



ESPAÑA

18 ES	11 NUMERO	10 A1
	450.380	
	20 FECHA DE PRESENTACION	
	2.8.76.	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NERO 15251/73	30 de octubre de 1973	Suiza

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 431.432
------------------------	--	---

64 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO INDANACETICO
--

71 SOLICITANTE (S) SANDOZ, A.G.
------------------------------------

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Basilea, SUIZA
---

72 INVENTOR (ES) Trevor Glyn Payne
---------------------------------------

73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET
--

POOR  
QUALITY

PATENTE DE INVENCION

Case 100-4097/III

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO INDANACETICO

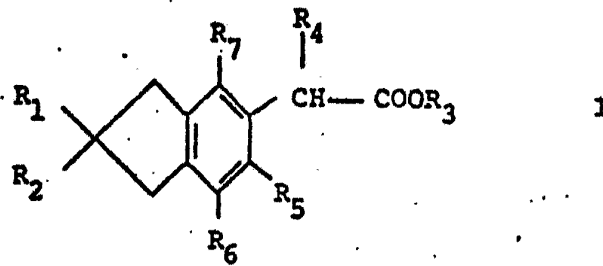
-----

*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en  
Basilea, SUIZA.

-----

La presente invención se relaciona con un procedimiento, más adelante descrito como variante c), para preparar nuevos compuestos heterocíclicos.

De acuerdo con el procedimiento de la invención se proporcionan compuestos nuevos de fórmula I,



en donde  $R_1$  es alquilo inferior,

$R_2$  es hidrógeno o alquilo inferior,

$R_3$  es hidrógeno o alquilo inferior,

$R_4$  es hidrógeno o alquilo inferior,

5  $R_5$  es hidrógeno, cloro o alquilo inferior,

y cada una de

$R_6$  y  $R_7$  es hidrógeno,

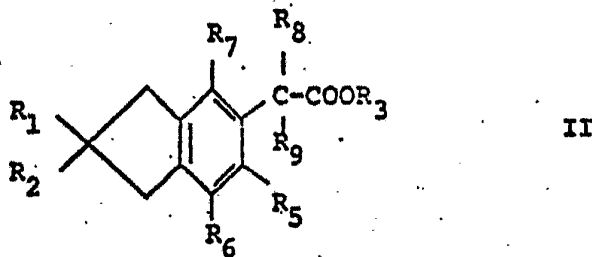
o, cuando  $R_5$  es hidrógeno,  $R_6$  también

puede ser cloro o alquilo inferior,

10 y  $R_7$  cloro o alquilo inferior.

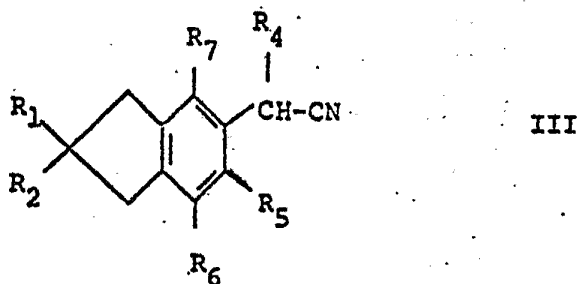
Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque

a) se reduce un compuesto de fórmula II,



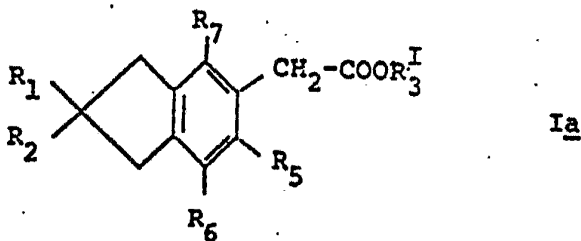
en donde  $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6$  y  $R_7$  tienen los significados arriba indicados, y  $R_8$  y  $R_9$  juntas son oxígeno o alquilideno inferior, o  $R_8$  es hidrógeno o alquilo inferior y  $R_9$  es hidroxilo,

o b) se convierte el grupo CN en el grupo  $COOR_3$ , en donde  $R_3$  tiene el significado arriba indicado, en un compuesto de fórmula III,



10 en donde  $R_1, R_2, R_4, R_5, R_6$  y  $R_7$  tienen los significados arriba indicados,

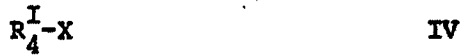
o c) se alquila un compuesto de fórmula Ia,



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados arriba indicados, y

$R_3^I$  es alquilo inferior,

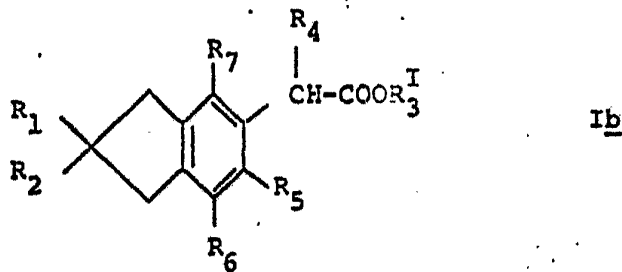
con un compuesto de fórmula IV,



5 en donde  $R_4^I$  es alquilo inferior, y

X es el radical ácido de un éster reactivo,

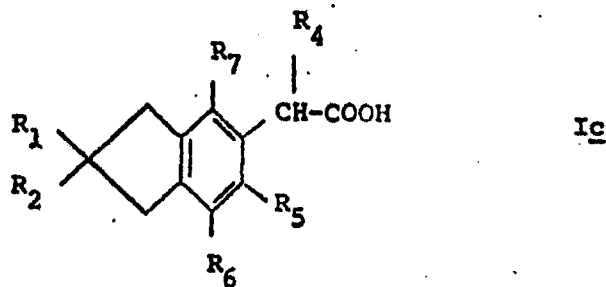
o d) se hidroliza un compuesto de fórmula Ib,



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3^I$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados arriba indicados,

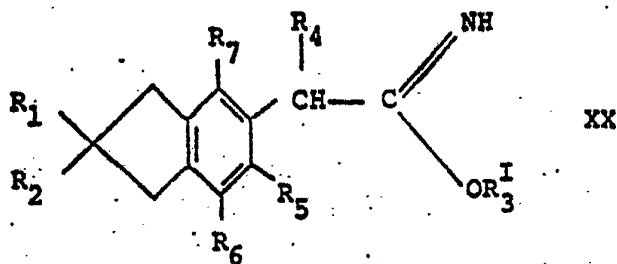
10

para producir un compuesto de fórmula Ic,



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados arriba indicados,

c) se reacciona un compuesto de fórmula XX,



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3^I$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados arriba indicados,

con agua, para producir un compuesto de fórmula

5 Ib arriba definida.

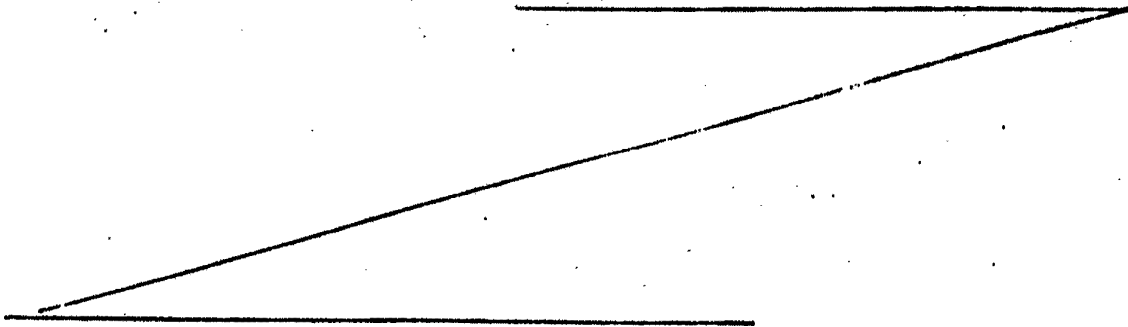
El grupo alquilo inferior representado por el símbolo  $R_1$  en los compuestos de fórmula I preferentemente contiene de 1 a 4 átomos de carbono y especialmente significa metilo o etilo. Cuando  $R_2$  es alquilo inferior, 10 éste preferentemente contiene de 1 a 4 átomos de carbono.  $R_2$  preferentemente significa hidrógeno o metilo.  $R_3$  preferentemente significa hidrógeno. Cuando  $R_3$  es alquilo inferior, éste preferentemente contiene de 1 a 4 15 átomos de carbono y puede significar, p.ej., metilo, etilo, isopropilo o butilo terc. Cuando  $R_4$  es alquilo inferior, éste preferentemente contiene de 1 a 4 átomos de carbono.  $R_4$  preferentemente significa metilo o hidrógeno.  $R_6$  y  $R_7$  preferentemente significan hidrógeno, y  $R_5$  hidrógeno o cloro. Cuando  $R_5$ ,  $R_6$  o  $R_7$  es alquilo 20 inferior, este grupo alquilo preferentemente contiene de

