



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	21	445336	10	AT
		22	FECHA DE PRESENTACION		19-2-76		

PATENTE DE INVENCION



90 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
20696/75	19-2-75	JAPON
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C 07 C // A 61 H	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE ACIDO INDANILPROPIONICO".		
71 SOLICITANTE (S)		
SANKYO COMPANY LIMITED.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1-6 3-chome Nihonbashi Honcho Chuo-ku TOKYO (Japón)		
72 INVENTOR (ES)		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

19 FEB. 1976

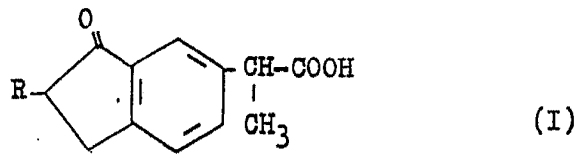


1

Esta invención se refiere a ácidos indanilpropiónicos sustituidos, útiles como intermediarios en la síntesis de compuestos que poseen valiosas propiedades farmacéuticas.

5

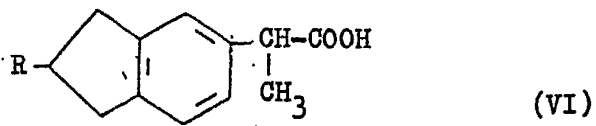
La invención proporciona ácidos oxoindanilpropiónicos de fórmula:



donde R representa un grupo etilo o un grupo isopropilo.

10

Como se ha descrito en nuestra solicitud de patente española nº 434.751, anteriormente habíamos descubierto los ácidos indanilpropiónicos sustituidos de fórmula:



15

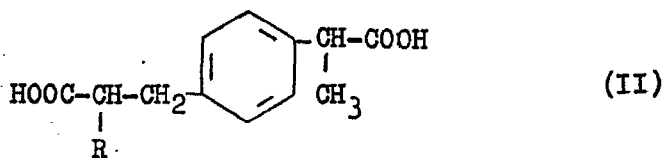
(donde R tiene el significado dado anteriormente) y sus sales farmacéuticamente aceptables, que presentan actividades anti-inflamatorias, analgésica y antipirética y también hemos descrito allí la preparación de estos compuestos por hidrólisis de las correspondientes amidas, nitrilos o ésteres alquílicos. Ahora hemos descubierto además que estos ácidos indanilpropiónicos sustituidos de fórmula (VI) pueden ser preparados ventajosamente por reducción de los ácidos oxoindanilpropiónicos de fórmula (I) proporcionados por esta invención.

20

25

De acuerdo con la invención, los ácidos oxoindanilpropiónicos de fórmula (I) pueden ser preparados por reacción de un ácido dicarboxílico de fórmula:

30





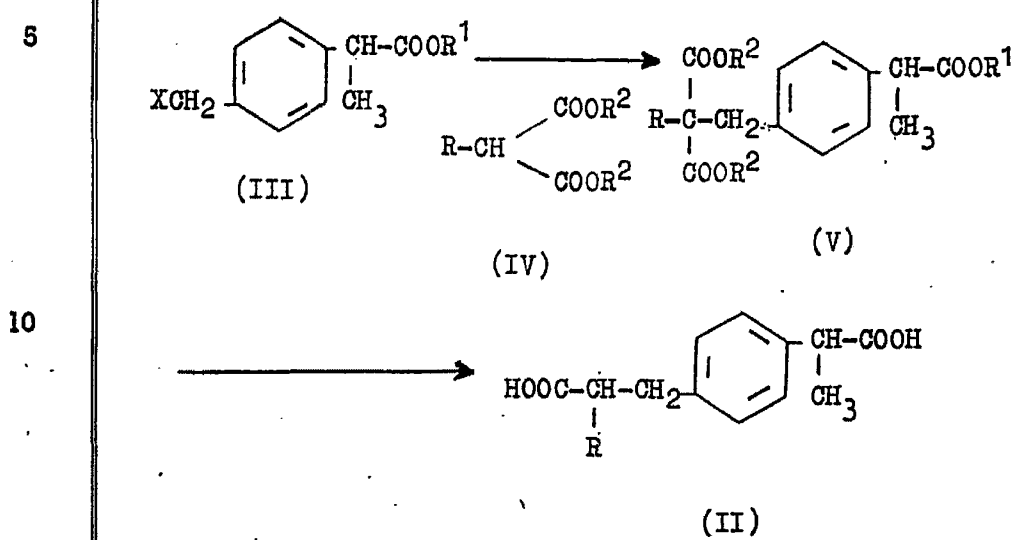
1 (donde R tiene el significado dado anteriormente) con un  
agente de condensación. En la reacción puede utilizarse un  
agente de condensación convencional, por ejemplo un ácido  
5 mineral como ácido polifosfórico, sulfúrico o fluorhídrico,  
una mezcla de pentóxido de fósforo y ácido metanosulfónico  
o un ácido de Lewis como cloruro de aluminio o eterato de  
trifluoruro de boro. La reacción se lleva a cabo habitual-  
mente calentando a una temperatura de 50°C a 120°C. El pe-  
riodo de reacción varía con la temperatura de reacción pero  
10 generalmente es de 1 a 5 horas. En la mayoría de los casos,  
el agente de condensación también puede servir como disolven-  
te de la reacción y no es necesario un disolvente distinto  
pero cuando el agente de condensación es un ácido de Lewis,  
se prefiere emplear un disolvente del tipo normalmente utili-  
15 zado en las reacciones de Friedel-Crafts, por ejemplo disul-  
furo de carbono o ligroína.

