



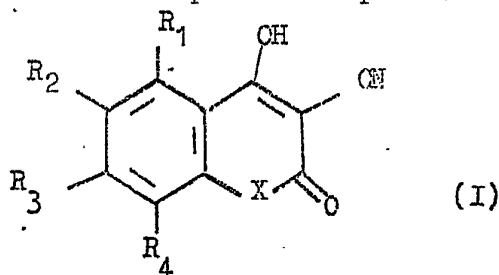
(19) ES	(11) NUMERO 437.408	(10) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 2.5.75	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES.		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
19721/74	4.5.74	Gran Bretaña
48115/74	7.11.74	" "
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Co7D	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE INDAN -1,3- DIONA		
(71) SOLICITANTE (S)		
BEECHAM GROUP LIMITED.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Beecham House, Great West Road, BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra		
(72) INVENTOR (ES)		
Frank Peter Doyle; Harry Smith; Barrie Christian Charles Cantello; Derek Richard Bückle. británicos. los cuales han cedido sus dere- chos a la Cía. solicitante.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas y a nuevos compuestos que son útiles en la inhibición de los efectos de ciertos tipos de reacciones antígeno-anticuerpo y, por lo tanto, son valiosos en la profilaxis y tratamiento de las enfermedades asociadas con las reacciones alérgicas o inmunológicas, v.g. ciertos tipos de asma y fiebre del heno y también en el tratamiento de la rinitis. La invención también incluye métodos para la preparación de estos nuevos compuestos.

11 Hemos descubierto que los compuestos de fórmula (I):



26 y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo o alcoxi o dos cualesquiera de los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, tomados junto con los átomos de carbono a los que están enlazados, completan un anillo carbocíclico sustituido o no sustituido y X representa un enlace o un átomo de oxígeno, presentan una actividad útil en los mamíferos ya que inhiben los efectos de ciertos tipos de reacciones antígeno-anticuerpo. Sin embargo, el estudio bibliográfico ha revelado que no todos los compuestos de fórmula (I) son nuevos.

1 A continuación indicamos los dos compuestos de fórmula (I) que hemos encontrado en la bibliografía, junto con la referencia bibliográfica apropiada:

2-cianoindan-1,3-diona<sup>1</sup>

5 3-ciano-4-hidroxicumarina<sup>2</sup>

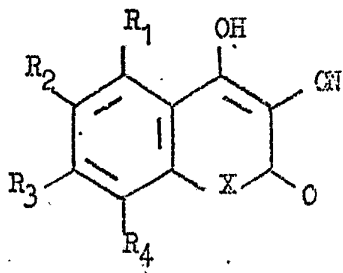
Referencia

1. Zh. Org. Khim, 9, 1307 (1973).

2. Gazz. Chim. Ital (1968), 98, 1488 (Chem. Abs., 70, 96547).

Aunque los compuestos anteriores están citados en la bibliografía, no les ha sido adscrita ninguna forma de actividad biológica útil. Asimismo, tampoco se encuentra en la bibliografía ninguna sugerencia de la probabilidad de que estos compuestos posean alguna forma de actividad biológica útil y en particular el descubrimiento de que poseen actividad anti-  
10 alérgica no ha sido previsto en modo alguno.

15 Por consiguiente, en su aspecto más amplio, esta invención proporciona una composición farmacéutica que posee actividad antialérgica, que comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

25

1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R_1$ ,  
 $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o  
de halógeno o un grupo alquilo o alcoxi o bien dos cuales-  
quiera de los grupos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$ , tomados junto con los  
5 átomos de carbono a los que están enlazados, completan un  
anillo carbocíclico sustituido o no sustituido y X represen-  
ta un enlace o un átomo de oxígeno, junto con uno o más vehí-  
culos farmacéuticamente aceptables.

Adecuadamente, los grupos alquilo y alcoxi contienen  
10 de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos  
de carbono. Son ejemplos de los grupos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  que  
pueden estar presentes en los compuestos de fórmula (I) los  
átomos de hidrógeno, flúor, cloro, bromo y yodo y los grupos  
metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo,  
15 terc-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi,  
sec-butoxi y terc-butoxi. Además, los grupos  $R_1$  y  $R_2$ ,  $R_2$  y  
 $R_3$  o  $R_3$  y  $R_4$  unidos entre sí y junto con los átomos de carbo-  
no a los que están enlazados pueden formar un anillo fusiona-  
do de fenilo, 1,2-ciclopentileno o 1,2-ciclohexenileno que  
20 puede contener uno o más de los sustituyentes antes citados.

Preferiblemente, los grupos  $R_1$  y  $R_4$  son cada uno de  
ellos átomos de hidrógeno y uno o los dos grupos  $R_2$  y  $R_3$  son  
grupos metilo, etilo, n-propilo, metoxi, etoxi o n-propoxi.

Los ejemplos de sales adecuadas de los compuestos de  
25 fórmula (I) incluyen las sales de metales alcalinos, especial-

1 mente de sodio y potasio y las sales de metales alcalino-té-  
reos, como las sales de aluminio y magnesio, así como las  
sales con bases orgánicas como aminas o compuestos amínicos.

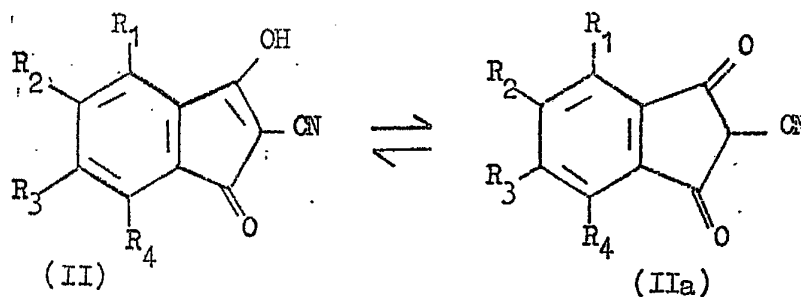
5 Los compuestos adecuados que pueden ser incorporados  
a las composiciones de esta invención son los siguientes:

2-ciano-indan-1,3-diona,  
2-ciano-5-metil-indan-1,3-diona,  
2-ciano-5,6-dimetil-indan-1,3-diona,  
2-ciano-4-metil-indan-1,3-diona,  
10 2-ciano-4-metoxi-indan-1,3-diona,  
5,6-benzo-2-ciano-indan-1,3-diona,  
5-cloro-2-ciano-indan-1,3-diona,  
2-ciano-5,6-dietil-indan-1,3-diona,  
3-ciano-4-hidroxicumarina,  
15 3-ciano-6-etil-4-hidroxi-7-metil-cumarina,  
monohidrato de 3-ciano-6,7-dimetil-4-hidroxicumarina,  
3-ciano-6,7-dietil-4-hidroxicumarina,  
3-ciano-4-hidroxi-6-metil-cumarina,  
3-ciano-4-hidroxi-7-metil-cumarina,  
20 3-ciano-7-etil-4-hidroxicumarina,  
monohidrato de 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxicumarina,  
3-ciano-4-hidroxi-2-oxo-2H-nafto [2,3-b]pirano,  
3-ciano-4-hidroxi-2-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2H-nafto [2,3-b]pirano,  
monohidrato de 3-ciano-4-hidroxi-8-metilcumarina,  
25 3-ciano-4-hidroxi-6-metiloxicumarina,

1 monohidrato de 3-ciano-7,8-dimetil-3-hidroxicumarina,

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en varias formas tautoméricas y se sobreentiende que siempre que en esta memoria nos refiramos a los compuestos de fórmula (I) quedan incluidas sus formas tautoméricas. Las formas tautoméricas predominantes de un compuesto particular de fórmula (I) dependen de la naturaleza del sustituyente X. Cuando X representa un enlace, los tautómeros predominantes son:

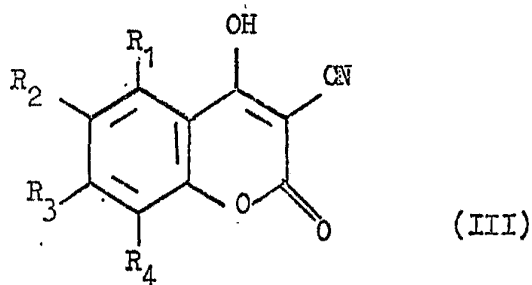
10



15

Cuando X representa un átomo de oxígeno, los tautómeros predominantes son:

20



25

Las composiciones de esta invención están adaptadas para su administración a los seres humanos y pueden presen-

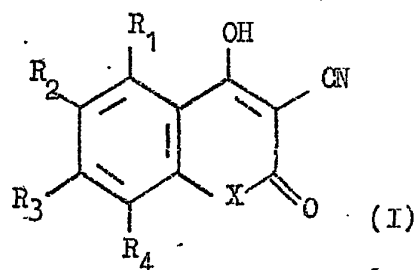
1           tarse en forma de polvo microfino para insuflación, v.g.  
una toma por la nariz o en cápsulas de gelatina dura. En  
este caso, las partículas de compuesto activo adecuadamen-  
te tienen unos diámetros inferiores a 50 micras, preferible-  
5           mente inferiores a 10 micras. Las composiciones pueden pre-  
sentarse con un vehículo líquido estéril para inyección.  
Los compuestos de fórmula (I) que son activos cuando se ad-  
ministran por vía oral, pueden ser formulados en forma de  
jarabes, tabletas, cápsulas, píldoras y similares. Preferi-  
blemente las composiciones se encuentran en forma de dosis  
10           unitaria o una forma en la que el paciente puede administrar-  
se a sí mismo una sola dosis. Por ejemplo, cuando la composi-  
ción está en forma de tableta, píldora o cápsula, una dosis  
unitaria adecuada puede contener de 1 a 500 mg de ingredien-  
15           te activo. Si se desea, puede incorporarse a las composicio-  
nes de esta invención una pequeña cantidad de un compuesto  
broncodilatador tal como isoprenalina, tanto para inhibir  
la respuesta de tos si la composición es insuflada como pa-  
ra proporcionar un alivio inmediato durante un ataque de  
20           asma. La dosis efectiva de compuesto (I) depende del compues-  
to particular empleado pero, en general, es del orden de 0,1  
mg/kg/día a 100 mg/kg/día.

25           La naturaleza exacta del vehículo farmacéutico em-  
pleado en las composiciones de esta invención no es importan-  
te. Puede seguirse la práctica farmacéutica habitual.

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

Como es común, las composiciones habitualmente van acompañadas de directrices escritas o impresas para uso en el tratamiento médico de que se trate, en este caso como agente antialérgico para la profilaxis o para el tratamiento, por ejemplo, del asma, fiebre del heno o rinitis.

En un segundo aspecto, esta invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi o bien dos cualesquiera de los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, tomados junto con los átomos de carbono a los que están enlazados, completan un anillo carbocíclico sustituido o no sustituido y X representa un enlace o un átomo de oxígeno, con la condición de que los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no son todos átomos de hidrógeno.

Las identidades y los valores preferidos de los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> ya han sido descritos en relación con las composiciones farmacéuticas de la invención y aquí son aplicables las mismas observaciones.

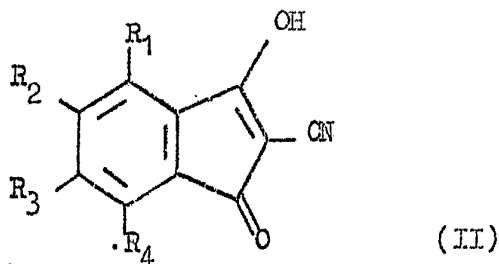
El método de preparación de los nuevos compuestos de

1

esta invención depende de la naturaleza del sustituyente X en la fórmula (I).

Cuando X representa un enlace, los nuevos compuestos responden a la fórmula (II):

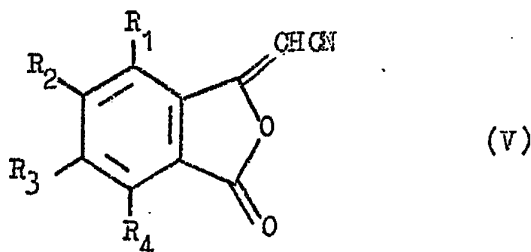
5



10

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son los definidos al hacer referencia a la fórmula (I), a excepción de que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no pueden ser todos átomos de hidrógeno. Estos compuestos pueden ser preparados haciendo reaccionar una 3-cianometilenoftalida apropiadamente sustituida de fórmula (V):

15



20

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son los definidos al hacer referencia a la fórmula (II), con una base y después, si se desea, convertir el compuesto así formado de fórmula (II) en una sal del mismo.

25

Hemos encontrado que las bases más adecuadas para

1 esta reacción son las de fórmula  $MOR^1$ , donde M es un ion me-  
tálico alcalino o alcalino-térreo y  $R^1$  es el resto orgánico  
de un alcohol de cadena lineal que contiene de 1 a 4 átomos  
de carbono. Son ejemplos de estas bases el metóxido sódico  
5 y el etóxido sódico. Sin embargo, pueden emplearse otras ba-  
ses, incluidas las bases terciarias como piridina, picolina  
y trialkuilaminas como la trietilamina.

La elección del disolvente para esta reacción depende  
de la base empleada. Por ejemplo, cuando la base es un alcóxi-  
do como el definido anteriormente, entonces un disolvente ade-  
10 cuado es el alcohol correspondiente. Análogamente, cuando la  
base utilizada es una base terciaria, entonces esa misma base  
puede constituir el disolvente de la reacción o alternativamen-  
te puede utilizarse un disolvente inerte tal como un éter di-  
15 alquílico inferior, dioxano, tetrahidrofurano o dimetilsul-  
fóxido.

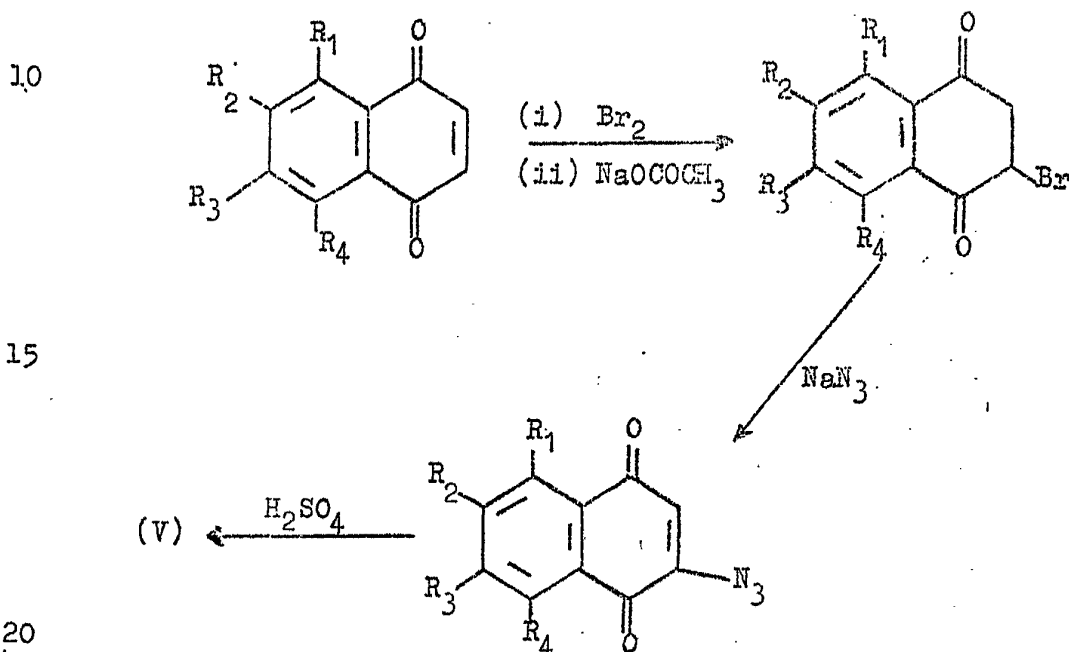
El compuesto conocido 2-cianoindan-1,3-diona (fórmu-  
la (II) donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son todos átomos de hidrógeno)  
también puede ser preparado por este procedimiento, empleando  
20 los intermediarios no sustituidos correspondientes.

