



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	10 A1
	21	449.917	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		16-7-1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
405,736	11-10-1973	Estados Unidos
492,651	30-7-1974	" "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS / 1-OXO-2-ARIL o TIE
NIL-2-SUSTITUIDO-5-INDANILOXI(o TIO) /ALCANOICOS.

71 SOLICITANTE (S)

MERCK & CO., INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, Estados Unidos.-

72 INVENTOR (ES)

Edward J. Cragoe, Jr y Otto William Woltersdorf, Jr.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen los ácidos [1-oxo-2-aril o tienil-2-sustituído-5-indaniloxi(o tio)]alcanoicos, sus derivados, sus sales, ésteres y amidas. Los productos presentan una
5 doble utilidad farmacéutica ya que poseen actividad diurética, salurética y uricosúrica. También se describen los procedimientos para la preparación de estos ácidos [1-oxo-2-aril o tienil-2-sustituído-5-indaniloxi(o tio)]alcanoicos, las composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades
10 terapéuticamente efectivas de estos compuestos y los métodos de tratamiento que consisten en administrar estos compuestos y composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a una nueva clase de compuestos que en general pueden ser descritos como ácidos
15 [1-oxo-2-aril(o tienil)-2-sustituído-(y 2-aril-2,3-disustituído)-7-(y 6,7-disustituído)-5-indaniloxi(o tio)]alcanoicos, los análogos 5-tetrazolílicos de estos ácidos y las sales, ésteres y amidas no tóxicos y farmacológicamente
20 aceptables derivados de los mismos. Estos compuestos serán denominados colectivamente aquí "ácidos [1-oxo-2-aril o tienil-2-sustituído-5-indaniloxi(o tio)]alcanoicos o más sencillamente "2-aril o tienil-indanonas sustituidas" por
25 comodidad. Además, esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de estos 2-aril o tienil-indano-

1 nas sustituidas, a composiciones farmacéuticas que con-
tienen cantidades terapéuticamente efectivas de estos
compuestos y a métodos de tratamiento que consisten en
administrar estos compuestos y composiciones.

5 Los estudios farmacológicos han demostrado que es-
tos productos son eficaces agentes diuréticos y saluréticos
que pueden ser utilizados en el tratamiento de las
condiciones asociadas a la retención de electrolitos y
humores. Estos productos son también útiles en el trata-
10 miento de la hipertensión. Además, estos compuestos son
capaces de mantener la concentración de ácido úrico en
el organismo a los niveles de pretratamiento o incluso
producir una reducción de la concentración de ácido úri-
co cuando se administran a las dosis terapéuticas en
15 vehículos convencionales.

Muchos de los diuréticos y saluréticos actuales,
cuando son administrados, tienen tendencia a inducir ni-
peruricemia que puede precipitar ácido úrico, urato sódico
o ambos en el organismo lo que puede causar casos en-
20 tre benignos y graves de gota. Los compuestos de esta in-
vención proporcionan ahora una eficaz herramienta para
tratar a aquellos pacientes que requieren un tratamiento
diurético y salurético sin incurrir en el riesgo de indu-
cir gota. De hecho, cuando se usan a las dosis apropia-
25 das, los compuestos de esta invención funcionan como agen-

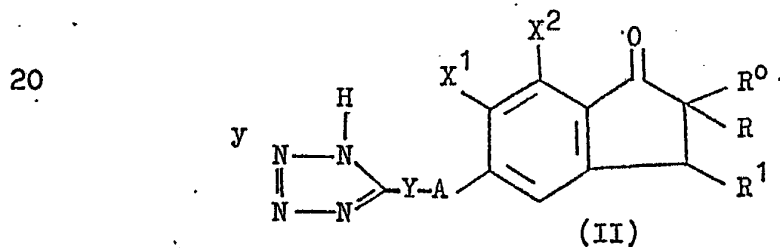
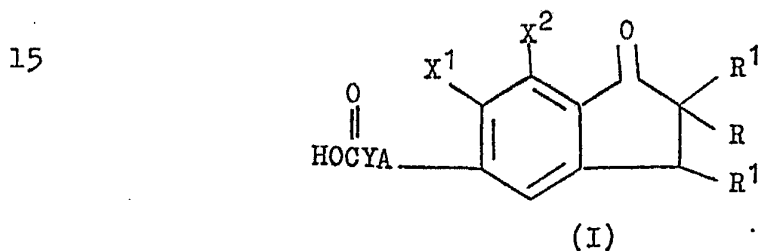
1 tes uricosúricos.

Por lo tanto, un objeto de esta invención es proporcionar 2-aril o tienil-indanonas sustituidas de la descripción general anterior y proporcionar procedimientos para su preparación.

Otro objeto de esta invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente efectivas de estas 2-aril o tienil-indanonas sustituidas y proporcionar un método de tratamiento que consiste en administrar estos compuestos y composiciones.

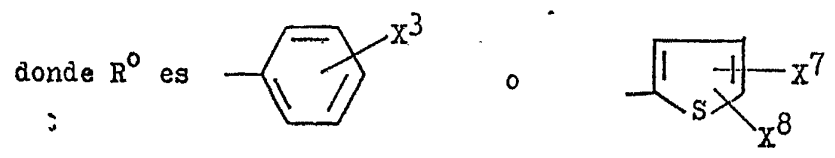
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Las 2-aril o tienil-indanonas sustituidas de esta invención tienen la siguiente estructura:



25

1



5

10

15

20

25

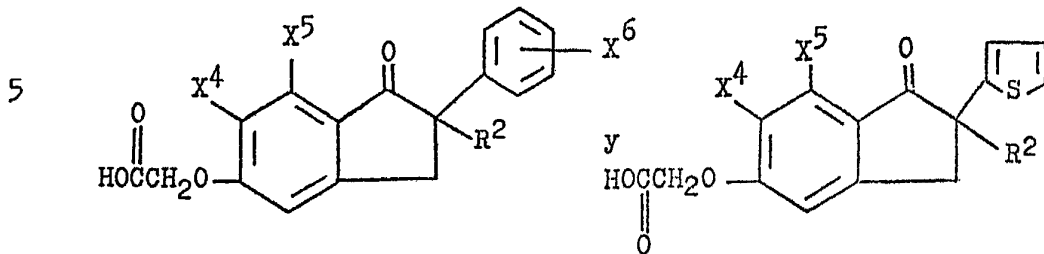
donde X³ es hidrógeno, halógeno como cloro, bromo, flúor o yodo, alquilo inferior como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, terc-butilo, n-pentilo y similares; cicloalquilo como ciclopentilo o ciclohexilo; alcoxi inferior como metoxi, nitro, hidroxilo, amino, ciano, aminometilo, sulfamilo, metanosulfonilo o clorosulfonilo, acilamino como acetamido, acilaminometilo como cloroacetilaminometilo; X⁷ es hidrógeno, alquilo inferior como metilo, halógeno como cloro, bromo, flúor o yodo e aminometilo; y X⁸ es hidrógeno o alquilo inferior como metilo; y donde A es oxígeno o azufre, R es alquilo inferior conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y similares; cicloalquilo, por ejemplo cicloalquilo conteniendo de 3 a 6 átomos de carbono como ciclopentilo, ciclohexilo y similares; cicloalquil-alquilo(inferior) como ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo y similares, alqueno inferior conteniendo de 3 a 5 átomos de carbono como aliilo, 1,2- ó 3-butenilo, 1,2,3- ó 4-pentenilo y similares; fenilalquilo inferior donde el grupo alquilo inferior contiene de 1 a 3 átomos de carbono como bencilo, fenetilo, fenilpropilo y similares; fenilalqueno inferior como cinamilo

1 y similares; arilo o arilo sustituido como fenilo, halo-
arilo, alquil(inferior)arilo o alcoxi(inferior)arilo o
tienilo y similares; R^1 es hidrógeno, alquilo inferior o
arilo como fenilo; y cuando R y R^1 se toman junto con los
5 átomos de carbono a los que están enlazados, pueden for-
mar un anillo hidrocarbilenico que contiene de 3 a 6 áto-
mos de carbono; y donde X^1 es hidrógeno, metilo o halóge-
no, como cloro, bromo, flúor y similares; X^2 es metilo,
trihalometilo, o halógeno como cloro, bromo, flúor y simi-
10 lares; o bien X^1 y X^2 pueden estar unidos para formar una
cadena hidrocarbilenica que contiene de 3 a 4 átomos de
carbono, por ejemplo trimetileno, tetrametileno, 1,3-bu-
tadienileno y similares; y donde Y es un radical alquile-
no o haloalquileno conteniendo de 1 a unos 4 átomos de
15 carbono entre los grupos oxi (o tio) y carboxi, por ejem-
plo metileno, etileno, propilideno, isopropilideno, iso-
butilideno, fluormetileno y similares; y las sales, amidas,
anhídridos y ésteres no tóxicos y farmacéuticamente acep-
tables, derivados de los mismos.