Una vez completada la reacción, el producto deseado  
de fórmula (I) puede ser recuperado de la mezcla de reacción  
por medios convencionales; por ejemplo, la mezcla de reac-  
20 ción se vierte en agua de hielo, se extrae la mezcla resultan-  
te con un disolvente orgánico adecuado como éter, se lava el  
extracto con agua y se seca y el disolvente se separa por  
destilación del extracto para dar el producto deseado. Si es  
necesario, el producto puede ser purificado por los métodos  
25 habituales tales como destilación a vacío o cromatografía en  
columna o, alternativamente, puede ser salificado con una  
amina orgánica, por ejemplo piperidina, morfolina, trietil-  
amina, dicitclohexilamina o dibencilamina y purificado por re-  
cristalización de la sal.

30 Los materiales de partida de fórmula (II), utilizados



1 en el procedimiento de la invención, también son compuestos  
nuevos y pueden ser preparados por el procedimiento indicado  
en el siguiente esquema de reacción:



15 donde R tiene el significado dado anteriormente, cada uno de  
los radicales R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo de 1 a 4  
átomos de carbono y X representa un átomo de cloro o bromo.

20 El haluro de bencilo sustituido (III), que es el ma-  
terial de partida en el procedimiento indicado en el esquema  
de reacción, puede ser preparado por el método descrito por  
J.M. Maillard y colaboradores, en *Chimie Therapeutique*,  
vol. 8, 487 (1973). Este se hace reaccionar después con el  
éster malónico (IV) en presencia de una base metálica alcali-  
25 na, en un disolvente orgánico inerte, para obtener el éster  
de ácido tricarboxílico (V). Son ejemplos adecuados de bases  
metálicas alcalinas para uso en esta reacción los alcóxidos  
como metóxido sódico, etóxido sódico y terc-butóxido potásico,  
las amidas como amida sódica y amida potásica y los hidruros  
como hidruro sódico e hidruro potásico. El disolvente de  
30 reacción es preferiblemente un alcohol como metanol, etanol



1 o terc-butanol, una dialquilamida de un ácido alcanoico como  
dimetilformamida o dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, un  
éter como tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano o un  
5 hidrocarburo aromático como benceno, tolueno o xileno. La  
reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de  
0-50°C y durante un periodo de 1 a 5 horas. El producto (V)  
puede ser aislado de la mezcla de reacción por medios con-  
vencionales: por ejemplo, la mezcla se vierte en agua de hie-  
lo y se acidula por ejemplo con ácido clorhídrico, se ex-  
10 trae la mezcla resultante con un disolvente orgánico adecua-  
do y el extracto se lava con agua, se seca y se evapora a  
sequedad.