Los compuestos de fórmula (V), a su vez, pueden ser  
preparados tratando un anhídrido ftálico adecuadamente susti-  
tuido con ácido cianoacético en presencia de una base, como  
piridina, como activante. Hay que observar que, cuando el anhi-  
25 drido está sustituido asimétricamente en el anillo fenílico,

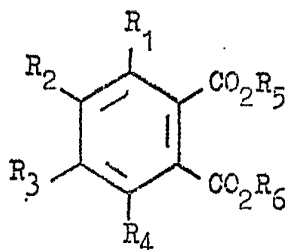
1 entonces esta reacción da lugar a las cianometilftalidas iso-  
méricas de fórmula (V). Sin embargo, estos isómeros solamente  
forman un compuesto de fórmula (II) por tratamiento con una  
base.

5 Los intermediarios de fórmula (V) también pueden ser  
preparados por la vía indicada en el esquema I (véase H.W.  
Moore, Chem. Soc. Reviews, 2, 41.5 (1973)).

ESQUEMA I



25 Un método alternativo de preparación de los compues-  
tos de fórmula (II) donde X representa un enlace, es la reac-  
ción de un compuesto de fórmula (IX):

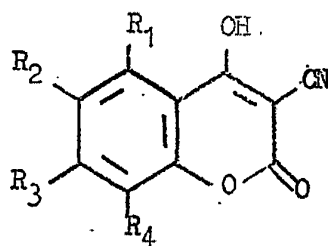


(IX)

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son los definidos al hacer referencia a la fórmula (I) y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un grupo alquilo, con acetonitrilo en presencia de una base y después, si se desea, convertir el compuesto así formado de fórmula (II) en una sal del mismo.

Las bases adecuadas para esta reacción son las bases fuertes como las sales de metales alcalinos o metales alcalino-térreos de los alcoholes alifáticos, especialmente los que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metóxido sódico y etóxido sódico.

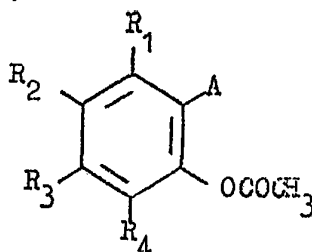
Cuando X representa un átomo de oxígeno, los nuevos compuestos responden a la fórmula (III):



(III)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son los definidos al hacer referencia a la fórmula (I), a excepción de que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no pueden ser todos áto-

1 mos de hidrógeno. Estos compuestos pueden ser preparados ha-  
ciendo reaccionar un derivado bencénico adecuadamente susti-  
tuído de fórmula (VI):



(VI)

10 donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son los definidos al hacer referencia  
a la fórmula (II) y A representa un grupo carbonilo activa-  
do, con un carbanión de fórmula NC- $\overset{-}{\text{C}}\text{H-R}$ , donde R representa  
un grupo éster carboxílico y después, si se desea, convertir  
el compuesto así formado de fórmula (III) en una sal del  
mismo.

15 El carbanión NC- $\overset{-}{\text{C}}\text{H-R}$  puede ser preparado por reacción  
del compuesto NC-CH<sub>2</sub>-R<sup>2</sup> con una base. Las bases adecuadas pa-  
ra esta abstracción del protón son el etóxido sódico y el hi-  
druro sódico.

20 El grupo A representa un derivado carbonílico activa-  
do y estos grupos incluyen los de fórmula -CO.B, donde B es  
un átomo de cloro o bromo o el resto de un anhídrido mixto.  
Preferiblemente, B representa un átomo de cloro.

25 La naturaleza del grupo éster carboxílico R no es  
crítica para el éxito de la reacción pero hemos encontrado  
que son especialmente adecuados los ésteres alquílicos donde

1 el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, como  
el éster etílico.

Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un  
disolvente inerte anhidro. Los disolventes adecuados son los  
5 éteres dialquílicos inferiores como éter dietílico, dioxano,  
tetrahydrofurano y dimetilsulfóxido.

El compuesto conocido 3-ciano-4-hidroxicumarina (fór-  
mula (III) donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son todos átomos de hidró-  
geno) puede también ser preparado por este procedimiento.  
10 En este caso, se emplea como material de partida un compues-  
to no sustituido de fórmula (VI).

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación y las  
propiedades de varios compuestos de fórmula (I).

#### EJEMPLO 1

##### 15 a) 3-Cianometilenftalida

Una mezcla finamente pulverizada de 34 g (0,23 moles)  
de anhídrido ftálico y 22 g (0,26 moles) de ácido cianoacé-  
tico se disuelve en 28 ml de piridina seca y la mezcla se agi-  
ta durante 6 horas a 60-70°C. Después de enfriar durante la  
20 noche, el sólido oscuro se trata con 800 ml de agua y se lle-  
va a pH 4-5 con ácido clorhídrico. El sólido amarillo resul-  
tante se separa por filtración, se lava bien con agua y se  
recristaliza en ácido acético glacial, p.f. 178-180°C (bibl.  
p.f. 195°C).

25

1 b) 2-Ciano-indan-1,3-diona

Se añaden 6,0 g (0,035 moles) de 3-cianometilenftalida a una solución de 0,8 g de sodio en 35 ml de metanol y la solución roja se calienta a reflujo durante 20 minutos. Enfriando y acidulando con un tercio de su volumen de ácido clorhídrico concentrado, se separa la indandiona en forma de copioso sólido amarillo, p.f. 204-207°C (desc.) (bibl.: p.f. 201-202°C).

EJEMPLO 2

10 a) 3-Cianometilen-5 o 6-metilftalida

Se disuelven 37,2 g (0,23 moles) de anhídrido 4-metilftálico y 22 g (0,26 moles) de ácido cianoacético pulverizados en 28 ml de piridina seca y la mezcla se agita a 60-70°C durante 6 horas.

15 Después de enfriar y verter sobre 800 ml de agua, la masa se lleva a pH 3 con ácido clorhídrico concentrado, la ftalida oleosa se separa por filtración y se recristaliza en ácido acético glacial en forma de sólido de color ante, p.f. 151-152°C. (Encontrado: C, 71,19; H, 4,08; N, 7,49;  $C_{11}H_7NO_2$  requiere: C, 71,35; H, 3,81; N, 7,56 %).

20

b) 2-Ciano-5-metilindan-1,3-diona

25

A una solución de 0,62 g de sodio en 27 ml de metanol se añaden 5,0 g de la mezcla de 5 y 6-metilcianometilenftalidas (0,027 moles) del Ejemplo 2a. Después de calentar a reflujo la solución roja resultante durante 20 minutos, se

1        enfría y se trata con un tercio de su volumen de ácido clor-  
hídrico concentrado. La diona amarilla precipitada se separa  
por filtración y se recristaliza en agua; ácido clorhídrico,  
p.f. 176-178°C. (Encontrado: C, 60,50; H, 4,20; N, 6,39;  
5         $C_{11}H_7NO_2 \cdot 2H_2O$  requiere: C, 59,73; H, 5,01; N, 6,33 %).

