante la noche,
inyectándoles con 10 $\mu\text{g/ml/Kg}$ de TTG (un polisacárido elabo-
rado por Pseudomonas fluorescens, obtenido por Fujisawa
Pharmaceutical Co., Ltd., Japan). Una hora después de la
5 inyección, se seleccionan los animales objeto de ensayo que
tienen una temperatura rectal en el intervalo de 0,8 a 1,2
°C por encima de la normal. Los compuestos ensayados mos-
trados en la Tabla 1 se administran oralmente a estos ani-
males seleccionados 1,5 horas después de la inyección de
10 TTG, y la respuesta a las drogas se determina calculando
el valor medio de las temperaturas rectales medidas 1 y 2
horas después de la administración de las drogas.

Análisis estadístico

15 Se analizan los resultados obtenidos en los ensayos
farmacológicos. Con objeto de obtener la línea de regresión
de \underline{H} (tanto por cien de inhibición de respuesta) sobre \underline{D}
(dosis de la droga ensayada), se calcula la \underline{H} para cada a-
nimal a partir de la relación de la respuesta a la respues-
ta media en un grupo no medicado. La línea de regresión y
20 ID_{50} (50% de la dosis de inhibición) se obtienen por el mé-
todo de los mínimos cuadrados. Los límites de confianza pa-
ra los valores de ID_{50} se calculan por medio de la ecuación
de Fieller.

25 Sin embargo, en el ensayo de la artritis por adyuvan-
te, la relación (RR) de respuestas después/antes de la medi-
cación se calcula primero, siendo determinada la respuesta
mediante los espesores del pie inyectado. El valor de \underline{H} pa-
ra cada animal se calcula a continuación a partir de la re-
lación de \underline{RR} a \underline{RRc} , donde \underline{RRc} representa el valor medio de
30 \underline{RR} para un grupo no medicado.

1

En el ensayo por el método de Randall-Selitto, el valor de H para cada animal se obtiene directamente a partir del tanto por cien de aumento en el umbral de dolor, después de ajustarlo por el valor medio correspondiente para un grupo no medicado.

5

Toxicidad aguda

10

La toxicidad aguda de los dos compuestos de la invención mostrados en la Tabla 1 se determina administrando una dosis oral sencilla a ratones ICR machos de 5 semanas. El efecto letal se expresa como X/n , en el que X es el número de animales que se mueren una semana después de la administración y n es el número total de animales utilizados en el ensayo.

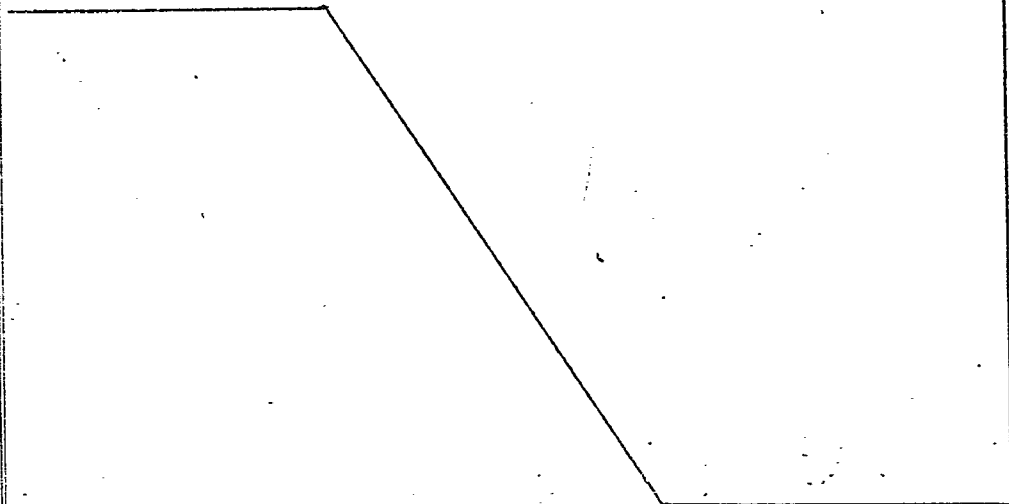
15

Los datos así obtenidos a partir de los ensayos farmacológicos se muestran en la Tabla 1. Los intervalos de valores mostrados entre paréntesis para ID_{50} (50 % de la dosis de inhibición) son los correspondientes a los límites de confianza estadísticos del 95 %. En el caso del ensayo de artritis por adyuvante, los valores dados son para ID_{30} (30 % de la dosis de inhibición).