El éster de ácido tricarbóxico (V) se hidroliza y  
después se descarboxila para dar el ácido dicarbóxico (II).  
15 La hidrólisis puede ser efectuada por tratamiento del com-  
puesto (V) con un ácido acuoso (v.g. ácido clorhídrico, brom-  
hídrico o sulfúrico) o una base acuosa (v.g. hidróxido sódico  
o hidróxido potásico). La reacción se efectúa preferiblemen-  
te en agua o en un disolvente orgánico acuoso, por ejemplo  
20 metanol, etanol, n-propanol, etilenglicol, dietilenglicol,  
dimetilformamida o dimetilacetamida acuosos. La temperatura  
de reacción está comprendida habitualmente entre la ambiente  
y 110°C y el tiempo de reacción es de 1 a 12 horas. El pro-  
ducto puede ser recuperado por medios convencionales. El pro-  
25 ducto puede ser descarboxilado calentándolo a 100-200°C, op-  
cionalmente en presencia de un disolvente, por ejemplo una  
dialquilamida de un ácido alcanoico como dimetilformamida o  
dimetilacetamida o un hidrocarburo aromático como tolueno,  
xileno o cimenó. Si no se emplea un disolvente, la descarbo-  
30 xilación se realiza preferiblemente a presión reducida o ba-



1 jo una atmósfera de un gas inerte frente a la reacción, como  
nitrógeno, con objeto de evitar las reacciones secundarias.  
El tiempo de reacción varía con la temperatura y la naturaleza  
5 del material de partida pero generalmente es de 15 minutos  
a 3 horas. El producto de fórmula (II) puede ser aislado  
de la mezcla de reacción por medios convencionales, por ejemplo  
destilando el disolvente si se utiliza alguno y purificando  
el residuo por recristalización o cromatografía en columna.

10 La reducción de los ácidos oxoindanilpropiónicos (I) a  
los ácidos indanilpropiónicos farmacéuticamente activos (VI)  
puede ser efectuada mediante los agentes reductores convencionalmente  
empleados para convertir un grupo ceto en un grupo metileno sin reducir  
15 el grupo carboxilo que también está presente en la molécula. Por ejemplo,  
la reducción puede ser efectuada mediante amalgama de cinc y ácido clorhídrico  
(reducción de Clemmensen), por hidrogenación catalítica en presencia  
de un catalizador metálico como paladio en carbón, óxido de paladio,  
20 óxido de platino o negro de platino, mediante hidrazina y una base  
como hidróxido sódico o etóxido sódico (reducción de Wolff-Kishner)  
o mediante un alquilmercaptano como 1,2-etanoditiol y un catalizador  
de desulfurización como níquel Raney (reducción del ditioacetal).  
Se prefiere utilizar amalgama de cinc y ácido clorhídrico o la  
25 hidrogenación catalítica. Cuando se realiza la reducción por  
hidrogenación en presencia de un catalizador como paladio en carbón,  
se prefiere agregar un ácido, como ácido sulfúrico, perclórico,  
trifluoracético o p-toluensulfónico, en la forma convencional.  
30 La elección del disolvente de reacción no es especialmente crítica,  
siempre que no participe en la reac-

100 FEB



1 ción, pero se prefiere emplear agua, un disolvente orgánico  
tal como alcohol (v.g. metanol, etanol o n-propanol), un  
éter (v.g. tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano),  
un glicol (v.g. etilenglicol, dietilenglicol o trietilengli-  
5 col) o un ácido como ácido acético o propiónico o una mezcla  
de uno de estos disolventes orgánicos con agua. La temperatu-  
ra de reacción tampoco es especialmente crítica y generalmen-  
te puede estar comprendida entre la ambiente y unos 200°C;  
así, la hidrogenación catalítica puede ser realizada conve-  
10 nientemente a la temperatura ambiente y a la presión atmos-  
férica o una presión de 2-3 veces la atmosférica, mientras  
que los otros tipos de reducción son preferiblemente efectua-  
dos calentando a 70-200°C. El tiempo de reacción varía con  
la temperatura y el tipo de agente reductor empleado pero  
15 generalmente es de 1 a 24 horas.