20 Los compuestos preferidos de esta invención son los
compuestos de Fórmulas I y II donde A es oxígeno, Y es
metileno y R, R^0 , R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , X^3 , X^7 y X^8 son los de-
finidos anteriormente.

25 Son compuestos especialmente preferidos de esta in-
vención los ácidos 1-oxo-2-aril-2-sustituído-6,7-disus-

1 tituído-5-indanil-oxiacéticos y sus sales no tóxicas y
 2 farmacológicamente aceptables, que responden a la si-
 3 guiente estructura:



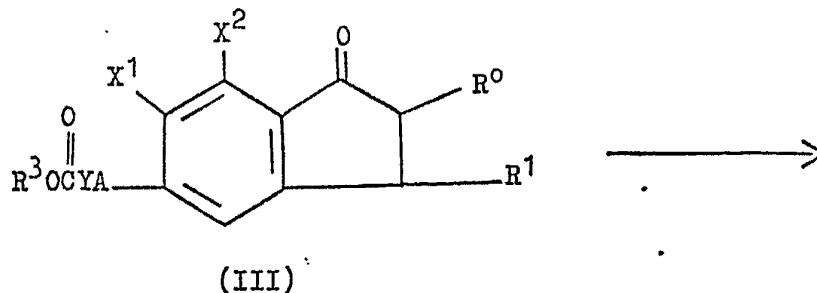
(Ia)

10 donde R^2 es alquilo inferior conteniendo de 1 a 3 áto-
 11 mos de carbono como metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.
 12 o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono como, por ejem-
 13 plo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo; X^4 y X^5
 14 son radicales iguales o diferentes seleccionados entre me-
 15 tilo o cloro; y X^6 es hidrógeno, metilo, cloro o flúor y
 sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

16 La clase anterior de compuestos presenta una activi-
 17 dad diurética/salurética especialmente eficaz. Asimismo,
 18 estos compuestos o bien mantienen la concentración de
 19 ácido úrico en el organismo a los niveles de pretratamien-
 20 to o bien incluso producen una reducción de la concentra-
 21 ción de ácido úrico.

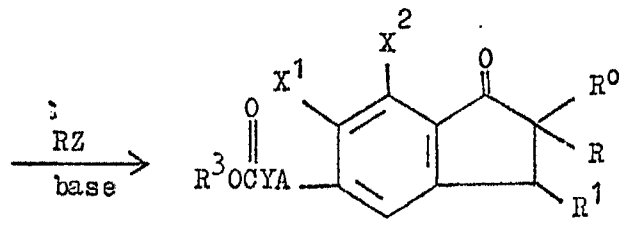
22 Pueden emplearse varios métodos para preparar las
 23 2-aril- ó 2-tienil-indanonas sustituidas de esta inven-
 24 ción. Un método consiste en la 2-alquilación de un ácido
 25

1 o éster [1-oxo-2-aril ó 2-tienil-5-indaniloxi(o tio)]-alca
 noico de estructura III (infra) con un agente alquilante
 de Fórmula RZ donde Z es halógeno. Esta reacción se lle-
 va a cabo tratando primero el ácido o éster [1-oxo-2-aril
 5 ó 2-tienil-5-indaniloxi(o tio)]alcanoico con una base ade-
 cuada, por ejemplo un hidruro de metal alcalino como hi-
 druro sódico y similares o un alcóxido de metal alcalino,
 por ejemplo terc-butóxido potásico, metóxido sódico y si-
 milares, o amidas de metales alcalinos como sodamida, ami-
 10 da de litio y similares. El carbanión resultante se trata
 después con el agente alquilante RZ. Puede emplearse cual-
 quier disolvente que sea inerte o prácticamente inerte
 frente a las sustancias reaccionantes empleadas. Los disol-
 ventos adecuados son, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, terc-
 15 butanol, benceno, dimetilformamida y similares. La reac-
 ción puede efectuarse a una temperatura comprendida apro-
 ximadamente entre 0° y 150°C. En general, la reacción se
 efectúa a una temperatura comprendida entre unos 0 y 50°C.
 La siguiente ecuación ilustra este procedimiento:



25

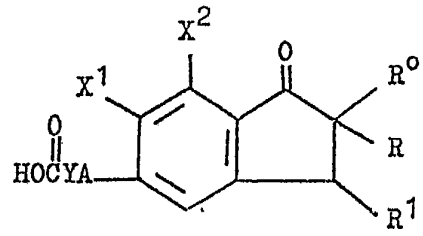
1



5

cuando R³ = alquilo inferior, hidrólisis
cuando R³ = t-butilo, pirólisis

10

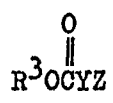


15

donde A, R, R⁰, R¹, X¹, X², X³, X⁷, X⁸, Z e Y son los definidos anteriormente y R³ es hidrógeno o alquilo inferior.

20

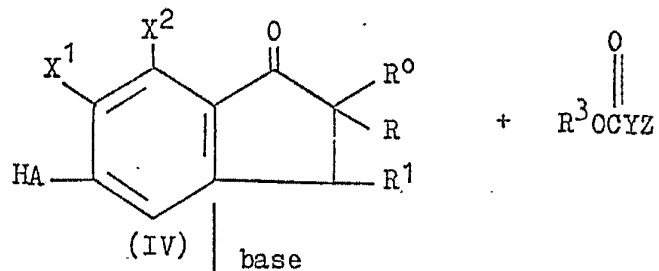
Un segundo método para la preparación de los ácidos [1-oxo-2-aryl-2-sustituído-5-indaniloxi(o tio)]alcanoicos de esta invención consiste en hacer reaccionar un ácido o éster haloalcanoico de fórmula:



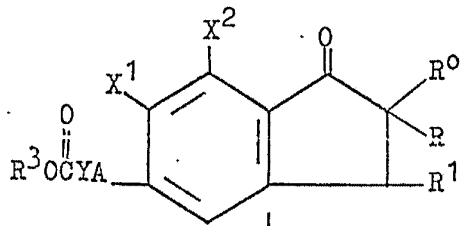
25

con una 2-aryl ó 2-tienil-2-sustituída-5-hidroxi(o mercapto)-1-indanona adecuada (IV):

1



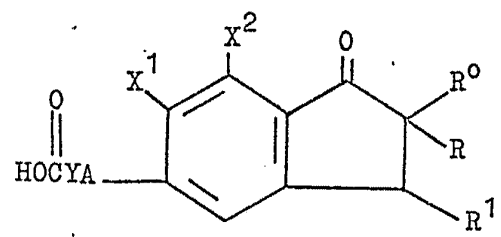
5



10

cuando R^3 = alquilo inferior. hidrólisis
cuando R^3 = t-butilo, pirólisis

15



20

25

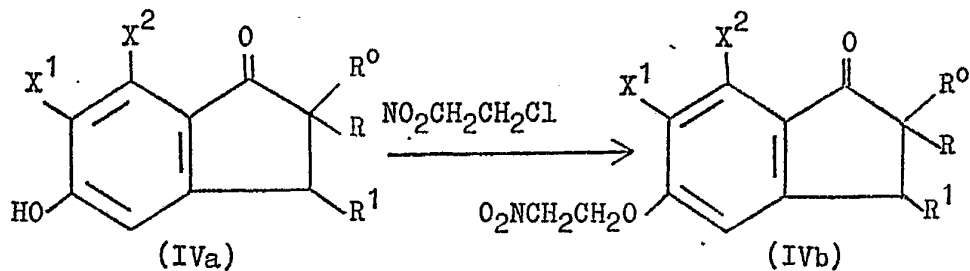
donde todos los sustituyentes son los definidos anteriormente.