1 a 4 átomos de carbono y especialmente significa metilo. Los compuestos preferidos son aquellos en donde  $R_1$  es metilo, etilo o isopropilo y  $R_2$  es hidrógeno o metilo,  $R_3$  es hidrógeno y  $R_4$  es metilo o hidrógeno, y cada una de  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  es hidrógeno.

Cualquier radical conteniendo carbono aquí usado y no definido particularmente de otro modo, preferentemente contiene hasta 4 átomos de carbono.

La reducción de los compuestos de fórmula II puede efectuarse de acuerdo con métodos conocidos. Un procedimiento de reducción adecuado es, p.ej., la hidrogenación catalítica. La hidrogenación puede efectuarse, p.ej., bajo una presión de hidrógeno entre 1 y 5 atmósferas. Puede usarse una temperatura entre 10 y 100°C, preferentemente inferior a la temperatura de reflujo. Los catalizadores adecuados son los catalizadores de platino o paladio o el níquel de Raney. Ejemplos de disolventes adecuados son: alcoholes inferiores, p.ej. metanol o etanol, o mezclas de alcohol/agua. Cuando  $R_3$  en el compuesto de fórmula II es hidrógeno, un disolvente conveniente es el ácido acético.

La hidrogenación se efectúa preferentemente con la adición de un ácido mineral fuerte, p.ej. ácido sulfúrico o perclórico. Un ácido de fórmula II ( $R_3 =$  hidrógeno), en donde  $R_8$  y  $R_9$  juntas forman un grupo



alquilideno, y  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen un significado que no sea cloro, puede reducirse alternativamente al ácido correspondiente de fórmula I ( $R_3$  = hidrógeno,  $R_4$  = alquilo inferior), p.ej. mediante tratamiento con sodio en amoniaco líquido o un alcohol inferior tal como propanol, n-butanol o metilisobutilcarbinol. La reducción de los compuestos de fórmula II, en donde  $R_8$  y  $R_9$  juntas son oxígeno, puede efectuarse alternativamente, p.ej. de acuerdo con el método de Wolff-Kishner y modificaciones del mismo, con lo cual se obtienen ácidos de fórmula I ( $R_3$  = hidrógeno,  $R_4$  = hidrógeno). Así, de acuerdo con Wolff-Kishner puede convertirse primero un compuesto de fórmula II en una hidrazona del mismo y ésta puede a continuación hidrolizarse con una base fuerte, p.ej. un alcoholato o hidróxido de metal alcalino. La reducción según Wolff-Kishner se efectúa preferentemente de acuerdo con la variante del procedimiento de Huang-Minlon, p.ej. dejando reaccionar un compuesto de fórmula II con hidrato de hidracina en presencia de un hidróxido de metal alcalino, p.ej. hidróxido de sodio o de potasio, siendo conveniente la presencia de un disolvente orgánico inerte, de alto punto de ebullición, polar y miscible con agua. Ejemplos de disolventes adecuados son: los polialcoholes tales como glicol dietilénico o trietilénico, o dimetilsulfóxido. Es conveniente usar una temperatura

entre aprox. 20° y aprox. 220°C.

La solvólisis de los compuestos de fórmula III de acuerdo con la variante b) del procedimiento puede efectuarse en forma conocida. Por ejemplo, puede dejarse reaccionar un compuesto de fórmula III con agua, o una  
5 mezcla de un alcohol de fórmula V,



en donde  $R_3^I$  tiene el significado arriba indicado, y agua. La reacción puede efectuarse, p.ej., en presencia de un catalizador fuertemente ácido; p.ej. un ácido mineral fuerte tal como ácido clorhídrico concentrado, p.ej.  
10 ácido sulfúrico o ácido fosfórico del 20 al 75 %, o un ácido orgánico fuerte, p.ej. un ácido sulfónico orgánico. Alternativamente puede usarse un catalizador fuertemente básico, p.ej. una solución de hidróxido de metal alcalino,  
15 p.ej. una solución de hidróxido de sodio o de potasio del 10 al 50 %. Para la conversión directa del grupo CN en el grupo carboxilo, puede, p.ej., hidrolizarse un compuesto de fórmula III con dos equivalentes de agua. Cuando se emplea un catalizador ácido, puede usarse una  
20 temperatura entre 60 y 120°C, preferentemente la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción. Cuando se emplea un catalizador básico, puede usarse una temperatura usarse entre 20 y 150°C. Puede/un disolvente inerte, orgánico y miscible con agua, p.ej. un alcohol tal como metanol,  
25 etanol, alcohol amílico o glicol etilénico, o un éter tal

como dioxano. Alternativamente puede usarse ácido acético en presencia de un catalizador ácido. La conversión del grupo CN en un grupo éster puede efectuarse reaccionando un compuesto de fórmula III con un alcohol  $R_3^I-OH$  conteniendo una cantidad de agua preferentemente equivalente a la cantidad de compuesto de fórmula III usado. Puede hallarse presente un disolvente adicional como indicado anteriormente. Puede hallarse presente un catalizador ácido o básico. Una temperatura adecuada es entre aprox. 50 y 100°C.

Si se desea, los compuestos de fórmula III pueden convertirse primero con un alcohol en los éteres imino correspondientes, y éstos pueden a continuación hidrolizarse a los ésteres con una cantidad preferentemente equivalente de agua.

La variante c) del procedimiento puede efectuarse en la forma usual para la  $\alpha$ -alquilación de tales ésteres de ácido indanacético. X preferentemente es halógeno o un grupo mesiloxi o tosiloxi. Se usa preferentemente un disolvente inerte, p.ej. un hidrocarburo aromático tal como tolueno o benceno, o un éter, p.ej. tetrahidrofurfano, dioxano o éter dietílico. Es conveniente usar un agente de condensación básico, p.ej. diisopropilamida de litio o amida o hidruro de sodio. Una temperatura adecuada es entre aprox. -70 y +100°C.

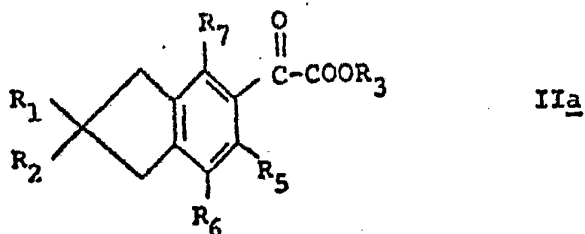
La variante d) del procedimiento puede efectuarse en la forma usual para la hidrólisis de tales ésteres. Por ejemplo, pueden usarse las condiciones de reacción anteriormente indicadas en la variante b) del procedimiento para la producción de ácidos de fórmula I.