Una vez completada la reducción, el producto deseado  
de fórmula (VI) puede ser recuperado de la mezcla de reac-  
ción por técnicas convencionales: por ejemplo, se filtra la  
mezcla de reacción para separar la materia insoluble, se ex-  
20 trae el filtrado con un disolvente orgánico adecuado, se la-  
va el extracto orgánico con agua y se seca y el disolvente  
se separa por destilación del extracto para dar el producto  
deseado. Si es necesario, el producto así obtenido puede ser  
purificado por medios convencionales como recristalización,  
25 destilación a vacío o cromatografía en columna.

Los ácidos indanilpropiónicos de fórmula (VI) así obte-  
nidos pueden ser salificados de forma convencional para dar  
sales farmacéuticamente aceptables como las formadas con me-  
tales alcalinos o alcalino-térreos (v.g. las sales de sodio,  
30 potasio, calcio y aluminio), la sal amónica y sales con ba-



1 ses orgánicas (v.g. sales de trietilamina, dicitclohexilamina, dibencilamina, piperidina y N-etilpiperidina).

5 Debido a la presencia de átomos de carbono asimétricos, los compuestos de fórmulas (I) y (VI) presentan isomerismo óptico. Cuando se obtienen mezclas de isómeros ópticos, pueden ser resueltas por técnicas convencionales para aislar los isómeros ópticos individuales. En el sentido utilizado en esta memoria, se pretende que las fórmulas (I) y (VI) incluyan los isómeros ópticos individuales así como sus mezclas.

10 Las propiedades farmacológicas de los compuestos (VI) y de los preparados adecuados para su administración están descritas en nuestra solicitud de patente española nº 434.751.

15 El procedimiento de esta invención para la preparación de los compuestos farmacéuticamente activos de fórmula (VI) es comercialmente más ventajoso que el procedimiento anterior aquí descrito, ya que en el procedimiento anterior los rendimientos de productos intermedios son relativamente más bajos y su aislamiento relativamente difícil en comparación con el procedimiento de esta invención.

20 La invención es ilustrada mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Acido 2-(2-isopropilindan-5-il)propiónico (VI)

25 (1) 2-[4-(2,2-Dietoxicarbonil-3-metilbutil)fenil]propionato de etilo (V)

30 Se agregan gota a gota 70 g de isopropilmalonato de dietilo a una mezcla de 8,5 g de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral y 180 ml de dimetilformamida, a una temperatura inferior a 30°C; después se añaden gota a gota 40 g de 2-(4-clorometilfenil)propionato de etilo a la



1 solución resultante a 20-30°C y la mezcla se agita durante  
2 horas a 40°C. Después la mezcla de reacción se vierte en  
500 ml de agua de hielo, se acidula con ácido clorhídrico y  
se extrae con éter. El extracto se seca sobre sulfato sódico  
5 anhidro y se evapora a sequedad. El residuo se destila a pre-  
sión reducida, dando 41 g del producto deseado en forma de  
aceite incoloro que hierve a 159-160°C/0,005 mm Hg.

Análisis para  $C_{22}H_{32}O_6$  (%):

Calculado : C, 67,32; H, 8,22

10 Encontrado: C, 67,82; H, 8,47

(2) Acido 2-[4-(2-carboxi-3-metilbutil)fenil]propiónico (II)

Se añaden gota a gota 40,8 g de 2-[4-(2,2-dietoxicar-  
bonil-3-metilbutil)fenil]propionato de etilo a una mezcla de  
80 g de hidróxido potásico y 80 ml de agua a 105°C y la mez-  
15 cla se calienta a reflujo durante 7 horas. Después de enfriar,  
la mezcla se lava con éter, se acidula con ácido clorhídrico  
concentrado y se extrae con éter. El extracto se lava sucesi-  
vamente con agua y solución acuosa de cloruro sódico, se seca  
sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El re-  
20 siduo se calienta durante 1 hora a 180-200°C bajo una presión  
de 15 mm Hg, dando 26 g del producto deseado en forma de se-  
misólido amarillo pálido.

(3) Acido 2-(2-isopropil-1-oxoindan-6-il)propiónico (I)

Se añaden 26 g de ácido 2-[4-(2-carboxi-3-metilbutil)-  
25 fenil]propiónico a 120 ml de ácido sulfúrico concentrado. La  
mezcla se calienta durante 3 horas a 100°C, después se vierte  
en agua de hielo y se extrae con éter. El extracto se lava  
con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a  
sequedad. Por destilación a vacío del residuo se obtienen  
30 15,7 g del producto deseado en forma de aceite incoloro que



1 hierve a 184°C/0,002 mm Hg.