### EJEMPLO 3

#### a) 2-Bromo-6,7-dimetilnafto-1,4-quinona

Una solución de 20,0 g (0,107 moles) de 6,7-dimetil-  
nafto-1,4-quinona en 250 ml de ácido acético glacial se agita  
10        durante la adición gota a gota de 5,6 ml (17,2 g, 0,107 mo-  
les) de bromo en 10 ml de ácido acético a 15°C y se continúa  
agitando a esta temperatura durante 2 horas más. Se añaden  
20 g de acetato sódico anhidro y la mezcla se agita a 100°C  
durante hora y media, después de un periodo inicial de media  
15        hora a la temperatura ambiente; se enfría, se vierte en 2,5  
litros de agua y el producto bromado amarillo se separa por  
filtración. Tiene un punto de fusión (etanol, cloroformo) de  
156-159°C. (Encontrado: C, 53,47; H, 3,39; Br, 30,23;  $C_{12}H_9BrO_2$   
requiere: C, 54,36; H, 3,42; Br, 30,14 %).

#### b) 2-Azido-6,7-dimetilnafto-1,4-quinona

Una solución acuosa de 4,4 g (0,068 moles) de azida  
sódica se añade de una sola vez a una suspensión a reflujo de  
13,8 g (0,052 moles) de 2-bromo-6,7-dimetilnafto-1,4-quinona  
en 130 ml de etanol y la solución roja resultante se calienta  
25        a reflujo durante 2 minutos más. Después de enfriar en hielo,

1 se separa la azida precipitada, se lava bien con agua y se  
recristaliza en metanol para dar un sólido rojo anaranjado,  
p.f. 116-119°C (desc.).

c) 3-Cianometilen-5,6-dimetilftalida

5 A 30 ml de ácido sulfúrico concentrado y frío (0-5°C),  
fuertemente agitado, se añaden 2,0 g de 2-azido-6,7-dimetil-  
nafto-1,4-quinona en pequeñas porciones (10 mg), a lo largo  
de hora y media y la solución roja se agita durante 10 minu-  
tos más a 3°C hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno.  
10 Se vierte sobre 400 g de agua de hielo con lo que se separa  
la ftalida en forma de sólido blanquecino. Después de recris-  
talizar en etanol en presencia de carbón activo, el sólido  
blanco tiene un punto de fusión de 165-181°C (mezcla de isó-  
meros E y Z). (Encontrado: C, 72,10; H, 4,77; N, 6,91;  
15  $C_{12}H_9NO_2$  requiere: C, 72,35; H, 4,55; N, 7,03 %).

d) 2-Ciano-5,6-dimetilindan-1,3-diona

Se calienta a reflujo durante 20 minutos una solu-  
ción de 2,0 g de 3-cianometilen-5,6-dimetilftalida en 0,23 g  
de sodio en 10 ml de metanol, se enfría y se acidula con 50  
20 ml de ácido clorhídrico 5N. Mediante tres extracciones del  
precipitado sólido con 3000 ml de agua caliente cada vez, se-  
guido de acidulación de los extractos con 300 ml de ácido clor-  
hídrico concentrado, se obtiene la ciano-indandiona en forma  
de sólido naranja amarillento, p.f. 209-210°C (desc.). (En-  
25 contrado: C, 69,61; H, 5,14; N, 6,71;  $C_{12}H_9NO_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  requiere:

1 C, 69,22; H, 4,84; N, 6,72 %).

EJEMPLO 4

a) 3-Cianometilen-4 y 7-metilftalida

5 Por un procedimiento similar al indicado en el Ejemplo 3, se contrae el anillo de 6,4 g de 2-azido-5-metilnafto-1,4-quinona para formar una mezcla de las 4 y 7-metil-3-cianometilenftalidas, p.f. (EtOH) mal definido. (Encontrado: C, 71,40; H, 4,09; N, 7,42;  $C_{11}H_7NO_2$  requiere: C, 71,35; H, 3,81; N, 7,56 %).

10 b) 2-Ciano-4-metilindan-1,3-diona

Se calienta a reflujo 2,1 g de la mezcla de ftalidas preparada en el Ejemplo 4 (a) con una solución de 0,25 g de sodio en 11 ml de metanol, durante 20 minutos y se trata como se ha descrito para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo; p.f. (agua, ácido clorhídrico): 188-190°C (desc.). (Encontrado: C, 70,77; H, 4,14; N, 7,18;  $C_{11}H_7NO_2$  requiere: C, 71,35; H, 3,81; N, 7,56 %).

EJEMPLO 5

2-Ciano-4-metoxiindan-1,3-diona

20 Se agita a 100°C, durante 6 horas, una mezcla de 18,1 g (0,0845 moles) de 3-metoxiftalato de dimetilo, 8,7 g (0,212 moles) de acetonitrilo y 9,1 g (0,17 moles) de metóxido sódico, añadiendo al cabo de una hora otros 10 ml del nitrilo. Después de enfriar y diluir con éter seco, el sólido  
25 amarillo precipitado se separa por filtración, se disuelve en

1 una cantidad mínima de agua y se reprecipita con ácido clor-  
hídrico para dar un sólido amarillo anaranjado, p.f. 186-  
189°C (desc.). (Encontrado: C, 60,22; H, 4,10; N, 6,15;  
C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O requiere: C, 60,28; H, 4,14; N, 6,39 %).

5 EJEMPLO 6

5,6-Benzo-2-cianoindan-1,3-diona

Empleando el procedimiento indicado en el Ejemplo 5,  
se convierten 24,4 g (0,1 moles) de naftalen-2,3-dicarboxila-  
to de dimetilo en el compuesto del título, p.f. (agua, ácido  
10 clorhídrico): 264-265°C (desc.). (Encontrado: C, 70,02; H,  
3,93; N, 5,60; C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O requiere: C, 70,29; H, 3,79; N,  
5,85 %).

EJEMPLO 7

5-Cloro-2-cianoindan-1,3-diona

15 Se condensan 28,3 g (0,13 moles) de 4-clorofталato  
de dimetilo con 13,0 g (0,345 moles) de acetonitrilo, en pre-  
sencia de 13,75 g (0,25 moles) de metóxido sódico, como se ha  
descrito en el Ejemplo 5, para dar la 2-ciano-indandiona, p.f.  
(benceno): 162-170°C (desc.). (Encontrado: C, 58,49; H, 1,98;  
20 N, 6,79; Cl, 16,79; C<sub>10</sub>H<sub>4</sub>ClNO<sub>2</sub> requiere: C, 58,41; H, 1,96;  
N, 6,81; Cl, 17,25 %).

EJEMPLO 8

a) 6,7-Dietil-1-tetralona

25 El ácido 3-(3',4'-dietilbenzoil)propiónico (p.f. 93°C),  
preparado por acilación de 1,2-dietilbenceno con anhídrido

1 succínico, se reduce catalíticamente a ácido 4-(3',4'-dietil-  
fenil)butanoico (p.e. 143-147°C/0,7 mm). Se calientan a 80°C,  
agitando durante 30 minutos, 59 g (0,27 moles) de este ácido  
5 y 450 g de ácido polifosfórico al 85 %, se enfría y se vier-  
te sobre un litro de agua de hielo. El producto oleoso se ex-  
trae con éter, se lava con agua, con solución saturada de bi-  
carbonato sódico y con agua y se seca sobre sulfato magnésico.

Por evaporación se obtiene un aceite que, por destila-  
ción, da 48,30 g (89 %) de tetralona, p.e. 118-122°C/0,7 mm.  
10 (Encontrado: C, 82,95; H, 9,21; C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O requiere: C, 83,12;  
H, 8,97 %).