La variante e) del procedimiento puede efectuarse en la forma usual para la conversión de tales éteres imino en ésteres. Por ejemplo, pueden usarse las condiciones de reacción anteriormente indicadas en la variante b) del procedimiento para la producción de ésteres de fórmula I.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse de la mezcla de la reacción y purificarse en forma conocida.

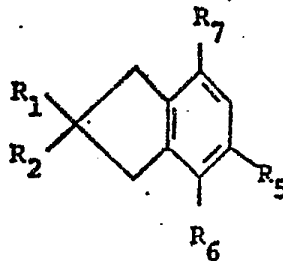
Los materiales iniciales pueden obtenerse, p.ej., como sigue:

a') Un compuesto de fórmula IIa,



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados arriba indicados, puede obtenerse, p.ej., mediante (i) reacción de

un compuesto de fórmula VIII,



VIII

en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados arriba indicados,

con un cloruro de éster monoalquílico del ácido oxálico de fórmula VI,

5



VI

en donde  $R_3^{\text{I}}$  tiene el significado arriba indicado,

en presencia de un catalizador ácido, para producir un éster de fórmula IIa, en donde  $R_3$  es  $R_3^{\text{I}}$ , como

definido previamente; o (ii) mediante hidrólisis de

10

un éster de fórmula II, en donde  $R_3$  es  $R_3^{\text{I}}$ , tal como

definida previamente, para producir un ácido de

fórmula II, en donde  $R_3$  es H. La reacción de un com-

puesto de fórmula VIII con un cloruro de éster mono-

alquílico del ácido oxálico se efectúa preferente-

15

mente bajo las condiciones de una reacción según

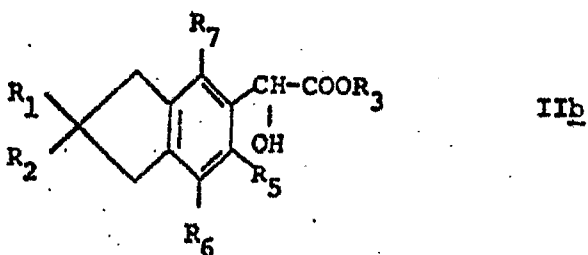
Friedel-Crafts, p.ej. en presencia de tricloruro de

aluminio. Puede usarse un disolvente orgánico iner-

te, p.ej. disulfuro de carbono, o un hidrocarburo

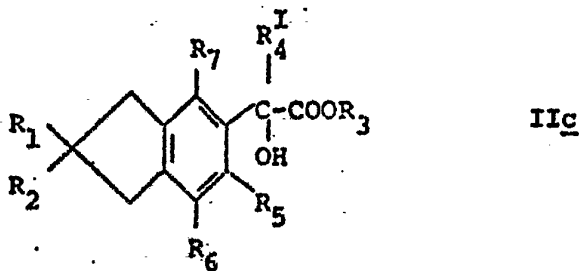
halogenado, p.ej. cloruro de metileno. Una temperatura adecuada es entre 0° y la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción.

b') Un compuesto de fórmula IIb,



5 en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados arriba indicados, puede obtenerse, p.ej., reduciendo un compuesto de fórmula IIa con borohidruro de sodio. La reducción se efectúa preferentemente en un alcohol inferior, 10 p.ej. metanol o etanol.

c') Un compuesto de fórmula IIc,



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4^I$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados arriba indicados,

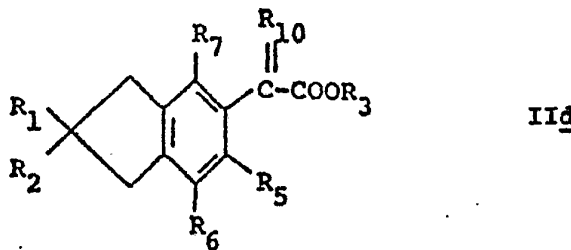
puede obtenerse, p.ej., mediante (i) reacción de un éster de fórmula  $\text{IIa}$  ( $\text{R}_3 =$  alquilo inferior) con un compuesto de Grignard de fórmula VII,



en donde  $\text{R}_4^{\text{I}}$  tiene el significado arriba indicado, y  $\text{X}^{\text{I}}$  es cloro, bromo o yodo,

en un disolvente inerte, para producir un éster de fórmula  $\text{IIc}$ , en donde  $\text{R}_3$  es  $\text{R}_3^{\text{I}}$ , como definida previamente, o (ii) hidrólisis de un éster de fórmula  $\text{IIc}$ , en donde  $\text{R}_3$  es  $\text{R}_3^{\text{I}}$ , tal como definida previamente, para producir un ácido de fórmula  $\text{IIc}$ , en donde  $\text{R}_3$  es H. Un disolvente adecuado para el procedimiento (i) es, p.ej., un éter tal como éter dietílico o tetrahidrofurano. Una temperatura adecuada es entre aprox.  $0^\circ$  y  $50^\circ\text{C}$ . Para el procedimiento (ii) pueden usarse las condiciones usuales de hidrólisis, p.ej. condiciones alcalinas.

d') Un compuesto de fórmula  $\text{IIId}$ ,



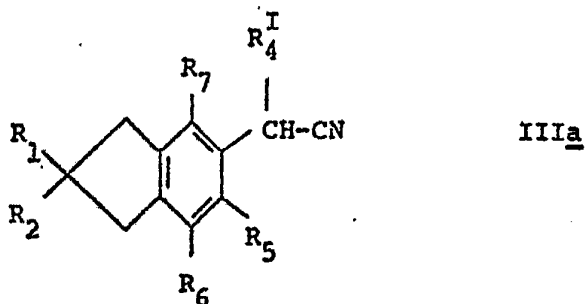
en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados arriba indicados, y

$R_{10}$  es alquilideno,

5 puede obtenerse, p.ej., separando agua de un compuesto de fórmula IIc. Por ejemplo puede usarse una cantidad catalítica de un ácido fuerte, p.ej. ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Puede usarse un disolvente inerte, p.ej. un hidrocarburo tal como benceno o tolueno. Puede usarse una temperatura elevada, preferentemente la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción.

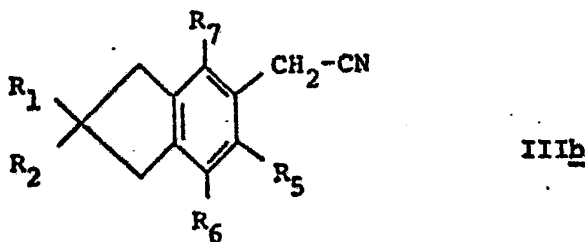
10

e') Un compuesto de fórmula IIIa,



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4^I$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados arriba indicados,

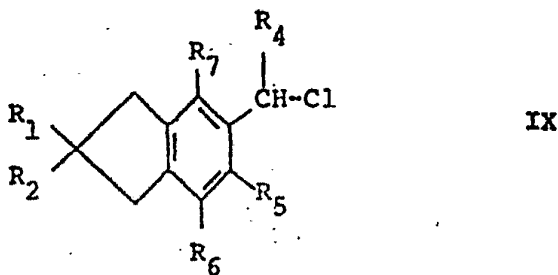
15 puede obtenerse, p.ej., reaccionando un compuesto de fórmula IIIb,



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los  
significados arriba indicados,

con preferentemente una cantidad equivalente de un  
compuesto de fórmula IV. La reacción puede efectuarse,  
5 p.ej., bajo las condiciones descritas para la  
alquilación de un compuesto de fórmula Ia.