Análisis para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (%):

Calculado : C, 73,14; H, 7,37

Encontrado: C, 73,08; H, 7,51

5 La sal de morfolina correspondiente tiene un punto de fusión de 130-132°C.

(4) Acido 2-(2-isopropilindan-5-il)propiónico (VI)

(a) Se calienta a reflujo durante 15 horas una mezcla de 15 g de ácido 2-(2-isopropil-1-oxoindan-6-il)propiónico, 40 g de amalgama de cinc, 50 ml de ácido clorhídrico concentrado, 200 ml de dioxano y 30 ml de agua. Una vez completada la reacción, la mezcla se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa por destilación del extracto y el residuo se recristaliza en n-hexano, dando 9,5 g del producto deseado en forma de cristales incoloros con un punto de fusión de 90-91,5°C.

Análisis para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (%):

Calculado : C, 77,55; H, 8,68

Encontrado: C, 77,62; H, 8,73

bis[2-(2-Isopropilindan-5-il)propionato]de aluminio

Se añaden 2,32 g de ácido 2-(2-isopropilindan-5-il)propiónico y 1,02 g de isopropóxido de aluminio a 30 ml de tolueno. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, después se añaden 10 ml de agua y 20 ml de isopropanol y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante hora y media más. Una vez completada la reacción, se destila el disolvente a presión reducida y se añaden al residuo 30 ml de etanol. El precipitado que se forma se recupera por filtración, dando 2,2 g del producto deseado en forma de cristales blan-



1 cos.

Análisis para  $C_{30}H_{39}O_5 \cdot Al \cdot H_2O$  (%):

Calculado : C, 68,68; H, 7,87

Encontrado: C, 68,93; H, 7,50

5 (b) Una mezcla de 1 g de ácido 2-(2-isopropil-1-oxoindan-6-il)propiónico, 0,2 g de paladio al 10 % en carbón, 0,1 ml de ácido sulfúrico concentrado y 20 ml de etanol se somete a hidrogenación catalítica a la temperatura ambiente y bajo la presión atmosférica. Después de que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, la materia insoluble se separa por filtración y se lava con etanol, las aguas de lavado se combinan con el filtrado y se destila el disolvente. El residuo se recoge en 20 ml de agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa por destilación del extracto y el residuo se recristaliza en n-hexano, dando 0,7 g del producto deseado en forma de cristales incoloros con un punto de fusión de 90-91,5°C. No se observa depresión del punto de fusión en una determinación del punto de fusión en mezcla, empleando una muestra de estos cristales junto con una muestra del producto del Ejemplo 1 (4) (a) y los dos productos tienen unos espectros infrarrojos completamente idénticos.

EJEMPLO 2

Acido 2-(2-etilindan-5-il)propiónico (VI)

25 (1) 2-[4-(2,2-Dietoxicarbonilbutil)fenil]propionato de etilo  
(V)

30 Se añaden gota a gota 11,3 g de etilmalonato de dietilo a una mezcla de 3,0 g de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral y 50 ml de dimetilformamida, a una temperatura inferior a 50°C, después se añaden gota a gota



1 11,3 g de 2-(4-clorometilfenil)propionato de etilo a la so-  
lución resultante a 20-30°C y la mezcla se agita durante  
2 horas a 70°C. Después la mezcla de reacción se trata como  
5 en el Ejemplo 1 (1), dando 14,4 g del producto deseado en  
forma de aceite amarillo pálido que hierve a 140-146°C/0,02  
mm Hg,

Análisis para  $C_{21}H_{30}O_6$  (%):

Calculado : C, 66,64; H, 7,99

Encontrado: C, 66,61; H, 7,63

10 (2) Acido 2-[4-(2-carboxibutil)fenil]propiónico (II)

Se añaden 14 g de 2-[4-(2,2-dietoxicarbonilbutil)fenil]pro-  
pionato de etilo a una mezcla de 14 g de hidróxido potási-  
co, 100 ml de agua y 10 ml de etanol y la mezcla resultante  
se calienta a reflujo durante 6 horas. Después la mezcla de  
15 reacción se trabaja como en el Ejemplo 1 (2), dando 11,1 g  
de un aceite amarillo pálido. Este aceite se calienta duran-  
te 3 horas a 160-170°C y se somete a destilación a vacío,  
dando 7,2 g del producto deseado en forma de aceite incoloro  
que hierve a 230°C/0,05 mm Hg.