Alternativamente, el ácido 4-(3',4'-dietilfenil)buta-  
noico (23,3 g, 0,106 moles) puede ser ciclado agitándolo a  
100°C con 115 ml de ácido sulfúrico al 80 % durante hora y  
15 media. Después de diluir, extraer con éter y destilar, se ob-  
tienen 15,83 g (74 %) de la tetralona.

b) 6,7-Dietil-2-hidroxi-1,4-naftoquinona

Se saturan con oxígeno 2 litros de una solución 1M  
de terc-butóxido potásico en terc-butanol seco y se añaden  
20 48 g (0,24 moles) de 6,7-dietil-1-tetralona. La mezcla se  
agita a la temperatura ambiente hasta que se han absorbido  
dos equivalentes de oxígeno y entonces la solución roja se  
enfria y se acidula con ácido clorhídrico concentrado. Des-  
pués de separar la mayor parte del terc-butanol a vacío, el  
25 residuo se reparte entre agua y cloroformo y la fase orgánica

1 se extrae con solución saturada de bicarbonato sódico. Acidu-  
lando los extractos en bicarbonato se obtienen 34,60 g. (63%)  
de la naftoquinona en forma de sólido amarillo anaranjado.  
Por recristalización en etanol acuoso en presencia de carbón  
5 activo se obtiene un producto cristalino amarillo de p.f.  
105-109°C. (Encontrado: C, 70,45; H, 6,10;  $C_{14}H_{14}O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  re-  
quiere: C, 70,28; H, 6,32 %).

c) 2-Cloro-6,7-dietil-1,4-naftoquinona

Se calienta a reflujo durante 12 horas una solución  
10 de 22 g (0,096 moles) de 6,7-dietil-2-hidroxi-1,4-naftoquino-  
na en 250 ml de cloruro de tionilo y el disolvente se separa  
a vacío. Por evaporación repetida con benceno seco se obtiene  
un sólido naranja que después de recristalizar en etanol en  
presencia de carbón activo pesa 18,04 g (76 %) y tiene un  
15 punto de fusión de 90-92°C. (Encontrado: C, 67,21; H, 5,39;  
Cl, 14,21;  $C_{14}H_{13}ClO_2$  requiere: C, 67,61; H, 5,27; Cl,  
14,26 %).

d) 2-Azido-6,7-dietil-1,4-naftoquinona

Una solución acuosa de 6,15 g (0,095 moles) de azida  
20 sódica se añade de una sola vez a una solución agitada y a  
reflujo de 18,0 g (0,073 moles) de 2-cloro-6,7-dietil-1,4-naf-  
toquinona en 180 ml de etanol y la mezcla se calienta a refluj  
jo durante dos minutos más. Se enfría la solución roja y el  
sólido naranja se separa por filtración y se lava con etanol  
25 frío y luego con agua. Después de seco, el producto pesa

1 13,87 g (75 %) y tiene un punto de fusión de 73-76°C (desc.).  
Por recristalización en etanol se obtienen largas agujas na-  
ranja de p.f. 74-76°C (desc.). (Encontrado: C, 65,64; H, 5,27;  
N, 16,66;  $C_{14}H_{13}N_3O_2$  requiere: C, 65,87; H, 5,13; N, 16,46 %).

5 e) 3-Cianometilen-5,6-dietilftalida

Se añaden poco a poco 6,0 g (0,024 moles) de 2-azido-  
6,7-dietil-1,4-naftoquinona sobre 100 ml de ácido sulfúrico  
concentrado y frío (0-5°C), con agitación, a lo largo de 2 ho-  
ras y la solución roja se agita a esta temperatura hasta que  
10 ya no se observa desprendimiento de nitrógeno (alrededor de  
15 minutos). Los productos de estas dos reacciones efectuadas  
simultáneamente se vierten sobre 1200 ml de agua de hielo y  
el sólido de color lila se separa por filtración y se lava  
bien con agua. Por recristalización en etanol en presencia de  
15 carbón activo se obtienen 5,00 g del compuesto del título  
(47 %) en forma de sólido blanquecino con un punto de fusión  
de 147-158°C. Mediante una nueva recristalización se obtiene  
una muestra blanca de p.f. 159-168°C que, por RMN, resulta  
ser una mezcla de los isómeros E y Z. (Encontrado: C, 73,70;  
20 H, 5,95; N, 5,94;  $C_{14}H_{13}NO_2$  requiere: C, 73,99; H, 5,77;  
N, 6,16 %).

f) 2-Ciano-5,6-dietilindan-1,3-diona

Se calienta a reflujo durante 20 minutos una mezcla  
de 4,7 g (0,021 moles) de 3-cianometilen-5,6-dietilftalida y  
25 metóxido sódico metanólico (obtenido a partir de 0,48 g de

1 sodio y 21 ml de metanol), se enfría y la solución roja se  
vierte sobre 100 ml de ácido clorhídrico 5N. El sólido ama-  
rillo precipitado se separa por filtración y se seca a vacío  
sobre  $P_2O_5/NaOH$  para dar 3,711 g (79 %) de un material de  
5 p.f. 172-173°C (desc.). (Encontrado: C, 73,60; H, 5,94; N,  
6,13;  $C_{14}H_{13}NO_2$  requiere: C, 73,99; H, 5,77; N, 6,16 %).

#### EJEMPLO 9

##### 3-Ciano-4-hidroxicumarina

Se añaden lentamente 13,45 g de cloruro de 2-acetoxi-  
10 benzofilo en 100 ml de éter seco a una suspensión agitada y  
a reflujo de la sal sódica del cianoacetato de etilo (obteni-  
da a partir de 21,98 g de cianoacetato de etilo y 7,82 g de  
una suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral)  
en 300 ml de éter seco. Se continúa refluendo durante 18 ho-  
15 ras, se enfría la mezcla y se vierte en 700 ml de agua que con-  
tienen 20 ml de hidróxido sódico 10N. Se separa la fase alcali-  
lina, se lava una vez con éter, se acidula con ácido clorhídri-  
co 12N frío y se filtra. Por recristalización en agua/ácido  
clorhídrico, empleando carbón activo decolorante, se obtiene  
20 la 3-ciano-4-hidroxicumarina, p.f. 267-269° (desc.). (Encon-  
trado: C, 64,28; H, 2,90, N, 7,07.  $C_{10}H_5NO_3$  requiere: C, 64,18;  
H, 2,69; N, 7,48).

25

EJEMPLO 10

3-Ciano-6-etil-4-hidroxi-7-metilcumarina

a) Acido 5-etil-4-metilsalicílico

Se calienta a 175°C, durante 4 horas, bajo una presión de dióxido de carbono de 1300 psi (91 kg/cm<sup>2</sup>), una mezcla de 31,51 g de 4-etil-3-metilfenol y 91,25 g de carbonato potásico anhidro. Los productos de reacción enfriados se disuelven en 2 litros de agua. Por acidulación con ácido clorhídrico, filtración y recristalización del sólido en etanol/agua se obtiene el ácido 5-etil-4-metilsalicílico, p.f. 152,5-154°C. (Encontrado: C, 66,55; H, 6,71; C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> requiere: C, 66,65; H, 6,71).

b) Acido 2-acetoxi-5-etil-4-metilbenzoico

Se calienta a reflujo durante hora y media una mezcla de 15,00 g de ácido 5-etil-4-metilsalicílico, 80 ml de anhídrido acético y 80 ml de ácido acético, se vierte en 1 litro de agua y se deja en reposo durante la noche. El sólido formado se separa por filtración y se recristaliza en benceno para dar ácido 2-acetoxi-5-etil-4-metilbenzoico, p.f. 132-134°C. (Encontrado: C, 64,71; H, 6,46; C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> requiere: C, 64,85; H, 6,35).

c) Cloruro de 2-acetoxi-5-etil-4-metilbenzoílo

Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de 11,10 g de ácido 2-acetoxi-5-etil-4-metilbenzoico y 20 ml de cloruro de tionilo en 100 ml de benceno seco, se enfría

1 y se separan los disolventes a vacío. El cloruro de 2-aceto-  
toxi-5-etil-4-metilbenzoilo crudo se obtiene en forma líquida  
y se emplea lo más rápidamente posible en la siguiente  
etapa de la síntesis sin purificarlo más.