20

25

30



1
TABLA 1

Compuesto ensayado	Actividad anti-inflamatoria	Actividad analgésica	Actividad antipirética	Toxicidad aguda	
5	Ensayo del edema por carragenina ID ₅₀ (mg/kg por hueso) 7,1 (6,8-8,2)	Ensayo de artritis por adyuvante ID ₃₀ (mg/kg/día por hueso) Lewis 7,4 (5,4-10,1) - Sprague Dawley 3,6 (1,8-7,9)	Ensayo del dolor térmico ID ₅₀ (mg/kg por hueso) 2,5 (1,4-4,9)	Ensayo de la fiebre inducida por PPG ID ₅₀ (mg/kg por hueso) Dosis (mg/kg) 1690	X/n 0/5
10	Acido 2-(2-iso-propil-indanil-5)propiónico 10,3 (8,8-12,0)	Ensayo del dolor térmico ID ₅₀ (mg/kg por hueso) 5,2 (3,6-7,4)	Ensayo de la fiebre inducida por PPG ID ₅₀ (mg/kg por hueso) 1,6 (1,0-2,8)	1690	0/5
15	Acido acetilsalicílico 133 (109-162)	Ensayo de artritis por adyuvante ID ₃₀ (mg/kg/día por hueso) - 118 (87-161)	Ensayo del dolor térmico ID ₅₀ (mg/kg por hueso) 81 (48-136)	194 (130-289)	- -

1

TABLA 1

	Compuesto ensayado	Actividad anti-inflamatoria		Actividad analgésica	
		Ensayo del edema por carragenina ID ₅₀ (mg/Kg por hueso)	Ensayo de artritis por adyuvante ID ₃₀ (mg/Kg/día por hueso)	Ensayo del dolor inducido por fermentos ID ₅₀ (mg/Kg por hueso)	Ensayo ID ₅₀ (mg/Kg)
5					
10	Acido 2-(2-isopropil-indanil-5) propiónico	7,1 (6,8-8,2)	Lewis Sprague 7,4 Dawley (5,4-10,1) -	3,6 (1,8-7,9)	(1,2)
	Acido 2-(2-etil-indanil-5) propiónico	10,3 (8,8-12,0)	17,3 22,7 (9,0-33,4) (10,9-47,4)	5,2 (3,6-7,4)	(6,2)
15	Acido acetilsalicílico	133 (109-162)	- 118 (87-161)	81 (40-162)	(48)

20

25

30

TABLA 1

Estratortia	Actividad analgésica		Actividad antipirética	Toxicidad aguda	
de artritis adyuvante (mg/Kg/hueso)	Ensayo del dolor inducido por fermentos ID ₅₀ (mg/Kg por hueso)	Ensayo del dolor térmico ID ₅₀ (mg/kg por hueso)	Ensayo de la fiebre inducida por TTG ID ₅₀ (mg/Kg por hueso)	Dosis (mg/Kg)	X/n
Sprague Dawley (1) -	3,6 (1,8-7,9)	2,5 (1,4-4,9)	1,8 (1,1-2,8)	1690	0/5
22,7 (4) (10,9-47,4)	5,2 (3,6-7,4)	10,5 (6,7-16,5)	1,6 (1,0-2,8)	1690	0/5
118 (87-161)	81 (40-162)	81 (48-136)	194 (130-289)	-	-

1 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos 1 a 7 mientras que las posteriores obtenciones 1 a 5 ilustran la síntesis de los materiales de partida de fórmula II y los productos intermedios de éstos.