20 Análisis para  $C_{14}H_{18}O_4$  (%):

Calculado : C, 67,18; H, 7,25

Encontrado: C, 67,03; H, 7,37

(3) Acido 2-(2-etil-1-oxoindan-6-il)propiónico (I)

25 Se añaden 7 g de ácido 2-[4-(2-carboxibutil)fenil]pro-  
piónico a 35 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla  
se calienta durante 1 hora a 100°C. Después la mezcla de  
reacción se trata como en el Ejemplo 1 (3), dando 4,1 g del  
producto deseado en forma de aceite incoloro que hierve a  
30 197-200°C/0,15 mm Hg.



1                   Análisis para  $C_{14}H_{16}O_3$  (%):

                  Calculado : C, 72,39; H, 6,94

                  Encontrado: C, 72,32; H, 7,10

                  La sal de piperidina correspondiente tiene un punto de  
5 fusión de 85-86°C.

(4) Acido 2-(2-etilindan-5-il)propiónico (VI)

                  Se calienta a reflujo durante 15 horas una mezcla de  
10,5 g de ácido 2-(2-etil-1-oxoindan-6-il)propiónico, 20 g  
de amalgama de cinc, 30 ml de ácido clorhídrico concentrado,  
10 150 ml de dioxano y 20 ml de agua. Una vez completada la reac-  
ción, la mezcla se extrae con éter. El extracto etéreo se la  
va con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El di-  
solvente se separa por destilación del extracto y el residuo  
se somete a destilación a vacío, dando 8,2 g del producto de-  
15 seado en forma de aceite incoloro con un punto de ebullición  
de 165-166°C/1,5 mm Hg.

                  Análisis para  $C_{14}H_{18}O_2$  (%):

                  Calculado : C, 77,03; H, 8,31

                  Encontrado: C, 76,95; H, 8,35

20 Sal de piperidina de ácido 2-(2-etilindan-5-il)propiónico

                  Se disuelven 360 mg de ácido 2-(2-etilindan-5-il)pro-  
piónico en 2 ml de benceno y a la solución se añaden 200 mg  
de piperidina. El disolvente se separa por destilación a pre-  
sión reducida y el residuo se enfría dando 300 mg de un polvo  
25 blanco. Este polvo se recristaliza en una mezcla de cloroformo  
y éter de petróleo, dando el producto deseado en forma de  
prismas incoloros con un punto de fusión de 95-96°C (con des-  
composición).

30                   Análisis para  $C_{19}H_{29}O_2N$  (%):



1                   Calculado : C, 75,20; H, 9,63; N, 4,62

                  Encontrado: C, 74,70; H, 9,89; N, 4,83

2-(2-Etilindan-5-il)propionato sódico

5                   Se agrega una solución de 2,2 g de hidróxido sódico en  
9 ml de agua y 21 ml de etanol a 12,2 g de ácido 2-(2-etil-  
indan-5-il)propiónico. Una vez completada la disolución, el  
disolvente se separa por destilación a presión reducida y se  
agrega éter al residuo. El precipitado que se separa se recu-  
10                  pera por filtración y se lava con éter, dando 12,9 g de un  
polvo blanco. Este polvo se recrystaliza en una mezcla de  
etanol y éter, dando el producto deseado en forma de agujas  
incoloras con un punto de fusión de 178-181°C.