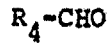
f') Un compuesto de fórmula III puede obtenerse, p.ej.,  
reaccionando un compuesto de fórmula IX,



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los  
10 significados arriba indicados,

con un cianuro de metal. Se prefiere usar un  
cianuro de metal alcalino, tal como cianuro de sodio  
o de potasio, o cianuro de cobre-(I). La reacción  
puede efectuarse, p.ej., en un disolvente inerte tal  
15 como agua, acetona, un alcohol inferior o dimetil-  
formamida, o una mezcla de agua y uno de estos di-  
solventes orgánicos. Puede hallarse presente un  
yoduro de metal, tal como yoduro de sodio o de  
potasio. La temperatura de la reacción puede ser  
20 entre 10 y 150°C, preferentemente entre 50 y 120°C.

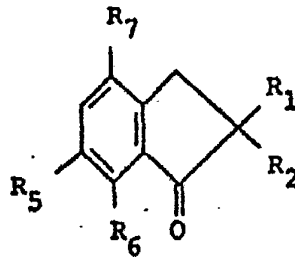
g') Un compuesto de fórmula IX puede obtenerse, p.ej., mediante cloroalquilación de un compuesto de fórmula VIII, p.ej. dejando reaccionar una mezcla de un compuesto de fórmula VIII y un aldehído de fórmula X,



X

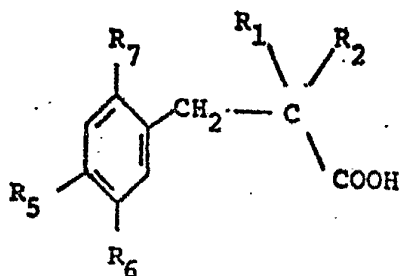
5           en donde  $R_4$  tiene el significado arriba indicado, o un polímero del mismo. La reacción puede efectuarse en una solución ácida, p.ej. en ácido clorhídrico acuoso o en ácido acético, mientras se pasa gas de cloruro de hidrógeno a través de la solución, 10 o en una solución concentrada de ácido clorhídrico. Una temperatura adecuada es entre aprox. -20 y +80°C, preferentemente -10 y +15°C.

h') Un compuesto de fórmula VIII puede obtenerse, p.ej., reduciendo un compuesto de fórmula XII,



XII

15           en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados arriba indicados, obtenible mediante ciclización de un compuesto de fórmula XI,



XI

en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen los significados arriba indicados, o un derivado ácido reactivo del mismo.

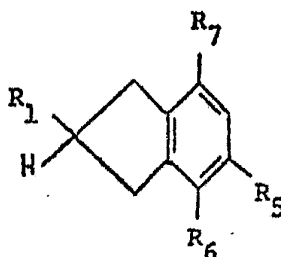
5 La reducción de un compuesto de fórmula XII puede efectuarse, p.ej., con hidrógeno nascente, p.ej: mediante tratamiento de un compuesto de fórmula XII con cinc amalgamado/ácido clorhídrico concentrado de acuerdo con el método de Clemmensen.

10 Alternativamente puede hidrogenarse catalíticamente un compuesto de fórmula XII. Un catalizador adecuado es paladio/carbón. Un disolvente adecuado es una solución acuosa alcohólica de un ácido mineral, p.ej. ácido clorhídrico.

15 La ciclización de un compuesto de fórmula XI se efectúa preferentemente en presencia de un catalizador fuertemente ácido, p.ej. un ácido mineral, preferentemente ácido fluorhídrico o ácido polifosfórico o ácido sulfúrico. Puede hallarse presente un disolvente orgánico inerte, p.ej. un hidrocarburo  
20 tal como benceno, tolueno o tetralina. La ciclización

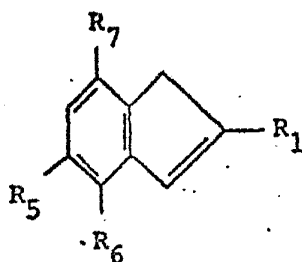
puede efectuarse alternativamente con un derivado reactivo de un ácido de fórmula XI. Ejemplos de derivados reactivos adecuados son los haluros de ácido. De acuerdo con una variante del procedimiento, puede 5 convertirse primero un ácido de fórmula XI en un cloruro de ácido del mismo con un cloruro de ácido inorgánico, p.ej. cloruro de tionilo. El cloruro de ácido puede a continuación ciclizarse bajo las condiciones de reacción de una reacción según Friedel-Crafts en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, p.ej. cloruro de aluminio, en un 10 disolvente orgánico inerte.

i') Un compuesto de fórmula VIIIa,



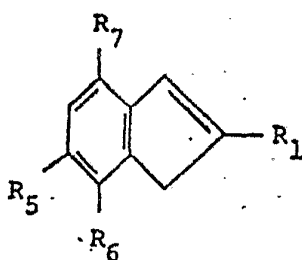
VIIIa

15 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen los significados arriba indicados, puede obtenerse, p.ej., mediante reducción de un compuesto de fórmula XVa,



XVa

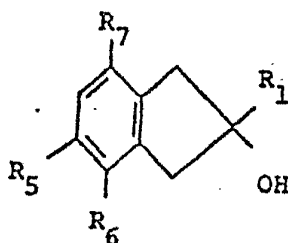
en donde R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen los significados  
arriba indicados,  
y/o un compuesto de fórmula X**V**b,



X**V**b

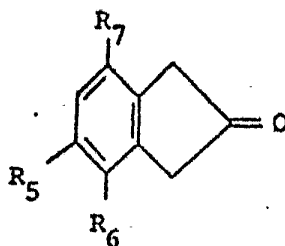
5

en donde R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen los significados  
arriba indicados,  
obtenible mediante separación de agua de un com-  
puesto de fórmula



en donde R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen los significados  
arriba indicados,

el que a su vez es obtenible mediante reacción de un compuesto de fórmula XIII,



XIII

en donde R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen los significados arriba indicados,

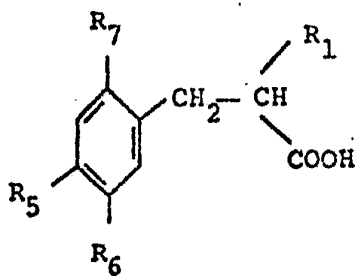
5 con un compuesto de Grignard de fórmula XIV,



en donde R<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado.

La reducción de un compuesto de fórmula XVa y/o XVb se efectúa preferentemente mediante hidrogenación catalítica.

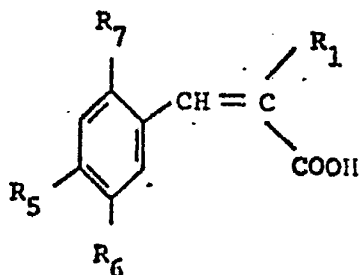
10 j') Un compuesto de fórmula XIa,



XIa

en donde R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen los significados arriba indicados,

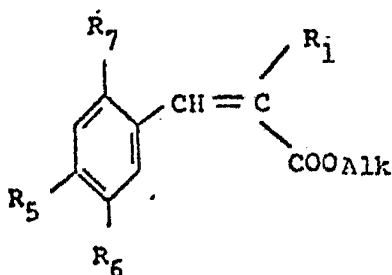
puede obtenerse, p.ej., mediante hidrogenación de un compuesto de fórmula



en donde R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen los significados arriba indicados,

5

obtenible mediante hidrólisis de un compuesto de fórmula

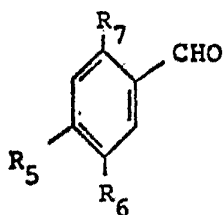


en donde R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen los significados arriba indicados, y

Alk es alquilo inferior,

10

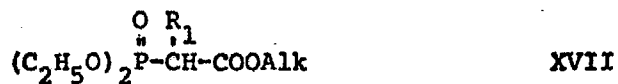
el que a su vez es obtenible mediante condensación de un aldehído de fórmula XVI,



XVI

en donde  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados  
arriba indicados,

con un compuesto de fórmula XVII,



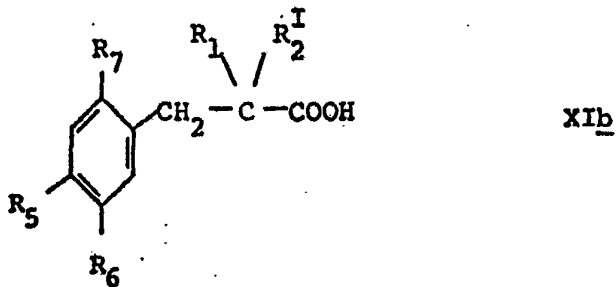
en donde  $R_1$  y Alk tienen los significados  
arriba indicados,

5

con la adición de una base fuerte, p.ej. un alcoholato de metal alcalino. La reducción del doble enlace puede efectuarse ya sea mediante hidrogenación catalítica o, cuando  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen un significado que no sea cloro, también con hidrógeno nascente, mediante tratamiento del compuesto con metal de sodio en alcohol, p.ej. metilisobutilcarbinol. Puede hallarse presente un disolvente, p.ej. tolueno. Puede usarse una temperatura elevada, p.ej. 130°C.