5 d) 3-Ciano-6-etil-4-hidroxi-7-metilcumarina

Se añaden lentamente 11,5 g de cloruro de 2-acetoxi-  
5-etil-4-metilbenzoilo en 75 ml de éter seco a una suspensión  
agitada y a reflujo de la sal sódica de cianoacetato de etilo  
(preparada a partir de 14,97 g de cianoacetato de etilo y  
10 5,00 g de una suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite  
mineral) en 275 ml de éter seco. Se continúa refluendo duran-  
te 18 horas, se enfría la mezcla y se vierte en 500 ml de agua  
que contienen 30 ml de hidróxido sódico 2,5N. Se separa la  
fase alcalina, se lava tres veces con éter, se acidula con  
15 ácido clorhídrico 12N y se filtra. Por recristalización en  
etanol/ácido clorhídrico diluido se obtiene 3-ciano-6-etil-  
4-hidroxi-7-metilcumarina, p.f. 224-226°C. (Encontrado: C,  
68,22; H, 5,01; N, 5,64;  $C_{13}H_{11}NO_3$  requiere: C, 68,11; H, 4,84;  
N, 6,11).

20

EJEMPLO 11

Monohidrato de 3-ciano-6,7-dimetil-4-hidroxicumarina

Se prepara el monohidrato de 3-ciano-6,7-dimetil-4-hi-  
droxicumarina, p.f. (etanol/ácido clorhídrico diluido): 262-  
264°C (encontrado: C, 62,09; H, 4,83; N, 5,62;  $C_{12}H_9NO_3 \cdot H_2O$   
25 requiere: C, 61,80; H, 4,75; N, 6,01) a partir de 3,4-dime-

1           tilfenol a través del ácido 4,5-dimetilsalicílico (p.f. 204-  
205°C), ácido 2-acetoxi-4,5-dimetilbenzoico (p.f. 128-130°)  
y cloruro de acetoxi-4,5-dimetilbenzoílo, por un procedimien-  
to análogo al descrito en el Ejemplo 10.

5

EJEMPLO 12

3-Ciano-6,7-dietil-4-hidroxicumarina

Se prepara 3-ciano-6,7-dietil-4-hidroxicumarina p.f.  
(etanol/HCl diluído y después CHCl<sub>3</sub>/éter de petróleo): 198-  
200°, (encontrado: C, 68,76; H, 5,33; N, 5,68; C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> re-  
10           quiere: C, 69,12; H, 5,39; N, 5,76) a partir de 3,4-dietil-  
fenol a través de ácido 4,5-dietilsalicílico (p.f. 126-  
128,5°), ácido 2-acetoxi-4,5-dietilbenzoico (p.f. 127-129°)  
y cloruro de 2-acetoxi-4,5-dietilbenzoílo, por un procedimien-  
to análogo al descrito en el Ejemplo 10.

15

EJEMPLO 13

3-Ciano-4-hidroxi-6-metilcumarina

Se prepara 3-ciano-4-hidroxi-6-metilcumarina, p.f.  
(etanol/HCl diluído): 238-241° (encontrado: 65,32; H, 3,80;  
N, 6,98; C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub> requiere: C, 65,57; H, 3,51; N, 6,96) a  
20           partir de 4-metilfenol a través de ácido 5-metilsalicílico  
(p.f. 147-149°), ácido 2-acetoxi-5-metilbenzoico p.f. 142-  
144°) y cloruro de 2-acetoxi-5-metilbenzoílo, por un proce-  
dimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

25

EJEMPLO 14

3-Ciano-4-hidroxi-7-metilcumarina

Se prepara 3-ciano-4-hidroxi-7-metilcumarina, p.f. (etanol/HCl diluido): 261-264°, (encontrado: C, 65,15; H, 3,86; N, 6,39;  $C_{11}H_7O_3$  requiere: C, 65,67; H, 3,51; N, 6,96) a partir de ácido 4-metilsalicílico a través de ácido 2-acetoxi-4-metilbenzoico (p.f. 132-133°C) y cloruro de 2-acetoxi-4-metilbenzoilo (p.e. 120-122°/1,5 mm), por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

EJEMPLO 15

3-Ciano-7-etil-4-hidroxicumarina

Se prepara 3-ciano-7-etil-4-hidroxicumarina, p.f. (etanol/HCl diluido): 211-215°, (encontrado: C, 66,60; H, 4,55; N, 6,05;  $C_{12}H_9NO_3$  requiere: C, 66,97; H, 4,22; N, 6,51) a partir de 3-etilfenol a través de ácido 4-etilsalicílico (p.f. 122,5-125,5°), ácido 2-acetoxi-4-etilbenzoico (p.f. 84-87°C) y cloruro de 2-acetoxi-4-etilbenzoilo, por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

EJEMPLO 16

Monohidrato de 3-ciano-7-etiloxi-4-hidroxicumarina

Se prepara monohidrato de 3-ciano-7-etiloxi-4-hidroxicumarina, p.f. (etanol/HCl diluido): 224-225°, (encontrado: C, 57,97; H, 4,50; N, 5,44;  $C_{12}H_9NO_4 \cdot H_2O$  requiere: C, 57,83; H, 4,45; N, 5,62) a partir de ácido 4-etiloxisalicílico a través de ácido 2-acetoxi-4-etiloxibenzoico (p.f.

1 122-124°) y cloruro de 2-acetoxi-4-etiloxibenzoílo, por un  
procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

EJEMPLO 17

3-Ciano-4-hidroxi-2-oxo-2H-nafto[2,3-b]pirano

5 Se prepara 3-ciano-4-hidroxi-2-oxo-2H-nafto[2,3-b]pi-  
rano, p.e. (etanol/HCl diluido): 297-299°, (encontrado:  
C, 70,50; H, 3,17; N, 5,60;  $C_{14}H_7NO_3$  requiere: C, 70,89; H,  
2,97; N, 5,90) a partir de ácido 3-hidroxi-2-naftoico a tra-  
vés de ácido 3-acetoxi-2-naftoico (p.f. 182-185°) y cloruro  
10 de 3-acetoxi-2-naftoílo (p.f. 88-89°), por un procedimiento  
análogo al descrito en el Ejemplo 10.

EJEMPLO 18

3-Ciano-4-hidroxi-2-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2H-nafto[2,3-b]pi-  
rano

15 Se prepara 3-ciano-4-hidroxi-2-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-  
2H-nafto[2,3-b]pirano, p.f. (etanol/HCl diluido): 265-267°,  
(encontrado: C, 69,44; H, 4,90; N, 5,39;  $C_{14}H_{11}NO_3$  requiere:  
C, 69,70; H, 4,60; N, 5,81) a partir de 5,6,7,8-tetrahidro-  
2-naftol a través de ácido 3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2-naf-  
20 toico, p.f. 180-182°), ácido 3-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-2-  
naftoico (p.f. 149-150°) y cloruro de 3-acetoxi-5,6,7,8-tetra-  
hidro-2-naftoílo, por un procedimiento análogo al descrito  
en el Ejemplo 10.