5 Ejemplo 1

Acido 2-(2-etilindanil-5)propionico

5 g de 2-(2-etilindanil-5)propionato de etilo se disuelven en una mezcla de 50 ml de disolución acuosa de hidróxido potásico al 10% y 80 ml de etanol, y la disolución resultante se somete a reflujo durante 4 horas en un baño de agua. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se vierte sobre agua helada y la disolución resultante se agita con éter para separar el material de partida sin reaccionar. Se separa la capa acuosa, se acidifica a pH 4-5 con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. El extracto etereo se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se separa por destilación el disolvente del extracto, quedando 3,2 g de un aceite amarillo pálido. Este aceite se destila a presión reducida, obteniendo el producto deseado como un aceite incoloro que hierve a 165-166°C/1,5 mm de Hg.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{14}H_{18}O_2$: C, 77,03%; H, 8,31%

Encontrado: C, 76,93%, H, 8,53%

25 Ejemplo 2

2-(2-etilindanil-5)propionato de piperidina

Se añaden 200mg de piperidina a una disolución de 360 mg de ácido 2-(2-etilindanil-5)propiónico en 2 ml de benceno. El disolvente y el exceso de piperidina se separan por destilación a presión reducida, y se enfría el residuo,

1 quedando 300 mg de un polvo incoloro. Este polvo se recristaliza a partir de una mezcla de cloroformo y éter de petróleo, obteniendo el producto deseado en forma de prismas incoloros que funden a 95-96°C con descomposición.

5 Análisis elemental (%):

Calculado para $C_{19}H_{29}O_2N$: C, 75,20; H, 9,63; N, 4,62

Encontrado: C, 74,72; H, 9,69; N, 4,82

Ejemplo 3

2-(2-etilindanil-5)propionato sódico

10 2,2 g de hidróxido sódico y 12,2 g de ácido 2-(2-etilindanil-5)propiónico se disuelven en una mezcla de 9 ml de agua y 21 ml de etanol, se separa el disolvente por destilación, y se añade éter al residuo. El precipitado obtenido se recoge sobre un filtro y se lava con éter, obteniendo
15 12,9 g de un polvo blanco. Este polvo se recristaliza a partir de una mezcla de etanol y éter, obteniendo el producto deseado en forma de agujas blancas que funden a 178-181°C.

Análisis elemental (%):

Calculado para $C_{14}H_{17}O_2Na$: C, 69,98; H, 7,13

20 Encontrado: C, 70,22; H, 7,27

Ejemplo 4

Acido 2-(2-isopropilindanil-5)propiónico

25 2,6 g de 2-(2-isopropilindanil-5)propionato de etilo se disuelven en una mezcla de 20 ml de disolución acuosa de hidróxido potásico al 10 % y 80 ml de etanol, y la disolución resultante se somete a reflujo durante 3 horas en un baño de agua. Después de completada la reacción, se separa por destilación el disolvente orgánico de la mezcla de reacción, y se añade agua al residuo. Se separa la capa acuosa
30 y se agita con éter, para extraer el material de partida que

1 no ha reaccionado, se acidifica a pH 4-5 con ácido clorhídrico diluido, y se extrae con éter. El extracto se lava
con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se separa
5 por destilación el disolvente del extracto, quedando 2,1 g
de cristales incoloros. Estos cristales se recristalizan
a partir de una mezcla de benceno y n-hexano, obteniendo
el producto deseado en forma de prismas incoloros que funden a 90-91,5°C.

Análisis elemental (%):

10 Calculado para $C_{15}H_{20}O_2$: C, 77,55; H, 8,68

Encontrado: C, 77,59; H, 8,65

Ejemplo 5

Acido 2-(2-isopropilindanil-5)propiónico

15 1,05 g de 2-(2-isopropilindanil-5)propionitrilo se disuelven en una mezcla de 15 ml de ácido clorhídrico concentrado y 15 ml de dioxano y la disolución resultante se somete a reflujo durante 6 horas en un baño de aceite. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se vierte sobre agua helada, y la mezcla resultante se extrae con éter.
20 El extracto etereo se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se separa por destilación el disolvente del extracto, quedando 0,81 g de cristales incoloros. Estos cristales se recristalizan a partir de n-hexano, para obtener el producto deseado en forma de prismas incoloros
25 que funden a 90-91,5°C.