1 En general, la reacción se lleva a cabo en presencia
de una base tal como un carbonato, hidróxido o alcóxido de
metal alcalino, como carbonato potásico, carbonato sódico,
5 hidróxido potásico, hidróxido sódico, metóxido sódico y
similares. Puede emplearse cualquier disolvente que sea
inerte o prácticamente inerte frente a las sustancias reac-
cionantes y en el que los reactivos sean razonablemente so-
lubles. La acetona, el etanol y la dimetilformamida, por
ejemplo, han resultado disolventes especialmente ventajoso-
10 sos. La reacción puede efectuarse a una temperatura com-
prendida entre unos 25°C y la temperatura de reflujo del
disolvente particular empleado. Si se emplea el éster del
ácido haloalcanoico, el éster obtenido puede ser hidroliza-
do al ácido libre por métodos muy conocidos por los ex-
15 pertos en la técnica. Cuando R³ es el grupo terc-butilo,
el ácido puede obtenerse por pirólisis catalizada con áci-
do, por ejemplo calentando el éster terc-butílico en pre-
sencia de un ácido fuerte, por ejemplo en presencia de áci-
do p-toluensulfónico, ácido sulfúrico, cloruro de hidróge-
20 no gaseoso y similares. En general, la pirólisis se efec-
túa calentando a una temperatura comprendida entre unos 70
y 140°C, preferiblemente 80 y 100°C. Asimismo, la piróli-
sis puede realizarse sin disolvente o en presencia de un
medio no acuoso adecuado en el que las sustancias reaccio-
25 nantes sean razonablemente solubles, por ejemplo en presen

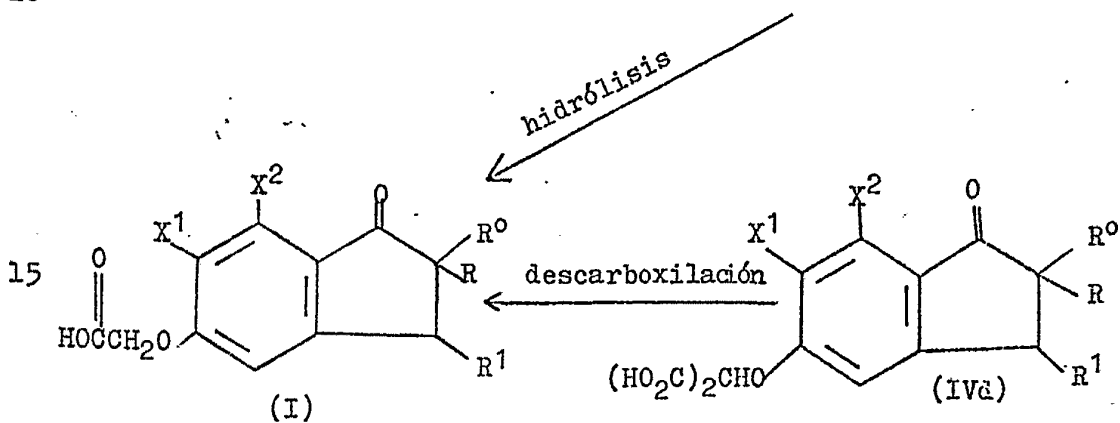
1 cia de benceno, tolueno, xileno y similares.

 Otros dos procedimientos de preparación de los com-
puestos de Fórmula I son los ilustrados por el siguiente
esquema de reacción:

5

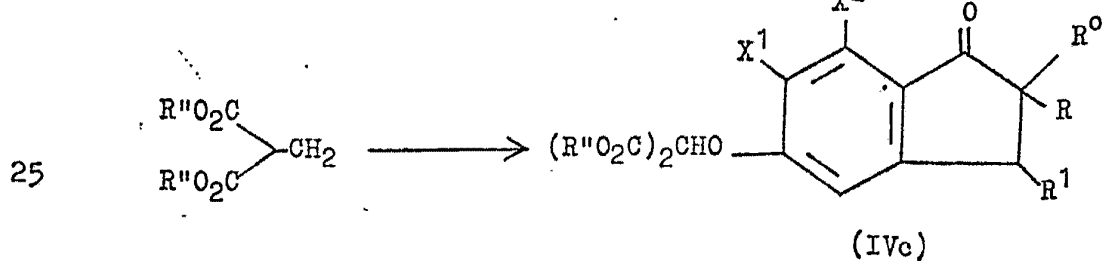


10



15

20



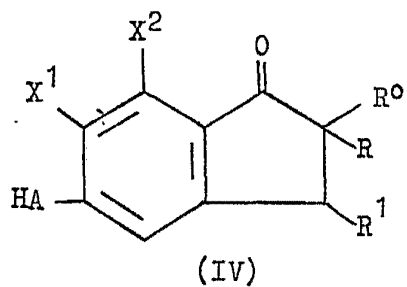
25

1 El primer procedimiento mostrado comprende la reac-
ción de un compuesto 5-hidroxi (o mercapto) (IVa infra) con
halonitroetano para formar un 2-nitroetano intermedio (Fór-
mula IVb) cuyo intermediario, por hidrólisis, forma un pro-
5 ducto final (I). La preparación del compuesto intermedio
de Fórmula IVb está descrita en la patente inglesa número
1.325.528.

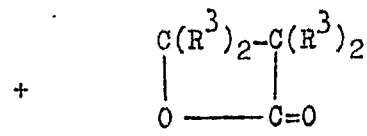
10 En el otro procedimiento mostrado, el compuesto 5-hi-
droxi (o mercapto) (IVa, infra) se hace reaccionar con un
éster malónico (donde R" es alquilo inferior, preferible-
mente etilo) para formar un éster malónico intermedio (IVc)
que es hidrolizado para formar otro producto intermedio
(Fórmula IVd) el cual a su vez es descarboxilado para for-
mar el producto final I.

15 Las 2-aril- ó 2-tienil-indanonas sustituidas de esta
invención, donde la cadena alquilénica Y contiene 2 átomos
de carbono lineales entre los grupos carboxi y oxi (o tio)
se preparan a partir de los correspondientes compuestos
5-hidroxi (o mercapto) (IV, infra) por reacción de estos
20 últimos con propiolactona o con una propiolactona apropia-
damente sustituida, en presencia de una base tal como una
solución acuosa de hidróxido sódico, preferiblemente calen-
tando la solución a las temperaturas de reflujo, seguido
de acidulación del carboxilato intermedio así formado al
25 ácido deseado. La siguiente ecuación ilustra la reacción:

1

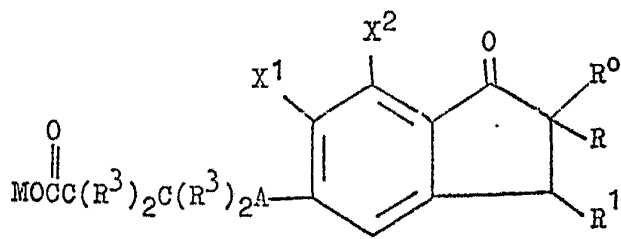


5



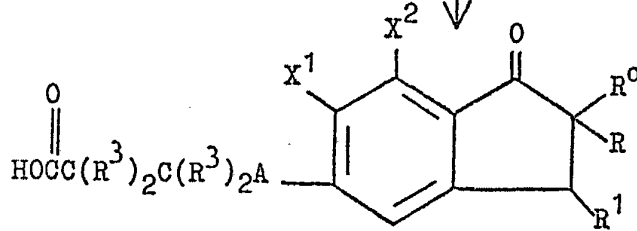
MOH

10



acidulación

15



20

donde todos los sustituyentes son los definidos anteriormente y M es un catión derivado de un hidróxido de metal alcalino o de un carbonato de metal alcalino como un catión sodio o potasio.

25

1 Las 2-aril ó 2-tienil-2-sustituídas-5-hidroxi(o mer-
capto)-1-indanonas (IV, supra) que también presentan acti-
vidad diurética, salurética y uricosúrica y que son nue-
vos compuestos, se preparan tratando la correspondiente
5 2-aril ó 2-tienil-2-sustituída-5-alcoxi(inferior) o aral-
coxi(o alquil(inferior) o aralquiltio)-1-indanona corres-
pondientemente sustituida con un reactivo de escisión de
éter tal como cloruro de aluminio, hidrocioruro de piridi-
na, sodio en amoniaco líquido y similares. Cuando se em-
10 plea el cloruro de aluminio, el disolvente puede ser hepta-
no, disulfuro de carbono, cloruro de metileno y similares.
Cuando se emplea el hidrocioruro de piridina, no es nece-
sario utilizar un disolvente. Las 2-aril-indanonas sus-
tituídas de esta invención, donde el sustituyente arílico,
15 X^3 , es hidroxi, son convenientemente preparadas por trata-
miento del ácido y del tetrazol correspondientes (Fórmu-
las I y II, supra) donde el sustituyente arílico, X^3 , es
metoxi, con bromuro de hidrógeno en ácido acético.

20 Un método preferido de preparación de los compuestos
5-hidroxi ó 5-mercapto de Fórmula IV (supra) donde el sus-
tituyente arílico, X^3 , es un radical alcoxi inferior, con-
siste en hidrogenolizar el correspondiente compuesto
5-aralcoxi(o tio). La reacción de hidrogenolisis se efec-
túa convenientemente en un aparato de hidrogenación, en
25 un disolvente como metanol, etanol, ácido acético y simi-

1 lares, en presencia de un catalizador como paladio al 5 %
en carbón o platino en carbón, a una presión comprendida
aproximadamente entre 1,0 y 40 atmósferas.