25

1

EJEMPLO 19

Monohidrato de 3-ciano-4-hidroxi-8-metilcumarina

5

Se prepara monohidrato de 3-ciano-4-hidroxi-8-metilcumarina, p.f. (etanol acuoso/HCl diluido): 211-214°, (encontrado: C, 60,04; H, 4,26; N, 5,91;  $C_{11}H_7NO_3 \cdot H_2O$  requiere: C, 60,28; H, 4,14; N, 6,39) a partir de ácido 3-metilsalicílico a través de ácido 2-acetoxi-3-metilbenzoico (p.f. 115-117°) y cloruro de 2-acetoxi-3-metilbenzoilo, por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

10

EJEMPLO 20

3-Ciano-4-hidroxi-6-metiloxicumarina

15

Se prepara 3-ciano-4-hidroxi-6-metiloxicumarina, p.f. (agua/HCl diluido): 249-253° (desc.), (encontrado: C, 59,67; H, 3,22; N, 6,41;  $C_{11}H_7NO_4$  requiere: C, 60,83; H, 3,25; N, 6,45) a partir de ácido 5-metiloxisalicílico a través de ácido 2-acetoxi-5-metiloxibenzoico (p.f. 156-158°) y cloruro de 2-acetoxi-5-metiloxibenzoilo, por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

20

EJEMPLO 21

Monohidrato de 3-ciano-7,8-dimetil-3-hidroxycumarina

25

Se prepara monohidrato de 3-ciano-7,8-dimetil-4-hidroxycumarina, p.f. (etanol/éter de petróleo): 255-256°, (encontrado: C, 62,04; H, 4,80; N, 6,04;  $C_{12}H_9NO_3 \cdot H_2O$  requiere: C, 61,79; H, 4,76; N, 6,01) a partir de 2,3-dimetilfenol a través de ácido 3,4-dimetilsalicílico (p.f. 192-

193<sup>o</sup>), ácido 2-acetoxi-3,4-dimetilbenzoico (p.f. 142-144<sup>o</sup>)  
y cloruro de 2-acetoxi-3,4-dimetilbenzofilo, por un procedi-  
miento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

#### DATOS BIOLÓGICOS

5 Los compuestos preparados en los ejemplos anterio-  
res se sometieron al ensayo de anafilaxis cutánea pasiva en  
ratas (ensayo ACP), descrito a continuación. Se administra-  
ron en forma de sus sales sódicas, ya fuera en solución regu-  
ladora de fosfato a pH 7,2 (para las sales solubles) o como  
10 suspensión en metilcelulosa al 1 % (para las sales insolubles).

(i) Por un método similar al empleado por Mota (I. Mo-  
ta, Immunology, 1964, 7, 681), se cría en ratas un suero con-  
teniendo anticuerpo homocitotrópico termolábil.

15 Unas ratas macho Wistar de 250-300 g de inyectan in-  
traperitonealmente con 0,5 ml de vacuna de Bordatella pertussis  
(conteniendo  $4 \times 10^{10}$  organismos muertos por mililitro) y sub-  
cutáneamente con 0,5 ml de una emulsión de 100 mg de ovoalbú-  
mina en 2 ml de solución salina y 3 ml de coadyuvante de Freund  
incompleto. Las ratas son sangradas por punción cardiaca al  
20 cabo de 18 días, se reúne la sangre, se separan sus componentes  
y el suero se almacena a -20<sup>o</sup>C, descongelándolo solo antes de  
ser utilizado.

(ii) El ensayo ACP es similar al descrito por Ovary  
y Bier (A. Ovary y O.E. Bier, Prod. Soc. Exp. Biol. Med. 1952,  
25 81, 584) y Goose y Blair (J. Goose y A.M.J.N. Blair, Immunology

1 1969, 16, 769).

En puntos distintos de la superficie dorsal afeitada de unas ratas macho Wistar de 250-350 g, se inyectan intradérmicamente 0,1 ml de cada una de las seis diluciones seriadas dos veces del suero en solución salina al 0,9 %. Setenta y  
5 dos horas más tarde los animales son atacados por inyección intravenosa de 0,3 ml de ovoalbúmina al 1 % mezclados con 0,1 ml de una solución al 5 % del colorante azul cielo pontamina, ambos en solución salina isotónica regulada a pH 7,2 con regulador de Sorenson (P.B.S.). Las ratas son sacrificadas al  
10 cabo de 20 minutos y se mide el diámetro de los cardenales azules en los puntos de inyección del anticuerpo. La dilución inicial del suero es ajustada de manera que, después del ataque, no haya respuesta en el centro de inyección de máxima  
15 dilución y se produzca una respuesta máxima en las dos o tres diluciones más bajas. Típicamente se emplean seis diluciones seriadas dos veces del suero 1/4 a 1/128.

En los compuestos se determina su capacidad para reducir el diámetro de los cardenales en los puntos de inyección de las diluciones de anticuerpo que han dado una respuesta  
20 inferior a la máxima en todos los controles. Se administraron a las ratas unas cantidades determinadas de los compuestos por inyección subcutánea, en la región de la nuca, de una solución del compuesto en P.B.S. o de una suspensión en metilcelulosa  
25 al 1 %, administrando cada una de las cantidades a un grupo

1 experimental de 6 animales en un momento dado antes del ata-  
que intravenoso con ovoalbúmina. Los diámetros de los cardenales azules que se desarrollaron en el grupo experimental de animales se compararon con los de un grupo de control de  
5 6 animales tratados de la misma manera que el grupo experimental, pero que había recibido una inyección subcutánea equivalente del mismo volumen del vehículo líquido pero sin contener el compuesto sometido a ensayo.

$$\% \text{ de inhibición del ACP} = 100 \left(1 - \frac{a}{b}\right)$$

10

a = Media de la suma de los diámetros de los cardenales producidos en el grupo experimental de animales en aquellos puntos de inyección del anticuerpo en los que todos los animales del grupo de control presentaban una respuesta inferior a la máxima.

15

b = Media de la suma de los diámetros de los cardenales producidos en el grupo de animales de control en aquellos puntos de inyección del anticuerpo en los que todos los animales del grupo daban una respuesta inferior a la máxima.

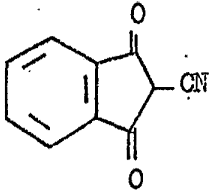
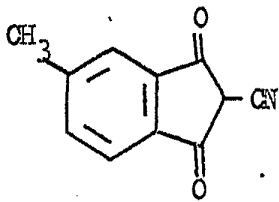
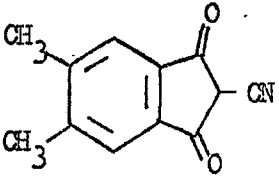
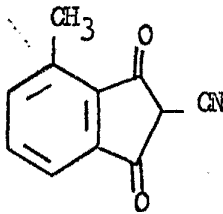
20

El método preferido de administración utiliza una solución del compuesto de ensayo disuelto en solución reguladora a pH 7,2 y neutralizado con bicarbonato sódico. Para los compuestos cuyas sales sódicas son insolubles, se aíslan las sales por reacción del compuesto ciano libre con hidróxido sódico 2,5N y la sal sódica filtrada se lava con agua hasta quedar exenta de álcali. Las sales secas se administran después

25

1 en forma de suspensión en metilcelulosa al 1 %.

RESULTADOS BIOLÓGICOS

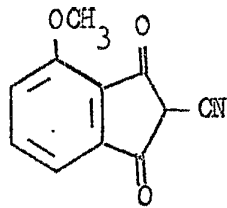
		Dosis (mg/kg)	Tiempo (minutos)	% de inhibición de la respuesta ACP
5	<u>Ejemplo 1</u>	25	0	43
		100	0	64
		25	30	8
		100	30	16
10	<u>Ejemplo 2</u>	25	0	45
		100	0	76
		25	30	15
		100	30	35
15	<u>Ejemplo 3</u>	2,5	10	46
		5	10	56
		10	10	77
		20	10	92
20	<u>Ejemplo 4</u>	5	10	21
		10	10	25
		20	10	75
25		40	10	83

1

Dosis (mg/kg)	Tiempo (minutos)	% de inhibición de la respuesta ACP
---------------	------------------	-------------------------------------