10

15 k!) Un compuesto de fórmula XI<sub>b</sub>,

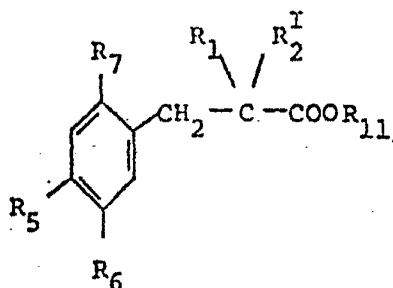


en donde  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados  
arriba indicados, y

$R_2^I$  es alquilo inferior,

puede obtenerse, p.ej., mediante saponificación de  
un compuesto de fórmula

5

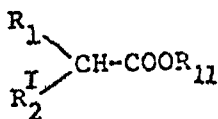


en donde  $R_1$ ,  $R_2^I$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los  
significados arriba indicados, y

$R_{11}$  es alquilo inferior,

obtenible mediante condensación de un compuesto de  
fórmula XVIII,

10

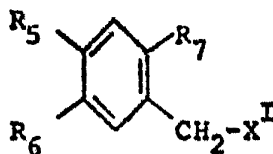


XVIII

en donde  $R_1$  y  $R_2^I$  tienen los significados  
arriba indicados, y

$R_{11}$  es alquilo inferior,

con un compuesto de halógeno de fórmula XIX,



XIX

en donde R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y X<sup>I</sup> tienen los significados arriba indicados.

La reacción puede efectuarse en una base fuerte, p.ej. amida o hidruro de sodio. Puede usarse un disolvente orgánico inerte, p.ej. un éter tal como tetrahidrofurano.

En cuanto no se describan específicamente los procedimientos precedentes, éstos pueden efectuarse en la forma usual para tales procedimientos, teniendo presente el tipo de material inicial usado y los sustituyentes presentes en el material inicial.

En cuanto no se describa la producción de los materiales iniciales, p.ej. los indanos sustituidos en la posición 2 con alquilo, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos, o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

Las formas de ácido libre de los compuestos de fórmuls I<sub>c</sub> pueden convertirse en formas de sal en la forma usual y viceversa. Las formas de sal adecuadas incluyen la sal (1,3-dihidroxil-2-hidroximetil-2-propil)-amónica y la sal ciclohexil-amónica.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1: Acido 2-isopropil- $\alpha$ -metil-5-indanacético  
[variante a) del procedimiento]

Una solución de 15 g de ácido  $\alpha$ -hidroxil-2-  
isopropil- $\alpha$ -metil-5-indanacético en 300 cc de ácido  
acético glacial y 4 cc de ácido perclórico al 70 % se  
5 hidrogena a 80°, con agitación, durante 15 horas, con la  
adición de 400 mg de un catalizador de óxido de  
platino(IV). La solución se filtra a continuación, se le  
añaden 6 g de acetato de sodio anhidro, y el disolvente  
10 se separa mediante evaporación. El residuo se distribuye  
entre éter y agua, la fase de éter se lava con agua, se  
seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra.  
El ácido 2-isopropil- $\alpha$ -metil-5-indanacético resultante  
se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílica y  
15 se recristaliza de hexano. P.F. 83-86°.

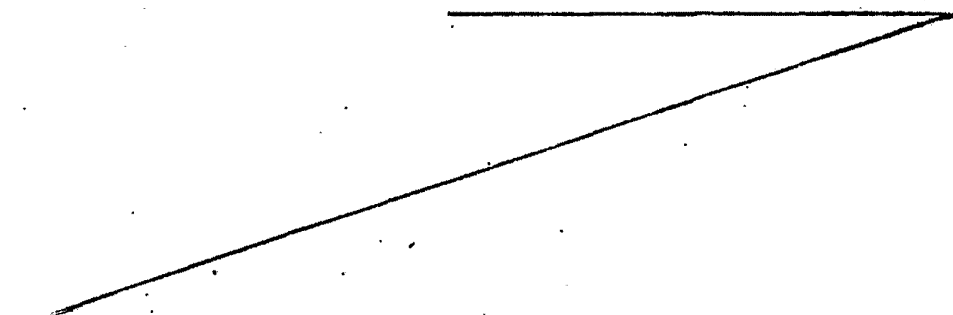
La sal (1,3-dihidroxi-2-hidroximetil-2-  
propil)amónica del ácido 2-isopropil- $\alpha$ -metil-5-indan-  
acético, obtenida mediante reacción con 2-amino-2-  
hidroximetil-1,3-propanodiol, cristaliza de metanol/  
20 éter y tiene un P.F. de 140-141°.

El material inicial puede obtenerse como sigue:

a) 36 g de ácido indan-2-carboxílico (producido de  
 $\alpha, \alpha'$ -dibromo-o-xileno y éster dimetílico del ácido  
malónico) se disuelven en 500 cc de metanol, y se  
25 pasa gas de cloruro de hidrógeno a través de la solu-  
ción a 20-35° durante 5 horas, con agitación. La

solución se concentra, y el éster metílico del ácido indan-2-carboxílico, bruto, resultante se purifica mediante destilación en un aparato de destilación con tubo aglobado. P.E. 150-170°/11 mm Hg.

- 5        b) Una solución de 37,3 g de éster metílico del ácido indan-2-carboxílico en 200 cc de éter se añade por gotas a una solución de yoduro de metil-magnesio (producido a partir de 142 g de yoduro de metilo y 24,0 g de limaduras de magnesio) en 1,2 litros de éter, y la mezcla se hierve al reflujo durante dos horas. Luego se le añaden cuidadosamente a la mezcla de la reacción 500 cc de una solución al 10 % de cloruro de amonio, y la mezcla se extrae con éter. El extracto de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El 2-(2-indanil)-2-propanol, bruto, resultante, se recoge en un litro de tolueno y se hierve al reflujo durante 24 horas junto con 1 g de ácido p-tolueno-sulfónico. La solución enfriada se lava con solución de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El aceite resultante se recoge en 500 cc de etanol y se hidrogena a temperatura ambiente bajo presión con la adición de 1 g de paladio al 10 %/carbón. La solución se filtra y se concentra. El 2-isopropil-indano resultante tiene un P.F. de 40-41°.
- 10
- 15
- 20
- 25