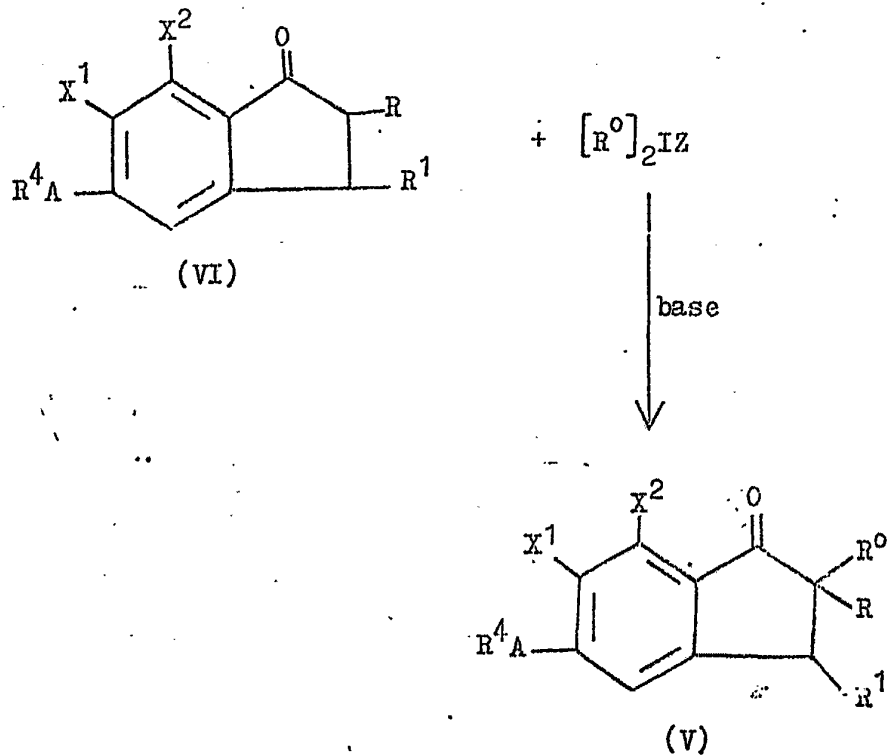
5 La 2-arilación o la 2-tienilación para obtener los
compuestos 5-alcoxi (inferior) ó 5-aralcoxi (o alquil(infe-
rior)tio o aralquiltio) V (infra), que también presentan
actividad diurética, salurética y uricosúrica, se efectúa
por tratamiento del correspondiente compuesto VI 2-susti-
10 tuído con un reactivo adecuado como una sal de difenil-
yodonio (cuando R⁰ es fenilo o fenilo sustituido) o tie-
nilo de fórmula:



donde R⁰, X³ y Z son los definidos anteriormente.

15 Esta reacción se efectúa tratando primero el compues-
to VI 2-sustituido con una base adecuada, por ejemplo un
hidruro de metal alcalino como hidruro sódico y similares,
un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo metóxido sódi-
co, terc-butóxido potásico y similares o una amida de me-
tal alcalino como sodamida, amida de litio y similares. El
20 carbanión resultante se trata después con el agente arilan-
te. Puede emplearse cualquier disolvente que sea inerte o
prácticamente inerte frente a las sustancias reaccionantes
empleadas; los disolventes adecuados son, por ejemplo,
1,2-dimetoxietano, terc-butanol, benceno, dimetilformamida
25 y similares. La reacción puede efectuarse a una tempera-

1 tura comprendida aproximadamente entre 25 y 150°C. La si-
3 guiente ecuación ilustra este proceso:

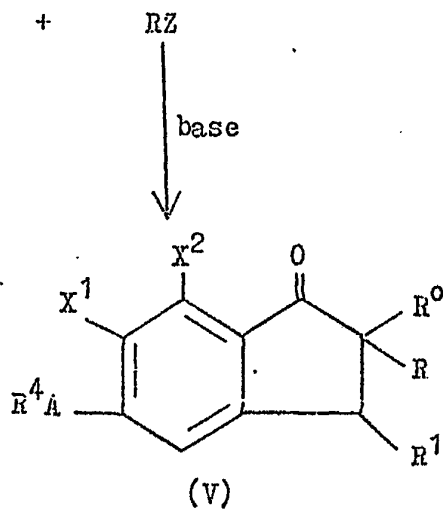
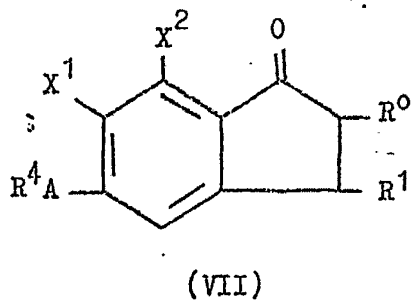


20 donde todos los sustituyentes son los definidos anterior-
mente y R^4 es alquilo inferior o aralquilo. Las sustan-
cias reaccionantes terc-alcoxi(inferior) o 5-aralcoxi (o
alquil(inferior)tio o aralquiltio) (VI, supra) empleadas
25 en este procedimiento particular pueden obtenerse por mé-
todos de eterificación conocidos de las correspondientes

1 5-hidroxi(o mercapto)indanonas, que son compuestos conocidos y están descritos en las patentes estadounidenses 3.668.241 y 3.704.314.

5 Un segundo método para la preparación de los éteres de Fórmula V (supra) comprende la 2-alquilación del correspondiente compuesto 2-arílico o 2-tienílico VII (infra) con un agente alquilante adecuado de Fórmula RZ, donde R y Z son los definidos. Esta reacción se lleva a cabo tratando primero el compuesto 2-arílico o 2-tienílico (VII) con
10 una base adecuada, por ejemplo un hidruro de metal alcalino como hidruro sódico y similares, un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo metóxido sódico, terc-butóxido potásico y similares o una amida de metal alcalino como sodamida, amida de litio y similares. El carbanión resultante se
15 trata después con el agente alquilante RZ. Puede emplearse cualquier disolvente que sea inerte o prácticamente inerte frente a las sustancias reaccionantes utilizadas. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, terc-butanol, benceno, dimetilformamida y similares. La
20 reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida aproximadamente entre 0 y 150°C. La siguiente ecuación ilustra este proceso.

25



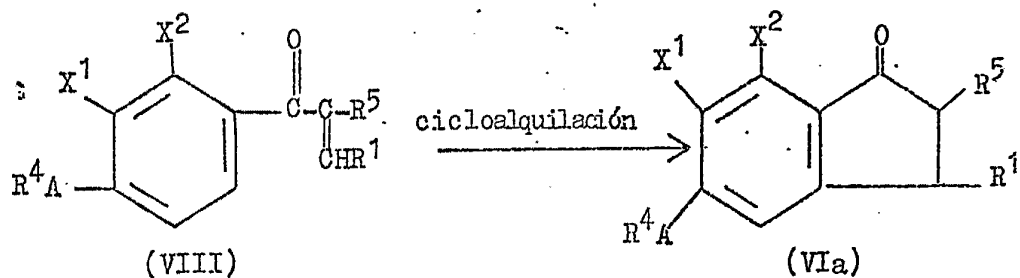
10

donde todos los sustituyentes son los descritos anterior-
mente.

15

Un método de preparación de la indanona intermedia
(VIa, infra) útil en la preparación de las 2-aryl-indano-
nas sustituidas de esta invención comprende la cicloal-
quilación de un [2-alkilidenalcanoil(ó 2-alkiliden-
aralcanoil)]benceno sustituido con 4-alcoxi(inferior)
(o alquil(inferior)tio) (VIII) por tratamiento con un áci-
do de Lewis tal como ácido sulfúrico concentrado, ácido
20 polifosfórico, trifluoruro de boro y similares. La reac-
ción puede efectuarse a una temperatura comprendida apro-
ximadamente entre 0° y 60°C. La siguiente ecuación ilus-
tra este proceso:

25



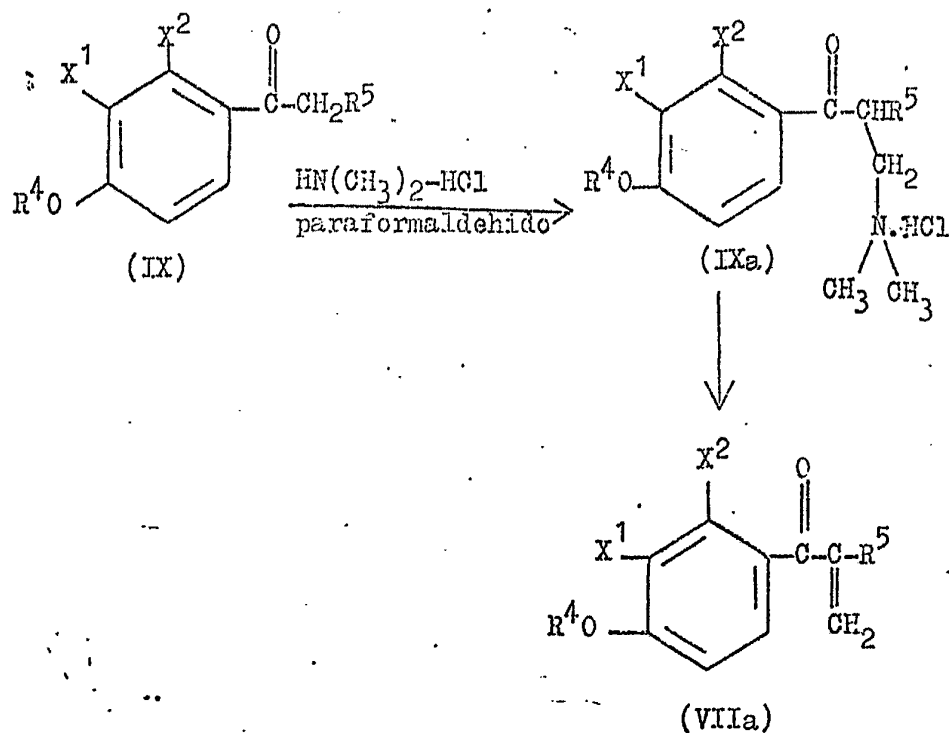
donde R⁵ es el grupo fenilo sustituido de fórmula I o es R, previamente definido, y todos los demás sustituyentes han sido definidos.

10 Los [(2-alkilidenalcanoil) (ó 2-alkiliden) aralcanoil)] bencenos sustituidos con 4-alkoxi(inferior) (y alkil(inferior)tio) (VIII, supra) empleados pueden prepararse por varios métodos. Un método, limitado a la preparación de los(2-metilenalcanoil)(y 2-metilenaralcanoil)-

15 bencenos sustituidos en el núcleo con 4-alkoxi(inferior) (y alkil(inferior)tio) (VIIa, infra) consiste en tratar un 4-alkanoilbenceno (ó 4-aralcanoilbenceno) sustituido en el núcleo con alkoxi(inferior) (ó alkil(inferior)tio) (IX) con hidrocloreuro de dimetilamina y paraformaldehido, seguido de tratamiento del intermediario de Mannich (IXa)

20 así obtenido con bicarbonato sódico acuoso o dimetilformamida anhidra, con o sin aplicación de calor, para formar el compuesto deseado (VIIIa). La siguiente ecuación ilustra este procedimiento:

25

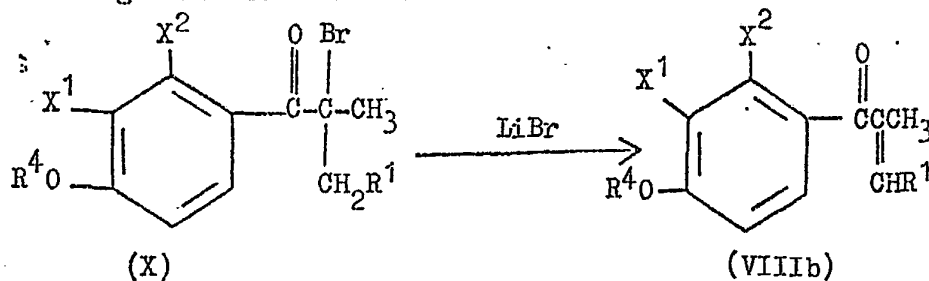


donde todos los sustituyentes son los definidos anteriormente.

Un segundo método para la preparación de los (2-alkilidenalcanoil)benzenos sustituidos con 4-alcoxi(inferior) (y alkil(inferior)tio), donde R^1 es metilo, consiste en tratar un 2-bromo-2-metilpropionilbenceno sustituido con 4-alcoxi(inferior)(o alkil(inferior)tio) (X, infra) con un agente de deshidrobromación como bromuro de litio, cloruro de litio y similares. Los disolventes adecuados para esta reacción son la dimetilformamida y similares. Esta reacción se efectúa convenientemente a una temperatura comprendida aproximadamente entre 50 y 120°C.

1

La siguiente ecuación ilustra esta reacción:



5

donde todos los sustituyentes son los definidos anteriormente.

10

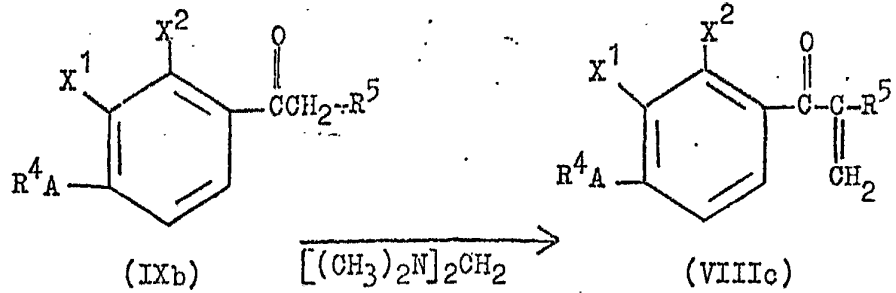
Un tercer método para la preparación de los 4-alcoxi(inferior) (y alquil(inferior)tio) [2-alquilidenalcanoil- (o 2-alquilidenaralcanoil)] bencenos (VIIc) consiste en tratar un alcanoil o aralcanoil-benceno sustituido con 4-alcoxi(inferior) (o alquil(inferior)tio) (IXa) con un reactivo de inserción de un grupo metileno tal como bis-di metilaminometano, en presencia de un anhídrido de ácido alcanoico como el anhídrido acético. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 25 y 50°C aproximadamente. Puede utilizarse cualquier disolvente que sea inerte o prácticamente inerte frente a las sustancias reaccionantes empleadas, pero en general el reactivo de inserción del grupo metileno, como el bis-dimetilaminometano, sirve como medio disolvente. La siguiente ecuación ilustra este proceso:

15

20

25

1



5

donde todos los sustituyentes son los definidos anteriormente.

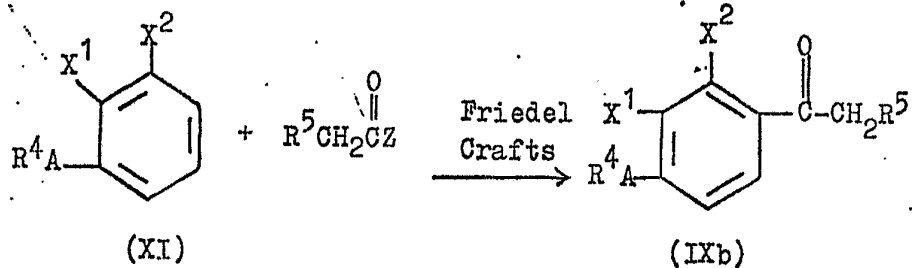
10

15

20

Los [4-alcoxi(inferior) (y alquil(inferior)tio)]alcanoil y aralcanoil-bencenos (IXb) son compuestos conocidos o pueden ser preparados por reacción de un haluro de alcanoilo o un haluro de aralcanoilo con un benceno sustituido en el núcleo con alcoxi(inferior) (o alquil(inferior)tio) (XI), en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts como cloruro de aluminio y similares. El disolvente y la temperatura de reacción empleados no son aspectos críticos de esta reacción ya que puede emplearse con buenos resultados cualquier disolvente que sea inerte frente al haluro de acilo y al benceno sustituido en el núcleo con alcoxi(inferior) (o alquil(inferior)tio). En este aspecto, se ha encontrado que el cloruro de metileno y el disulfuro de carbono son disolventes especialmente adecuados. La siguiente ecuación ilustra este proceso:

25

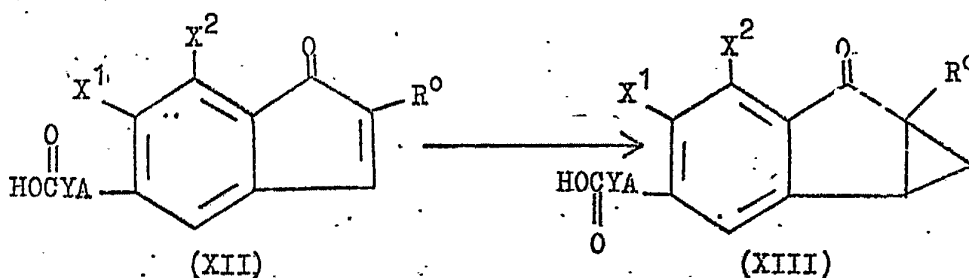


1

Los compuestos de esta invención donde R y R¹ están unidos para formar un anillo ciclopropílico (XIII, infra) se preparan tratando un ácido (1-oxo-2-inden-5-iloxi)alcanoico (XII) con una base metálica alcalina como hidruro sódico y similares, seguido de tratamiento con un agente metilante, por ejemplo yoduro de trimetilsulfoxonio y similares. Los ácidos (1-oxo-2-inden-5-iloxi)alcanoicos empleados están descritos en la patente estadounidense 3.668.241. La siguiente ecuación ilustra este procedimiento:

5

10



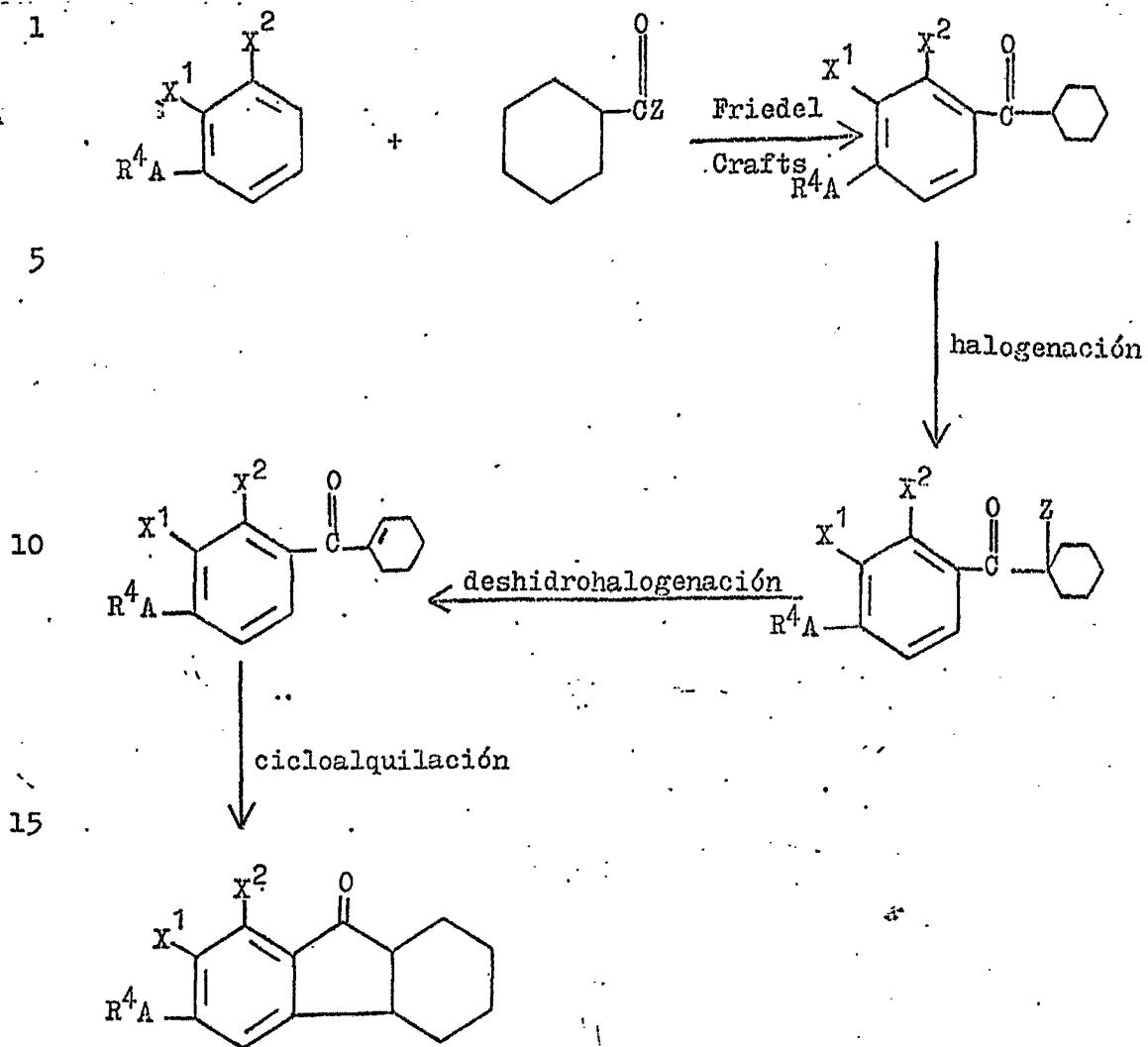
15

donde todos los sustituyentes son los definidos anteriormente.

20

Los precursores sustituidos en el núcleo con alcoxi(inferior) de estos compuestos de esta invención donde R y R¹ están unidos para formar un anillo ciclohexílico se preparan por el procedimiento descrito en la solicitud de patente estadounidense copendiente y comúnmente concedida número de serie 399.568 presentada el 21 de Septiembre de 1973, que se incorpora aquí por referencia:

25



donde los sustituyentes son los definidos anteriormente.

Los compuestos de Fórmula I donde R^0 es arilo y los sustituyentes X^3 son ciano, clorosulfonilo, sulfamoilo, nitro, amino o aminometilo se preparan generalmente a partir de los compuestos de Fórmula I o de un inter-

1 mediario de los mismos, tal como un compuesto de Fórmula IV
donde R⁰ es arilo o tienilo no sustituido o a partir de un
compuesto de Fórmula IV ó I donde R⁰ es arilo sustituido
cuyos sustituyentes pueden ser convertidos en el sustituyente
5 deseado por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, cuando R⁰ es arilo no sustituido, los compuestos de
Fórmula I pueden reaccionar con ácido clorosulfónico para
dar un compuesto donde X³ es clorosulfonilo y este último
compuesto puede reaccionar con amoniaco para dar un com-
10 puesto de Fórmula I donde X³ es sulfamoilo. Otras conver-
siones están descritas específicamente en los ejemplos, tal
como en los Ejemplos 21, 22 y 31.

También están incluidos dentro de esta invención
los ésteres y amidas derivados de estos productos, que se
15 preparan por métodos convencionales muy conocidos por los
expertos en la técnica. Así, por ejemplo, los ésteres pue-
den prepararse por reacción de los ácidos [1-oxo-2-aril ó
2-tienil-2-sustituido-5-indaniloxi(o tio)]alcanoicos de es-
ta invención con un alcohol, por ejemplo con un alcohol
20 inferior. Las amidas pueden prepararse convirtiendo un áci-
do [1-oxo-2-aril ó 2-tienil-2-sustituido-5-indaniloxi(o tio)]-
alcanoico en su correspondiente cloruro de ácido por tra-
tamiento con cloruro de tionilo, seguido de tratamiento
de dicho cloruro de ácido con amoniaco, una monoalquil-
25 (inferior)amina, una dialquil(inferior)amina o una hetero-

1 amina apropiada, como piperidina, morfolina y similares, para
producir el correspondiente compuesto amídico. Estos y otros
métodos equivalentes para la preparación de los ésteres y ami-
das de estos productos resultarán evidentes para los que po-
5 sean una experiencia normal en química orgánica y hasta el
punto en que estos derivados sean no tóxicos y farmacológica-
mente aceptables, constituyen equivalentes funcionales de los
correspondientes ácidos [1-oxo-2-aril o 2-tienil-2-sustituido-
5-indaniloxi (o tio)]alcanoicos.

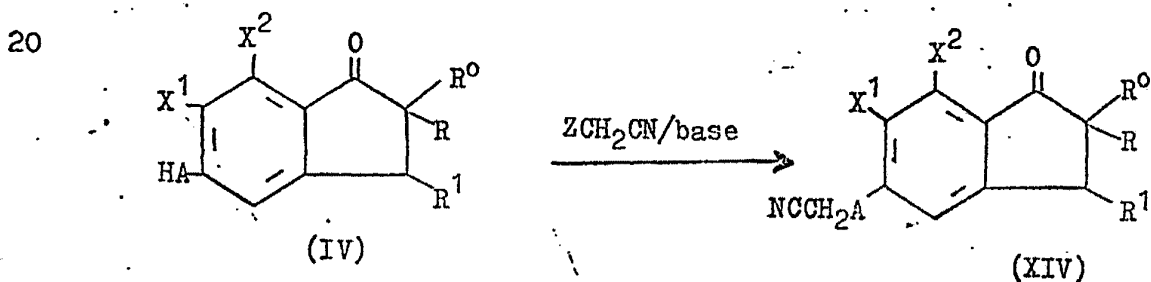
10 Como se ha mencionado anteriormente, las sales no tóxi-
cas y farmacológicamente aceptables de fórmulas I y Ia están
comprendidas dentro de la invención. Estas sales son las de me-
tales alcalinos, metales alcalino-térreos y aminas como amonia-
co, aminas primarias y secundarias e hidróxidos de amonio cua-
15 ternario. Son cationes metálicos especialmente preferidos los
derivados de los metales alcalinos, v.g. sodio, potasio, litio
y similares y de los metales alcalino-térreos, v.g. calcio,
magnesio y similares y otros metales, v.g. aluminio, hierro y
cinc. Estas sales se preparan por métodos convencionales muy
20 conocidos en la técnica. Así, por reacción del ácido con hidró-
xidos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos y de me-
tales alcalino-térreos y con aminas o hidróxidos de amonio cua-
ternario, se forma la correspondiente sal de metal alcalino,
metal alcalino-térreo, amina o amonio cuaternario,