Ejemplo 5

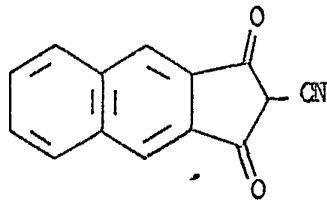
5



5	10	28
10	10	16
20	10	57
40	10	81

Ejemplo 6

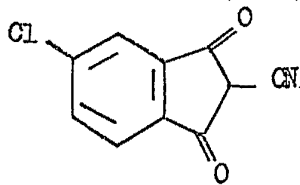
10



25	10	88
100	10	70
25	30	27
100	30	30

Ejemplo 7

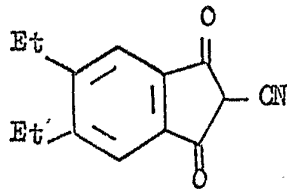
15



10	10	33
25	10	76
10	30	21
25	30	15

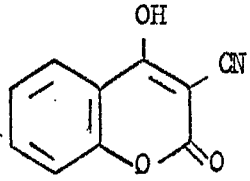
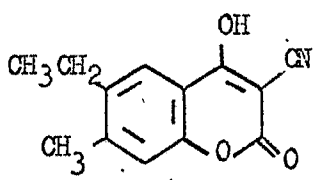
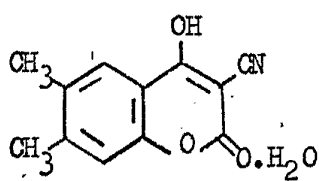
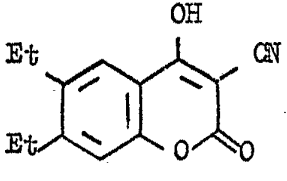
Ejemplo 8

20



5	10	74
10	10	90
20	10	78
40	10	64

25

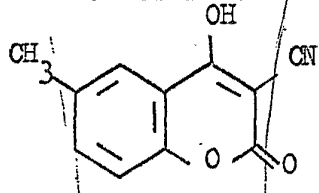
		Dosis (mg/kg)	Tiempo (minutos)	% de inhibición de la respuesta ACP
1				
	<u>Ejemplo 9</u>			
		25	0	64
5		100	0	87
		25	30	30
		100	30	40
	<u>Ejemplo 10</u>			
		10	10	71
10		25	10	67
		10	30	24
		25	30	17
	<u>Ejemplo 11</u>			
		25	0	51
15		100	0	72
		25	30	16
		100	30	11
	<u>Ejemplo 12</u>			
		2,5	10	64
20		5	10	72
		10	10	68
		20	10	93
25				

1

Dosis (mg/kg)	Tiempo, (minutos)	% de inhibición de la respuesta ACP
---------------	-------------------	-------------------------------------

5

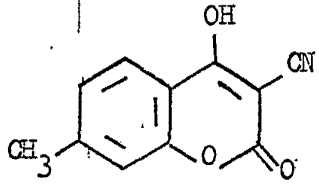
Ejemplo 13



25	0	14
100	0	40
25	30	21
100	30	22

10

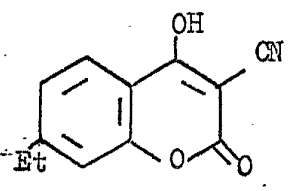
Ejemplo 14



25	0	45
100	0	74
25	30	14
100	30	18

15

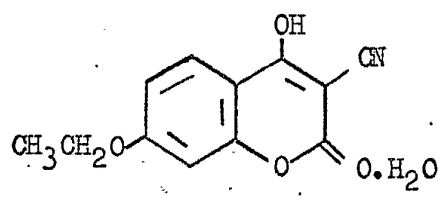
Ejemplo 15



25	0	34
100	0	64
25	30	27
100	30	17

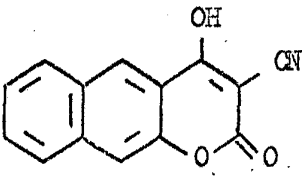
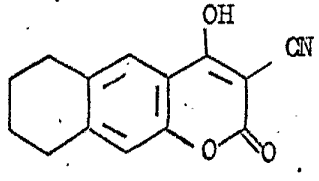
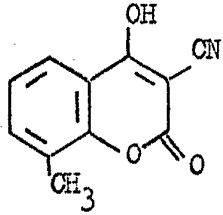
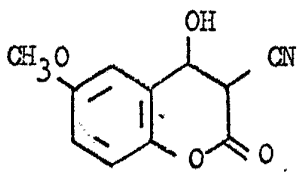
20

Ejemplo 16



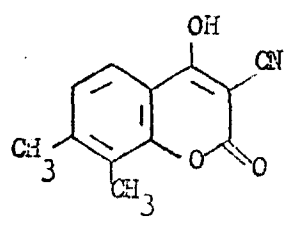
5	10	59
10	10	71
20	10	86
40	10	73

25

		<u>Dosis</u> (mg/kg)	<u>Tiempo,</u> (minutos)	<u>% de inhi-</u> <u>bición de</u> <u>la respues</u> <u>ta ACP</u>
1				
	<u>Ejemplo 17</u>			
5		25	0	9
		100	0	15
		25	60	23
		100	60	18
	<u>Ejemplo 18</u>			
10		1	10	2
		2	10	22
		4	10	52
		8	10	67
	<u>Ejemplo 19</u>			
15		25	0	48
		100	0	67
		25	30	23
		100	30	35
	<u>Ejemplo 20</u>			
20		25	0	54
		100	0	72
		25	30	29
		100	30	36
25				

1

Ejemplo 21



5

Dosis  
(mg/kg)

Tiempo,  
(minutos)

% de inhi-  
bición de  
la respues  
ta ACP

2,5	10	20
5	10	39
10	10	65
20	10	97

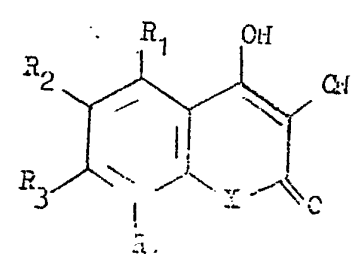
En resumen la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos de  
rivados de indán-1,3-diona de fórmula (I) o una sal farmacéuti-  
camente aceptable del mismo:

15



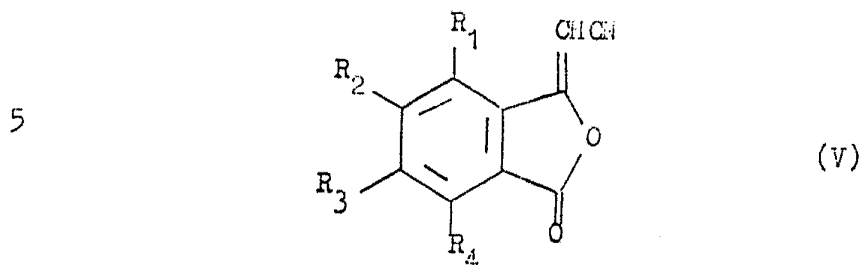
(I)

20

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno de ellos un átomo de hidró-  
geno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi o bien dos cuales-  
quiera de los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, tomados junto con los áto-  
mos de carbono o los que están enlazados, completan un anillo  
carbocíclico sustituido o no sustituido y X representa un enla-  
ce, con la condición de que los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no son

25

1 todos átomos de hidrógeno; cuyo procedimiento se caracteriza  
porque, (a) se hace reaccionar con una base un compuesto de -  
fórmula (V):



10 donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son los definidos anteriormente y (b),  
se convierte el compuesto así formado de fórmula (I) en una sal  
del mismo.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de el grupo A representa un grupo de fórmula -CO.B, donde B es  
un átomo de cloro o bromo o el resto de un anhídrido mixto.

15 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, don-  
de B es un átomo de cloro.

4. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2  
donde R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno y uno  
o los dos grupos R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son grupos metilo, etilo, n-propilo,  
20 metoxi etoxi o n-propoxi.

5. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1 a 4 para la preparación de un compuesto seleccio-  
nado entre el grupo formado por:

2-ciano-indan-1,3-diona.  
25 2-ciano-5-metil-indan-1,3-diona.

1 2-ciano-5,6-dimetil-indan-1,3-diona,  
2-ciano-4-metil-indan-1,3-diona,  
2-ciano-4-metoxi-indan-1,3-diona,  
5,6-benzo-2-ciano-indan-1,3-diona,  
5-cloro-2-ciano-indan-1,3-diona,  
5 2-ciano-5,6-dietil-indan-1,3-diona.

Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE INDAN-1,3-DIONA.

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

Madrid, 2 de mayo de 1975

BERNARDO INGRIA

P.P.



15

20

25