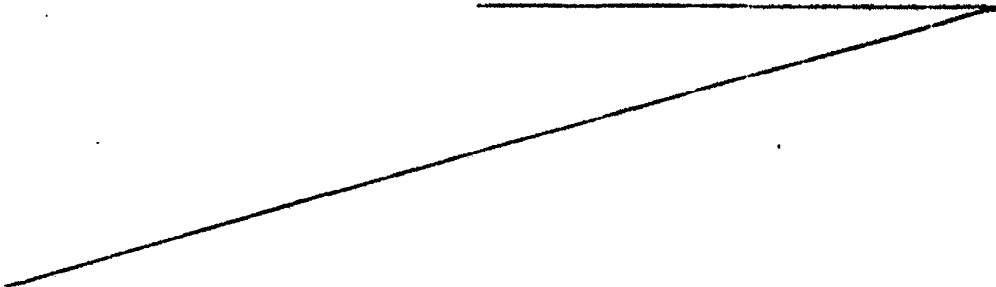
- 5 c) Una solución de 33 g de 2-isopropil-indano y 27,8 g de cloruro de éster monometílico del ácido oxálico en 400 cc de cloruro de metileno se añade, por gotas en el transcurso de 60 minutos, a una sus-  
pensión de 55 g de cloruro de aluminio en 400 cc de cloruro de metileno a 0-5°, con agitación. La solu-  
10 ción roja se agita a temperatura ambiente durante 3 horas más y luego se vierte sobre hielo/agua. La mezcla se extrae con cloruro de metileno, el extracto se filtra a través de talco, se lava con agua, se  
seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El éster metílico del ácido 2-isopropil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético resultante se purifica mediante destilación en un tubo aglobado. P.E. 200°/0,2 mm Hg.
- 15 d) Una solución de 41 g de éster metílico del ácido 2-isopropil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético en 400 cc de éter se añade por gotas a una solución de yoduro de metil-magnesio (producido de 9,6 g de limaduras de magnesio y 25 cc de yoduro de metilo) en 500 cc de  
20 éter, y la mezcla se agita al reflujo durante 2 horas. A la mezcla de la reacción enfriada se le añaden, por gotas, 400 cc de una solución de cloruro de amonio al 10 %, y a continuación se extrae con éter. El ex-  
tracto de éter se lava con agua, se seca sobre  
25 sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación.
- 

El éster metílico del ácido  $\alpha$ -hidroxi-2-isopropil- $\alpha$ -metil-5-indanacético, bruto, resultante se usa para la reacción siguiente sin purificación.

- 5 e) Una solución de 26,6 g de hidróxido de potasio en 50 cc de agua se añade a una solución de 41,5 g de éster metílico del ácido  $\alpha$ -hidroxi-2-isopropil- $\alpha$ -metil-5-indanacético, bruto, en 500 cc de metanol, y la mezcla se hierve al reflujo durante 1 1/2 hora. La solución se concentra, se diluye con agua y se  
10 extrae con éter con el fin de separar los componentes neutros. La fase acuosa se acidifica luego con ácido clorhídrico, se extrae con éter, el extracto de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se  
15 concentra mediante evaporación. El ácido  $\alpha$ -hidroxi-2-isopropil- $\alpha$ -metil-5-indanacético resultante se re-cristaliza de éter/hexano y tiene un P.F. de 126-130°.

EJEMPLO 2: Acido 2-isopropil- $\alpha$ -metil-5-indanacético

Una solución de 1,7 g de ácido 2-isopropil- $\alpha$ -metileno-5-indanacético en 300 cc de etanol se hidrogena a temperatura ambiente con la adición de 50 mg de  
20 óxido de platino(IV). Después de separar el catalizador mediante filtración, de separar el disolvente mediante evaporación y de cromatografiar el aceite resultante,



se obtiene ácido 2-isopropil- $\alpha$ -metil-5-indanacético con un P.F. de 83-86°. La sal (1,3-dihidroxi-2-hidroxi- $\alpha$ -metil-2-propil)amónica del compuesto del título tiene un P.F. de 140-141° (de metanol/éter).

5 El material inicial puede obtenerse como sigue:

Una solución de 3,8 g de ácido  $\alpha$ -hidroxi-2-isopropil- $\alpha$ -metil-5-indanacético en 300 cc de tolueno se hierve al reflujo (separador de agua) junto con 0,5 g de ácido p-toluenosulfónico durante 5 horas. La solución enfriada se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El ácido 2-isopropil- $\alpha$ -metileno-5-indanacético resultante se recristaliza de tolueno/hexano y tiene un P.F. de 158-159°.

EJEMPLO 3: Acido 2-etil-2, $\alpha$ -dimetil-5-indanacético

15 El ácido 2-etil- $\alpha$ -hidroxi-2, $\alpha$ -dimetil-5-indanacético se hidrogena en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. La sal ciclohexil-amónica del compuesto del título tiene un P.F. de 165-167° (de éter).

El material inicial puede obtenerse como sigue:

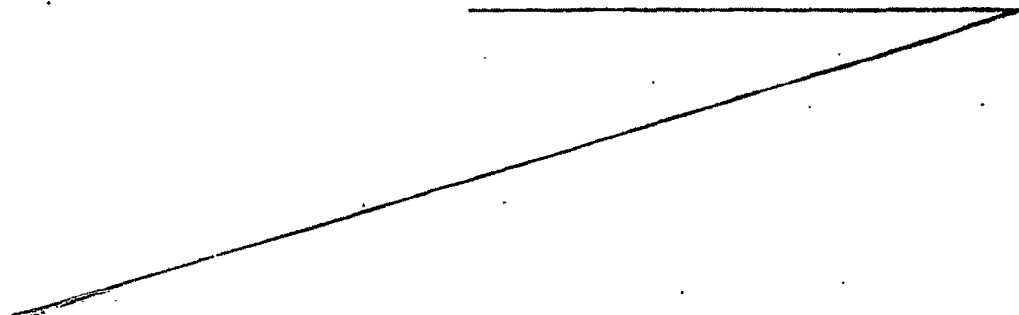
20 a) 202,7 g de éster metílico del ácido  $\alpha$ -metil-butírico se añaden por gotas a una suspensión de 44 g de hidruro de sodio en 1,3 litros de tetrahidrofurano y la mezcla se hierve luego al reflujo con agitación

---

durante 16 horas. Una solución de 204 cc de cloruro de bencilo en 500 cc de tetrahidrofurano se añade luego por gotas, y la mezcla de la reacción se hierve al reflujo durante 70 horas más. La elaboración posterior se efectúa separando el tetrahidrofurano mediante destilación, enfriando la mezcla, añadiendo 600 cc de éter de petróleo y 30 cc de metanol, lavando con 300 cc de ácido acético al 5 % y luego con agua. El éster metílico del ácido  $\alpha$ -etil- $\alpha$ -metil-dihidrocinámico, aceitoso, bruto, obtenido después de evaporar el disolvente, se destila a 15 mm Hg, y la fracción que hierve a 130-140° se usa para la etapa de reacción siguiente sin purificación adicional.

b) Una solución de 100 g de hidróxido de potasio en 200 cc de agua se añade a una solución de 101,5 g de éster metílico del ácido  $\alpha$ -etil- $\alpha$ -metil-dihidrocinámico en 1,5 litros de metanol, y la mezcla de la reacción se hierve al reflujo durante 20 horas. La solución se concentra hasta un volumen de aprox. 300 cc, se diluye con agua, y los productos laterales neutros se extraen con éter. La fase acuosa se acidifica luego con ácido clorhídrico, se extrae con éter, el extracto de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El ácido  $\alpha$ -etil- $\alpha$ -metil-dihidrocinámico bruto,

aceitoso, resultante puede purificarse mediante cromatografía.