25 Pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables a

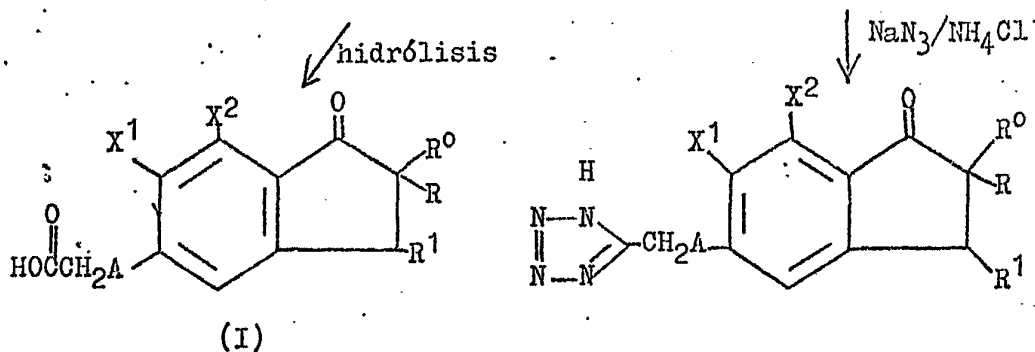
1 partir de amoniaco, aminas primarias, secundarias o terciarias o hidróxidos de amonio cuaternario, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, N-metilhexilamina, bencilamina, α -fenetilamina, etilendiamina, piperidina, 1-metilpiperazina, morfolina, pirrolidina, 1,4-dimetilpiperazina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, tri(hidroximetil)aminometano, N-metilglucamina, N-metilglucosamina, efedrina, procaína, hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de tetraetilamonio, benciltrimetilamonio y similares.

10 Las sales antes mencionadas son especialmente útiles como soluciones parenterales porque son muy solubles en los vehículos farmacéuticos como el agua o un alcohol.

Además de las sales, ésteres y amidas que son funcionalmente equivalentes a los productos carboxílicos, los
 15 compuestos donde el grupo carboxilo es sustituido por un radical 5-tetrazolilo también son funcionalmente equivalentes a los ácidos carboxílicos. Estos análogos tetrazólicos se preparan como indica el siguiente esquema de reacción:



25



Fórmula I donde

Y es metileno

donde todos los sustituyentes son los definidos anteriormente.

10 La 5-hidroxi(o tio)-1-indanona (IV, supra) se trata con un haloacetnitrilo como cloroacetnitrilo, bromoacetnitrilo o yodoacetnitrilo, en presencia de una base como carbonato potásico y similares, en un disolvente adecuado como acetona, dimetilformamida, dimetoxietano y similares, a una temperatura comprendida entre 25° y 100°C, para formar el correspondiente nitrilo (XIV) que, por tratamiento con azida sódica y cloruro amónico en dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 25 y 100°C, forma el 5-[1-oxo-2-aril ó 2-tienil-2-sustituido-5-indanil-oxi(o tio)metil]tetrazol.

15

20

Todavía otro procedimiento para la preparación de los compuestos de Fórmula I (el producto final) donde Y es metileno, comprende la hidrólisis del compuesto nítrilico representado por la Fórmula XIV anterior. Esta es una hidrólisis típica de la reacción de un nitrilo y es muy

25

1 conocida por los expertos en la técnica.

3 Muchos de los compuestos aquí descritos contie-
nen un átomo de carbono asimétrico en la posición 2 del
anillo de indanilo. Cuando se produce esta situación,
5 los antípodas ópticos pueden ser separados por métodos
descritos más adelante. Por lo tanto, la invención com-
prende no sólo los ácidos [1-oxo-2-aril ó 2-tienil-2-
sustituído-5-indaniloxi(o tio)]alcanoicos racémicos sino
también sus antípodas ópticamente activos.

10 La separación de los isómeros ópticos de los áci-
dos racémicos puede realizarse formando una sal de la mez-
cla racémica con una base ópticamente activa como (+) o
(-) anfetimina, (-) cinconidina, deshidrocabietilamina,
(+) o (-)- α -metilbencilamina, (+) o (-)- α -(1-naftil)-
15 etilamina, brucina o estricnina y similares, en un disol-
vente adecuado como metanol, etanol, 2-propanol, benceno,
acetonitrilo, nitrometano, acetona y similares. Así se
forman en la solución dos sales diastereoméricas, una de
las cuales es habitualmente más soluble en el disolvente
20 que la otra. Por recristalizaciones repetidas de la sal
cristalina se obtiene generalmente un diastereómero puro.
El ácido 2-aril ó 2-tienil-indánico ópticamente puro se
obtiene por acidulación de la sal con un ácido mineral,
extracción con éter, evaporación del disolvente y recrís-
25 talización del antípoda ópticamente puro.

1 El otro antípoda ópticamente puro puede obtenerse
en general empleando una base diferente para formar la
sal diastereomérica. Es ventajoso aislar el ácido parcial
5 mente resuelto de los filtrados de la purificación de una
de las sales diastereoméricas y purificar de nuevo esta
sustancia mediante el uso de otra base ópticamente activa.

Los ejemplos que siguen ilustran los productos
2-aril y 2-tienil-indano de esta invención y los métodos
mediante los cuales se preparan. Sin embargo, los ejem-
10 plos son solamente ilustrativos y resultará evidente para
los que posean una experiencia normal en esta técnica que
todos los productos abarcados por la Fórmula I, supra, tam-
bién pueden ser preparados de forma análoga empleando los
materiales de partida apropiados en lugar de los indicados
15 en los ejemplos.

EJEMPLO 1

Preparación de ácido (1-oxo-2-metil-2-fenil-6,7-dicloro-
5-indaniloxi)acético

Etapa A: 2,3-dicloro-5-fenilacetilanol

20 A una mezcla agitada de 62 g (0,35 moles) de 2,3-
dicloroanisol, 54 g (0,35 moles) de cloruro de fenilace-
tilo y 250 ml de disulfuro de carbono se añaden poco a
poco 47 g (0,35 moles) de cloruro de aluminio, enfriando a
0-5°C. La mezcla de reacción se deja a 25°C durante 17 ho-
25 ras, se separa el disulfuro de carbono y el residuo se tra

1 ta con agua de hielo y ácido clorhídrico concentrado (50 ml) para dar 68,8 g de 2,3-dicloro-5-fenilacetilanisol que funde a 126-129°C por cristalización en benceno-ciclohexano 2:1.

5 Análisis elemental para $C_{15}H_{12}Cl_2O_2$:

Calculado : C, 61,04; H, 4,10

Encontrado: C, 61,46; H, 4,11

Etapas B: 2,3-Dicloro-4-(2-fenilacriloil)anisol

10 Se añaden gota a gota 100 ml de anhídrido acético a una suspensión de 29,5 g (0,01 moles) de 2,3-dicloro-4-fenilacetilanisol en 100 ml de bis(dimetilamino)metano, bajo nitrógeno y enfriando para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 60°C. La mezcla de reacción se agita a 25°C durante 2 horas y se vierte en 1500 ml
15 de agua de hielo para precipitar 7,4 g de 2,3-dicloro-4-(2-fenilacriloil)anisol que funde a 87-89°C.

Análisis elemental para $C_{16}H_{12}Cl_2O_2$:

Calculado : C, 62,56; H, 3,94

Encontrado: C, 62,67; H, 4,04

20 Etapas C: 2-Fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

Se añaden poco a poco 7,4 g (0,024 moles) de 2,3-dicloro-4-(2-fenilacriloil)anisol sobre 150 ml de ácido sulfúrico concentrado frío, con agitación. La mezcla de reacción se agita en un baño de hielo durante 2 horas y
25 después se agrega gota a gota sobre agua de hielo para

1 precipitar 3,91 g de 2-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indano-
na que funde a 193-195°C por cristalización en benceno-ci-
clohexano 1:2.

Análisis elemental para $C_{16}H_{12}Cl_2O_2$:

5 Calculado : C, 62,56; H, 3,94

Encontrado: C, 62,84; H, 4,00

Etapa D: 2-Fenil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

8
10 Se calienta a 190°C durante 1 hora una mezcla agi-
tada de 3,91 g (0,0127 moles) de 2-fenil-5-metoxi-6,7-di-
cloro-1-indanona y 40 g de hidrocioruro de piridina y des-
pués se vierte en 600 ml de agua. Se separan 2,48 g de
2-fenil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona que funde a 250-
252°C después de recrystalizar en etanol-agua 2:1.