                  Análisis para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>Na (%):

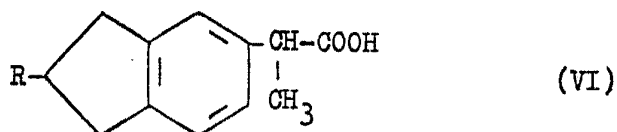
                  Calculado : C, 69,98; H, 7,13

15                  Encontrado: C, 70,33; H, 7,29.

                  En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-  
berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

20                  1. Un procedimiento para la preparación de un deriva-  
do de ácido indanilpropiónico, farmacéuticamente útil, de  
fórmula:

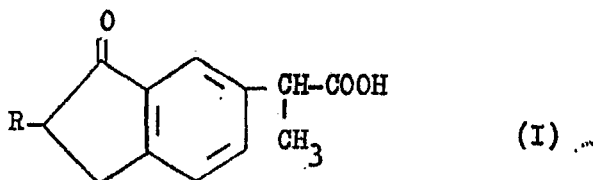


25                  (donde R representa un grupo etilo o un grupo isopropilo), o  
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo procedi-  
miento se caracteriza por hacer reaccionar un derivado de  
ácido oxoindanilpropiónico de fórmula:

*Handwritten signature*  
30



1



5

(donde R es el definido anteriormente) con un agente reductor capaz de reducir el grupo carbonilo a grupo metileno sin reducir el grupo carboxilo y salificar opcionalmente el producto de reacción para obtener una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque dicho agente reductor es amalgama de cinc y ácido clorhídrico, hidrógeno gaseoso y un catalizador metálico (v.g. paladio en carbón), hidrazina y una base o un alquilmcaptano y un catalizador de desulfurización.

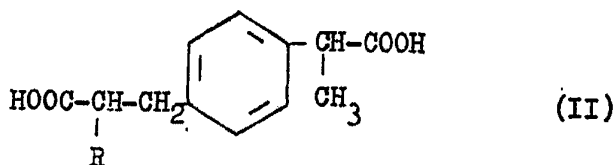
15

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque dicho derivado de ácido oxoindanilpropiónico de fórmula (I) es el ácido 2-(2-etil-1-oxoindan-6-il)propiónico o el ácido 2-(2-isopropil-1-oxoindan-6-il)propiónico.

20

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque dicho derivado de ácido oxoindanilpropiónico de fórmula (I) se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula

25



(donde R tiene el significado dado anteriormente) con un

*De*  
30



1976

1

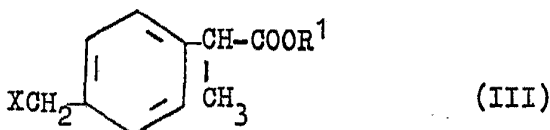
agente de condensación.

5

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, caracterizado porque dicho agente de condensación es un ácido mineral (v.g. ácido sulfúrico), un ácido de Lewis o pentóxido de fósforo y ácido metanosulfónico.

10

6. Un procedimiento según las Reivindicaciones 4 ó 5; caracterizado además porque dicho ácido dicarboxílico de fórmula (II) ha sido obtenido por reacción de un haluro de bencilo de fórmula:



15

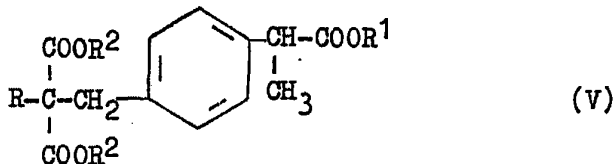
(donde R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y X representa un átomo de cloro o bromo) con un éster de ácido malónico de fórmula:

20



(donde R tiene el significado dado en la Reivindicación 1 y R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), en presencia de una base metálica alcalina, para dar un ácido tricarboxílico de fórmula:

25



Handwritten signature and the number 30.

19



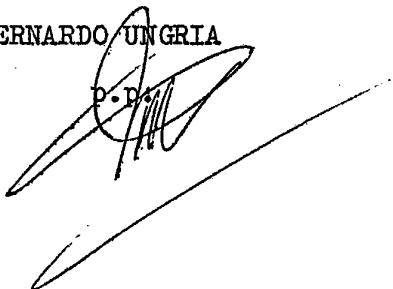
1 (donde R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados dados anteriormen-  
te) y someter dicho ácido tricarbóxico de fórmula (V) su-  
cesivamente a hidrólisis y descarboxilación.

5 7. Se reivindica por último como objeto sô-  
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se so-  
licita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DE-  
RIVADO DE ACIDO INDANILPROPIONICO.

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

Madrid, 19 Febrero de 1.976

BERNARDO UNGRIA

15 

20

25

30 