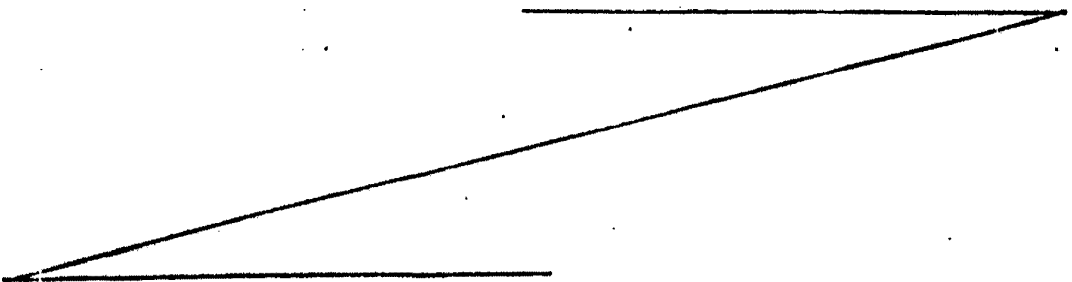
- 5 c). 69 g de ácido  $\alpha$ -etil- $\alpha$ -metil-dihidrocinnámico se añaden por gotas, a 150° y en el transcurso de 5 minutos, a 700 g de ácido polifosfórico, con agitación. La mezcla de la reacción se agita a 160° durante 10 minutos más, se enfría hasta 100°, y se añaden, por gotas, 100 cc de agua. La mezcla de la reacción se vierte luego sobre hielo, se extrae con éter, el extracto de éter se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. La 2-etil-2-metil-1-indanona, obtenida después de evaporar el disolvente, se purifica mediante destilación. P.E. 137-140°/20 mm Hg.
- 10
- 15 d). 335 g de cinc en polvo y 33,5 g de acetato de mercurio(II) y una solución de 330 cc de ácido clorhídrico concentrado en 280 cc de agua se añaden rápidamente por gotas en un aparato agitador. La mezcla se hierve al reflujo y se añade por gotas una solución de 63 g de 2-etil-2-metil-1-indanona en 20 525 cc de etanol en el transcurso de 10 minutos, con agitación. La mezcla de la reacción se agita luego al reflujo durante 28 horas, se enfría, se filtra, y el residuo se lava con agua/éter de petróleo. El filtrado se extrae con éter de petróleo, el extracto de éter de petróleo se lava con agua y se seca sobre 25
- 

sulfato de sodio. El 2-etil-2-metil-indano, bruto, obtenido como aceite después de evaporar el disolvente, se purifica mediante cromatografía sobre óxido de aluminio/éster de petróleo.

- 5 e) El éster metílico del ácido 2-etil- $\alpha$ -oxo-2-metil-5-indanacético se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 c) y se usa para la reacción siguiente en estado bruto.
- f) El ácido 2-etil- $\alpha$ -hidroxi-2, $\alpha$ -dimetil-5-indanacético  
10 se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 d) y 1 e) y se usa para la reacción siguiente en estado bruto.

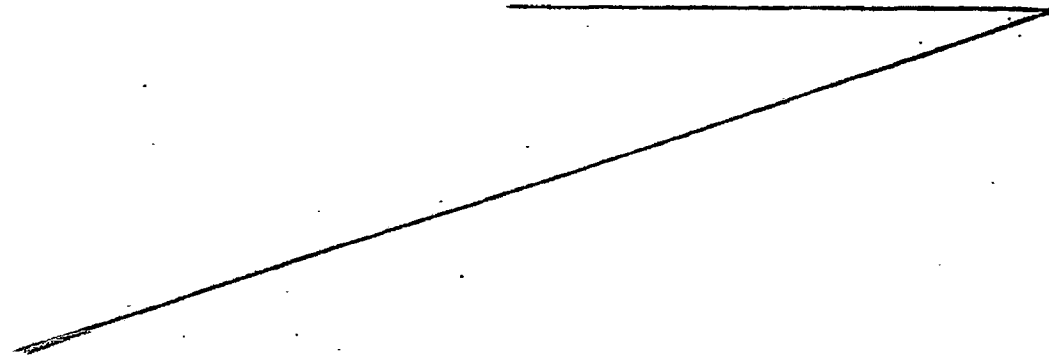
EJEMPLO 4: Acido 2-etil-2,6-dimetil-5-indanacético

10 g de hidróxido de potasio se añaden a una  
15 solución de 6,2 g de éster metílico del ácido 2-etil-2,6-dimetil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético en 50 cc de dietilenglicol, la mezcla de la reacción se agita a 100° durante 1 hora y luego se deja reposar durante 12 horas. A continuación se añaden 12 cc de hidrato de hidracina, la  
20 mezcla se calienta al reflujo durante 1 hora con agitación, el exceso de hidrato de hidracina y el agua formada durante la reacción se separan mediante destilación hasta que la temperatura de ebullición de la mezcla sube a 180°,



y luego se hierve al reflujo a 180° durante 2 horas más. La mezcla de la reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con agua, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éter. El extracto se lava  
5 con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El ácido 2-etil-2,6-dimetil-5-indanacético resultante se recristaliza de éter de petróleo a -30° y tiene un P.F. de 40-42°. La sal ciclohexilamónica del compuesto del título tiene un P.F. de  
10 154-156°.

El material inicial puede obtenerse como sigue:

- a) El éster metílico del ácido  $\alpha$ -etil- $\alpha$ ,4-dimetil-dihidrocinámico se produce en forma análoga al Ejemplo 3 a), a partir de éster metílico del ácido  
15  $\alpha$ -metil-butírico y  $\alpha$ -bromo-p-xileno.  
P.E. 135-152°/13 mm Hg.
- b) El ácido  $\alpha$ -etil- $\alpha$ ,4-dimetil-dihidrocinámico se produce en forma análoga al Ejemplo 3 b); producto bruto aceitoso, usado como tal para la reacción siguiente.
- 20 c) La 2-etil-2,6-dimetil-1-indanona se produce en forma análoga al Ejemplo 3 c). P.F. 25,5-27°.
- d) El 2-etil-2,5-dimetil-indano se produce en forma análoga al Ejemplo 3 d); producto bruto aceitoso, usado como tal para la reacción siguiente.
- 

- e) El éster metílico del ácido 2-etil- $\alpha$ -oxo-2,6-dimetil-5-indanacético se produce en forma análoga al Ejemplo 1 c). P.E. 195°/0,1 mm Hg.

EJEMPLO 5: Acido 2-isopropil-5-indanacético

5 El ácido 2-isopropil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético se reduce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4, mediante reacción con hidróxido de potasio e hidrato de hidracina. El compuesto del título tiene un P.F. de 83-86°.

El material inicial puede obtenerse como sigue:

- 10 a) El éster etílico del ácido 2-isopropil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético se produce en forma análoga al Ejemplo 1 c). El producto bruto aceitoso se usa como tal para la reacción siguiente.
- 15 b) Una solución de 10 g de hidróxido de sodio en 20 cc de agua se añade a una solución de 24,5 g de éster etílico del ácido 2-isopropil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético bruto en 300 cc de etanol, y la mezcla se hierve al reflujo durante 1 1/2 hora. La solución se concentra, se diluye con agua, y los productos laterales neutros
- 20 se extraen con éter. La fase acuosa se acidifica luego con ácido clorhídrico, se extrae con éter, el extracto de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación.
-

5 El ácido 2-isopropil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético se obtiene como aceite y se usa para la reacción siguiente sin purificación. La sal (1,3-dihidroxi-2-hidroximetil-isopropil)amónica del ácido 2-isopropil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético tiene un P.F. de 145-147°.

EJEMPLO 6: Acido 2-etil-6-cloro-5-indanacético

10 El éster metílico del ácido 2-etil-6-cloro- $\alpha$ -oxo-5-indanacético se reduce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4. La sal ciclohexil-amónica del compuesto del título tiene un P.F. de 145-147°.