Este producto se demuestra que es idéntico al obtenido en el Ejemplo 4, mediante una determinación de punto de fusión mixto y mediante sus espectros infrarrojo.

Ejemplo 6

30 Acido 2-(2-isopropilindanil-5)propiónico

1 Se añaden 15 ml de ácido clorhídrico concentrado a
2,3 g de la amida del ácido 2-(2-isopropilindanil-5)propió-
nico y la mezcla resultante se somete a reflujo durante
1,5 horas. Después de completada la reacción, la mezcla de
5 reacción se trata de la misma manera que en el Ejemplo 5,
obteniendo 2,1 g del producto deseado en forma de prismas
incoloros que funden a 90-91,5°C.

Este producto se demuestra que es idéntico que el ob-
tenido en el Eejmplo 4 por medio de una determinación de
10 punto de fusión mixto y mediante sus espectros infrarrojo.

Ejemplo 7

Bis[2-(2-isopropilindanil-5)propionato]de aluminio

Se añaden a 30 ml de tolueno 2,32 g de ácido 2-(2-i-
sopropilindanil-5)propiónico y 1,02 g de isopropóxido de
15 aluminio. La mezcla resultante se somete a reflujo durante
3 horas, a continuación se añaden a la misma 10 ml de agua
y 20 ml de isopropanol, y la mezcla se somete a reflujo du-
rante otras 1,5 horas. Después de completada la reacción,
se separa por destilación el disolvente de la mezcla de
20 reacción, y se añaden al residuo 30 ml de etanol. El preci-
pitado obtenido se recoge sobre un filtro, obteniendo 2,2
g del producto deseado en forma de un polvo blanco.

Análisis elemental (%):

Calculado para $C_{30}H_{39}O_5Al \cdot H_2O$: C, 68,68; H, 7,87

Encontrado: C: 68,92; H, 7,60

Obtención 1

2-etil-5- α -cianoetilindano (IIIa)

(1) 2-etil-5-clorometilindano (IV)

Se añaden con agitación 100 ml de ácido clorhídrico
30 concentrado a una mezcla de 60 g de 2-etilindano, 30 g de

1 paraformaldehído, 68 ml de ácido acético y 45 ml ácido fos-
fórico. La mezcla resultante se calienta con agitación du-
rante 5 horas a 90-95°C. Después de completada la reacción,
5 la mezcla de reacción se vierte sobre agua helada, y la mez-
cla resultante se extrae con éter. El extracto etereo se
lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se
separa por destilación el disolvente del extracto, quedand-
do un aceite amarillo pálido. Este aceite se somete a des-
tilación a vacío, obteniendo 46 g del producto deseado en
10 forma de un aceite incoloro que hierve a 108°C/2 mm de Hg.
Análisis elemental (%):

Calculado para $C_{12}H_{15}Cl$: C, 74,03; H, 7,77; Cl, 18,21

Encontrado: C, 73,59; H, 7,90; Cl, 17,67

(2) 2-etil-5-cianometilindano (V)

15 30 g de 2-etil-5-clorometilindano y 15 g de cianuro
potásico se disuelven en una mezcla de 20 ml de agua y 80
ml de etanol, y la disolución resultante se somete a refluj-
o durante 5 horas en un baño de agua. Después de completa-
da la reacción, el etanol se destila a presión reducida,
20 quedando un aceite incoloro. Este aceite se somete a desti-
lación a vacío, obteniendo 18,7 g del producto deseado en
forma de un aceite incoloro que hierve a 130°C/3 mm de Hg.
Análisis elemental (%)