Análisis elemental para $C_{15}H_{10}Cl_2O_2$:

15 Calculado : C, 61,46; H, 3,44

Encontrado: C, 60,94; H, 3,66

Etapa E: Acido (1-oxo-2-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-
acético

12
20 Se calientan a reflujo durante 48 horas 5,86 g
(0,023 moles) de 2-fenil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona,
4,28 g (0,023 moles) de ácido yodoacético, 3,04 g (0,022
moles) de carbonato potásico y 250 ml de acetona. La mez-
cla de reacción se enfría a 25°C, se concentra a vacío pa-
ra dar un producto sólido que se disuelve en agua y se
25 acidula con ácido clorhídrico 6 N para precipitar 6,8 g

1 de una mezcla de ácido (1-oxo-2-fenil-6,7-dicloro-5-inda-
niloxi)acético y 2-fenil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indano-
na. El fenol se separa por cristalización con nitrometano.
Concentrando el filtrado a sequedad a vacío y triturando
5 con tolueno, se obtienen 470 mg de ácido (1-oxo-2-fenil-
6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que funde a 181-185°C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{12}Cl_2O_4$:

Calculado : C, 58,14; H, 3,45; Cl, 20,19

Encontrado: C, 58,17; H, 3,54; Cl, 19,94.

10. Etapas F: Acido (1-oxo-2-fenil-2-metil-6,7-dicloro-5-inda-
niloxi)acético

Una solución agitada de 0,351 g (0,001 moles) de
ácido (1-oxo-2-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético en
7 ml de dimetilformamida se enfría en un baño de hielo y
15 después se trata con 0,084 g de una dispersión al 57 % en
aceite de hidruro sódico (0,002 moles) y se agita durante
2 horas. Se añade 1 ml de yoduro de metilo y la mezcla de
reacción se agita a 25°C durante 2 horas, se vierte en
agua de hielo y se acidula con solución acuosa diluída de
20 ácido clorhídrico dando el ácido (1-oxo-2-fenil-2-metil-
6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético que funde a 168-169°C.

EJEMPLO 2

25 Cuando en el Ejemplo 1, Etapa A, se sustituye el
2,3-dicloroanisol por una cantidad equivalente de 2-cloro-
3-metilanisol, 2,3-dimetilanisol, 3-metilanisol o 2-metil-

1 3-cloroanisol, respectivamente, y se emplean las Etapas B
a F como se han descrito en aquel ejemplo, se obtienen:
ácido (1-oxo-2-fenil-2,7-dimetil-6-cloro-5-indaniloxi)-
acético,
5 ácido (1-oxo-2-fenil-2,6,7-trimetil-5-indaniloxi)acético,
ácido (1-oxo-2-fenil-2,7-dimetil-5-indaniloxi)acético,
ácido (1-oxo-2-fenil-2,6-dimetil-7-cloro-5-indaniloxi)-
acético.

EJEMPLO 3

10 Cuando en el Ejemplo 1, el cloruro de fenilaceti-
lo de la Etapa A se sustituye por una cantidad equivalen-
te de cloruro de p-metilfenilacetilo, cloruro de m-metil-
fenilacetilo, cloruro de o-clorofenilacetilo, cloruro de
p-fluorfenilacetilo y se emplean las Etapas B a F descri-
15 tas en aquel ejemplo, se obtienen respectivamente;
ácido [(1-oxo-2-metil-2-(4-metilfenil)-6,7-dicloro-5-inda-
niloxi]acético,
ácido [1-oxo-2-metil-2-(3-metilfenil)-6,7-dicloro-5-inda-
niloxi]acético,
20 ácido [1-oxo-2-(2-clorofenil)-2-metil-6,7-dicloro-5-inda-
niloxi]acético,
ácido [1-oxo-2-(4-fluorfenil)-2-metil-6,7-dicloro-5-inda-
niloxi]acético,

EJEMPLO 4

25 Cuando en el Ejemplo 1, el agente 2-alquilante,

1 yoduro de metilo, de la Etapa F se sustituye por una cantidad equivalente de yoduro de etilo, bromuro de alilo, bromuro de bencilo y bromuro de cinamilo, se obtienen, respectivamente:

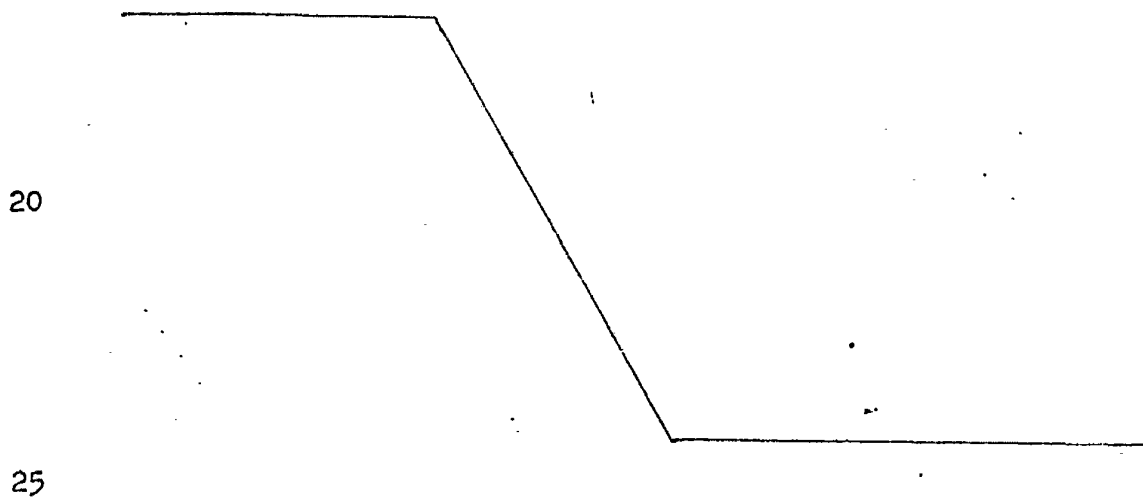
5 ácido (1-oxo-2-etil-2-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético,

ácido (1-oxo-2-alil-2-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)acético,

10 ácido (1-oxo-2-bencil-2-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-acético,

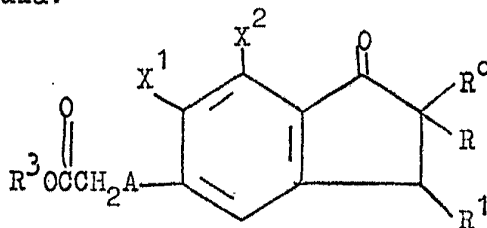
ácido (1-oxo-2-cinamil-2-fenil-6,7-dicloro-5-indaniloxi)-acético.

15 En resumen, la presente Patente de Invención deberá recaer sobre las siguientes:



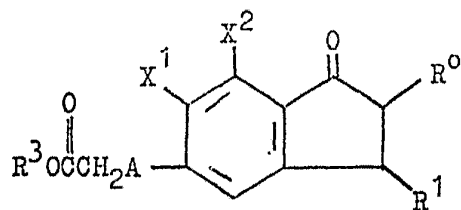
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:



5

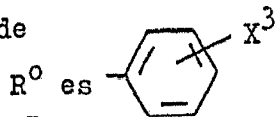
que consiste en tratar un compuesto de fórmula:



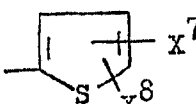
10

con un agente alquilante de fórmula RZ,

donde



R⁰ es



R³ es alquilo inferior o hidrógeno;

15

Z es halógeno;

A es oxígeno o azufre;

R es alquilo inferior, alqueno inferior, fenilalquilo inferior, fenilalquénilo inferior, fenilo, tienilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo(inferior);

20

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior o arilo; o bien

R¹ y R pueden estar unidos entre sí para formar un cicloalquilo;

25

X³ es hidrógeno, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo, halógeno, amino, ciano, sulfamoilo o metanosulfonilo;

1 X⁷ es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;
X⁸ es hidrógeno o alquilo inferior;
X¹ es hidrógeno, halógeno o metilo;
X² es halógeno, metilo o trihalometilo o bien
5 X¹ y X² pueden estar unidos entre sí para formar una -
cadena hidrocarbónica que contiene de 3 a unos 4 -
átomos de carbono.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
10 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS /1-OXO-2-
ARIL o TIENIL-2-SUSTITUIDO-5-INDANILOXI(o TIO) /ALCANOICOS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en -
la presente memoria descriptiva que consta de treinta y ocho
páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 16 Julio 1.976
BERNARDO UNGRIA
P.P.

20

25