Calculado para $C_{13}H_{15}N$: C, 84,28; H, 8,16; N, 7,56

25 Encontrado: C, 84,46; H, 8,42; N, 7,34

(3) 2-(2-etilindanil-5)propionitrilo (IIa)

Se añaden a 10 ml de benceno anhidro 0,8 g de amida
sódica y 3,7 g de 2-etil-5-cianometilindano en 20 ml de ben-
ceno anhidro. La mezcla resultante se somete a reflujo du-
rante 3 horas, a continuación se añaden a la misma 4,3 g de
30

1 yoduro de metilo, y la mezcla se calienta con agitación du-
rante 5 horas a aproximadamente 70°C en un recipiente a pre-
sión. Después de completada la reacción, se añade agua a
5 la mezcla de reacción. Se separa la capa de benceno, se la-
va con agua, y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El di-
solvente se separa por destilación, obteniendo 1,6 g del
producto deseado en forma de un aceite incoloro.

Obtención 2

2-(2-etilindanil-5)propionato de etilo (IIb)

10 4,4 ml de ácido sulfúrico concentrado se añaden a una
disolución de 4,0 g de 2-(2-etilindanil-5)propionitrilo en
8 ml de etanol absoluto, y la mezcla resultante se somete
a reflujo durante 12 horas en un baño de agua. Después de
completada la reacción la mezcla de reacción se vierte en
15 un baño de agua helada, y la mezcla resultante se extrae
con éter. El extracto etereo se lava primero con agua y lue-
go con disolución acuosa de carbonato sódico al 10 %, y se
seca sobre sulfato sódico anhidro. Se separa por destila-
ción el disolvente del extracto, quedando un aceite. Este
20 aceite se somete a destilación a vacío, obteniendo 3,4 g
del producto deseado en forma de un aceite incoloro que hi-
erve a 120-122°C/2 mm de Hg.

Análisis elemental (%):

Calculado para $C_{16}H_{22}O_2$: C, 78,01; H, 9,00

25 Encontrado: C, 78,22; H, 9,08

Obtención 3

2-(2-isopropilindanil-5)propionitrilo (IIa)

(1) 2-isopropil-5-clorometilindano (IV)

30 Una mezcla 100 ml. de ácido clorhídrico concentrado,
de 70 g de 2-isopropilindano, 30 g de paraformaldeshido, 70
ml de ácido acético y 50 ml de ácido fosfórico se calienta

1 con agitación durante 5 horas a 90-95°C. A continuación la
mezcla de reacción se trata del mismo modo que en la Obten-
ción 1 (1), obteniendo 53 g del producto deseado en forma de
un aceite incoloro.

5 (2) 2-isopropil-5-cianometilindano (V)

32 g de 2-isopropil-5-clorometilindano y 15 g de cianuro potásico se disuelven en una mezcla de 20 ml de agua y 80 ml de etanol, y la disolución resultante se somete a reflujo durante 5 horas en un baño de agua. A continuación
10 la mezcla de reacción se trata del mismo modo que en la obtención 1 (2), obteniendo 22 g del producto deseado en forma de un aceite incoloro.

(3) 2-(2-isopropilindanil-5)propionitrilo (IIa)

Se añaden a 10 ml de benceno anhidro 1,0 g de una sus-
15 pensión al 50 % de hidruro sódico en parafina líquida y 4,0 g de 2-isopropil-5-cianometilindano en 20 ml de benceno anhidro. La mezcla resultante se somete a reflujo durante 3 horas, a continuación se añaden a la misma 4,3 g de yoduro de metilo, y la mezcla resultante se calienta con agitación
20 durante 5 horas a aproximadamente 70°C en un recipiente a presión. A continuación la mezcla de reacción se trata del mismo modo que en la obtención 1 (3), obteniendo un aceite amarillo pálido. Este aceite se somete a destilación a vacío, obteniendo 2,1 g del producto deseado en forma de un
25 aceite incoloro que hierve a 142-145°C/0,5 mm de Hg.

Análisis elemental (%):

Calculado para $C_{15}H_{19}N$: C, 84,45; H, 8,98; N, 6,57

Encontrado: C, 84,88; H, 9,01; N, 6,29

Obtención 4

30 2-(2-isopropilindanil-5)propionato de etilo (IIb)

1 4,4 ml de ácido sulfúrico concentrado se añaden a una disolución de 4,3 g de 2-(2-isopropilindanil-5)propionitrilo en 8 ml de etanol absoluto, y la mezcla resultante se somete a reflujo durante 12 horas en un baño de agua.

5 A continuación la mezcla se trata del mismo modo que en la Obtención 2, obteniendo un aceite incoloro. Este aceite se somete a destilación a vacío, obteniendo 3,5 g del producto deseado en forma de un aceite incoloro que hierve a 160-163 °C/2 mm de Hg (temperatura del baño).

10 Análisis elemental (%):

 Calculado para $C_{17}H_{24}O_2$: C, 78,42; H, 9,29

 Encontrado: C, 78,54; H, 9,33

Obtención 5

15 Amida del ácido 2-(2-isopropilindanil-5)propiónico (Iic)

 Se añaden 25 ml de ácido clorhídrico concentrado a 3,2 g de 2-(2-isopropilindanil-5)propionitrilo, y la mezcla resultante se calienta a aproximadamente 30°C con agitación durante 1,5 horas. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se vierte sobre agua helada. El precipitado producido se recoge sobre un filtro, se lava con agua y se recristaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo y n-hexano, obteniendo 3,0 g del producto deseado en forma de placas incoloras con un punto de fusión de 112-114°C.

25 Análisis elemental (%):

 Calculado para $C_{15}H_{21}ON$: C, 77,88; H, 9,15; N, 6,05

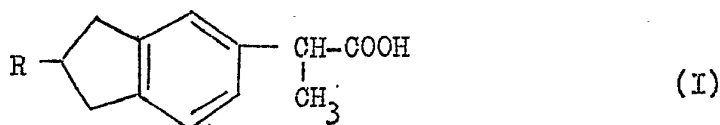
 Encontrado: C, 78,06; H, 8,99; N, 6,35

 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes

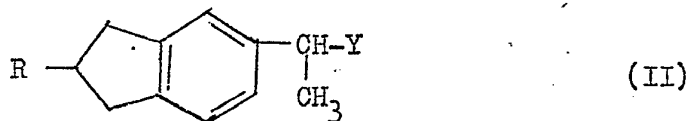
REIVINDICACIONES

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

1. Un procedimiento para la obtención de derivados del ácido indanilpropiónico, útiles médicamente como agentes anti-inflamatorios, analgésicos y antipiréticos, que tienen la fórmula



(en la que R representa un radical etilo o un radical isopropilo) y sales de éstos farmacéuticamente aceptables, caracterizado por que se hidroliza un derivado del indano de fórmula



(en la que R tiene el significado ya dado e Y representa un radical alcóxicarbonilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoxi, un grupo ciano o un radical carbamilo) y cuando es apropiado, el producto resultante se salinifica para obtener una sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis se lleva a cabo tratando dicho derivado del indano de fórmula (II) con un ácido mineral (preferiblemente ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), o con una base de metal alcalino o alcalinoterreo (preferiblemente hidróxido potásico o hidróxido sódico).

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque se utiliza una disolución acuosa de dichos ácido o base, preferiblemente en presencia de di-

1 solvente orgánico miscible en agua.

4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se obtiene uno de los siguientes derivados del ácido indanilpropiónico:

5 Acido 2-(2-etilindanil-5)propiónico,
2-(2-etilindanil-5)propionato de piperidina,
2-(2-etilindanil-5-)propionato sódico,
ácido 2-(2-isopropilindanil-5)propiónico, y
bis $\sqrt{2}$ -(2-isopropilindanil-5)propionato $\sqrt{7}$ de aluminio.

10 5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO
INDANILPROPIONICO.

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

Madrid, 14 febrero 1.975
BERNARDO UNGRIA

20

25

30