El material inicial puede obtenerse como sigue:

- 15 a) Una solución de 126 g de éster etílico del ácido  $\alpha$ -(dietilfosfono)butírico en 130 cc de etanol se añade por gotas a 0-5°, con agitación, a una solución de etilato de sodio (de 27 g de sodio) en 450 cc de etanol. Se agita a 0-5° durante 1 hora más, se añade, por gotas, una solución de 70 g de 4-clorobenzaldehído en 140 cc de etanol y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas más. Luego se añade por gotas una
- 20 solución de 140 g de hidróxido de potasio en 280 cc de agua y la mezcla de la reacción se calienta al reflujo, con agitación, durante 18 horas, se concentra, se diluye con agua, y los productos laterales neutros
-

se extraen con éter. La fase acuosa, alcalina, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado mientras se enfría, el precipitado incoloro se separa mediante filtración con succión y se lava con agua. El ácido  $\alpha$ -etil-4-clorocinámico bruto se recristaliza de metanol. P.F. 138-140°.

b) Una solución de 44,5 g de ácido  $\alpha$ -etil-4-clorocinámico en 750 cc de etanol se hidrogena a 25° y una presión de hidrógeno de 1 atmósfera con la adición de 0,4 g de un catalizador de óxido de platino(IV). Una vez que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra y la solución se concentra. El ácido  $\alpha$ -etil-4-cloro-dihidrocínámico resultante se recristaliza de éter de petróleo y tiene un P.F. de 59-61°.

c) La 2-etil-6-cloro-1-indanona se produce en forma análoga al Ejemplo 3 c). P.E. 135-145°/0,1 mm Hg.

d) El 2-etil-5-cloro-indano se produce en forma análoga al Ejemplo 3 d). P.E. 122-127°/14 mm Hg.

e) El éster metílico del ácido 2-etil-6-cloro- $\alpha$ -oxo-5-indanacético se produce en forma análoga al Ejemplo 1 c). P.E. 176-180°/0,15 mm Hg.



**POOR  
QUALITY**

EJEMPLO 7: Acido 2-etil-6-metil-5-indanacético

El éster metílico del ácido 2-etil- $\alpha$ -oxo-6-metil-5-indanacético se reduce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4. El compuesto del título tiene un P.F. de 103-104°.

El material inicial puede obtenerse como sigue:

- a) El ácido  $\alpha$ -etil-4-metilcinámico se produce en forma análoga al Ejemplo 6 a), a partir de éster etílico del ácido  $\alpha$ -(dietilfosfono)butírico y 4-metilbenzaldehído. P.F. 156-158° (de metanol).
- b) Una suspensión de 91 g de ácido  $\alpha$ -etil-4-metilcinámico en 1,5 litros de metil-isobutil-carbinol se añade por gotas en el transcurso de 1 hora a 100 g de sodio en 250 cc de tolueno a 130° mientras se agita bien. Después de otra hora, ya no existe sodio en la mezcla y ésta se enfría y se le añaden cuidadosamente 500 cc de agua. La fase acuosa se separa y la fase de metil-isobutil-carbinol se extrae nuevamente 2 veces con agua. Toda la fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter. El extracto de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El ácido  $\alpha$ -etil-4-metil-dihidrocinámico, bruto, se obtiene como aceite y puede purificarse mediante cromatografía.

- c) La 2-etil-6-metil-1-indanona se produce en forma análoga al Ejemplo 3 c). P.F. 50-52° (de hexano)
- d) El 2-etil-5-metil-indano se produce en forma análoga al Ejemplo 3 d). El producto bruto aceitoso se purifica mediante cromatografía sobre óxido de aluminio, éter de petróleo.
- e) El éster metílico del ácido 2-etil- $\alpha$ -oxo-6-metil-5-indanacético se produce en forma análoga al Ejemplo 1 e). P.E. 185-190°/0,1 mm Hg.

10 EJEMPLO 8: Acido 2-metil-5-indanacético.

El éster metílico del ácido  $\alpha$ -oxo-2-metil-5-indanacético se reduce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4. La sal ciclohexil-amónica del compuesto del título tiene un P.F. de 175-178°.

15 El material inicial puede obtenerse como sigue:

- a) El ácido  $\alpha$ -metilcinámico se produce en forma análoga al Ejemplo 6 a), a partir de éster metílico del ácido  $\alpha$ -(dietilfosfono)propiónico y benzaldehído P.F. 78-80°.
- b) El ácido  $\alpha$ -metil-dihidrocinámico se produce en forma análoga al Ejemplo 7 b), producto bruto aceitoso.

- c) La 2-metil-1-indanona se produce en forma análoga al Ejemplo 3 c), aceitosa, P.E. 170-190°/11 mm Hg.
- d) Una solución de 28,7 g de 2-metil-1-indanona en 500 cc de etanol se hidrogena durante 4 horas a temperatura ambiente bajo presión con la adición de 2,5 g de paladio/carbón (10 %) y 20 cc de ácido clorhídrico concentrado. La solución se concentra hasta aprox. 100 cc, se diluye con agua y se extrae con éter de petróleo. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El 2-metil-indano resultante se purifica mediante cromatografía sobre 200 g de óxido de aluminio con éter de petróleo.
- e) El éster metílico del ácido  $\alpha$ -oxo-2-metil-5-indanacético se produce en forma análoga al Ejemplo 1 c). P.E. 170°/0,1 mm Hg.

EJEMPLO 9: Acido 2-etil-5-indanacético

El ácido 2-etil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético se reduce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4. El compuesto del título tiene un P.F. de 48-50°.

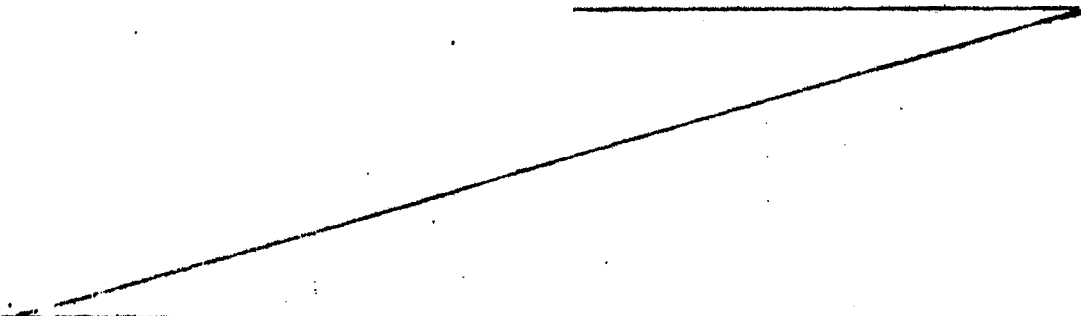
El material inicial puede obtenerse como sigue:



- a) El ácido  $\alpha$ -etilcinámico se produce en forma análoga al Ejemplo 6 a), a partir de éster metílico del ácido  $\alpha$ -(dietilfosfono)butírico y benzaldehído.  
P.F. 105-180°.
- 5 b) El ácido  $\alpha$ -etildihidrocinámico se produce en forma análoga al Ejemplo 7 b), aceitoso, P.E. 136-140°/0,02 mm Hg.
- c) La 2-etil-1-indanona se produce en forma análoga al Ejemplo 3 c), aceitosa, P.E. 127-129°/11 mm Hg.
- 10 d) El 3-etilindano se produce en forma análoga al Ejemplo 8 d); el producto bruto aceitoso se usa como tal para la reacción siguiente.
- e) El éster metílico del ácido 2-etil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético se produce en forma análoga al Ejemplo 1 e).  
15 P.E. 170-190°/0,05 mm Hg.
- f) El ácido 2-etil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético se produce en forma análoga al Ejemplo 5 b) y se usa para la reacción siguiente en estado bruto.

EJEMPLO 10: Acido 2-etil-6, $\alpha$ -dimetil-5-indanacético

20 El ácido 2-etil- $\alpha$ -hidroxi-6, $\alpha$ -dimetil-5-indanacético [producido en forma análoga al Ejemplo 1 d) y 1 e), a partir de éster metílico del ácido 2-etil-6-



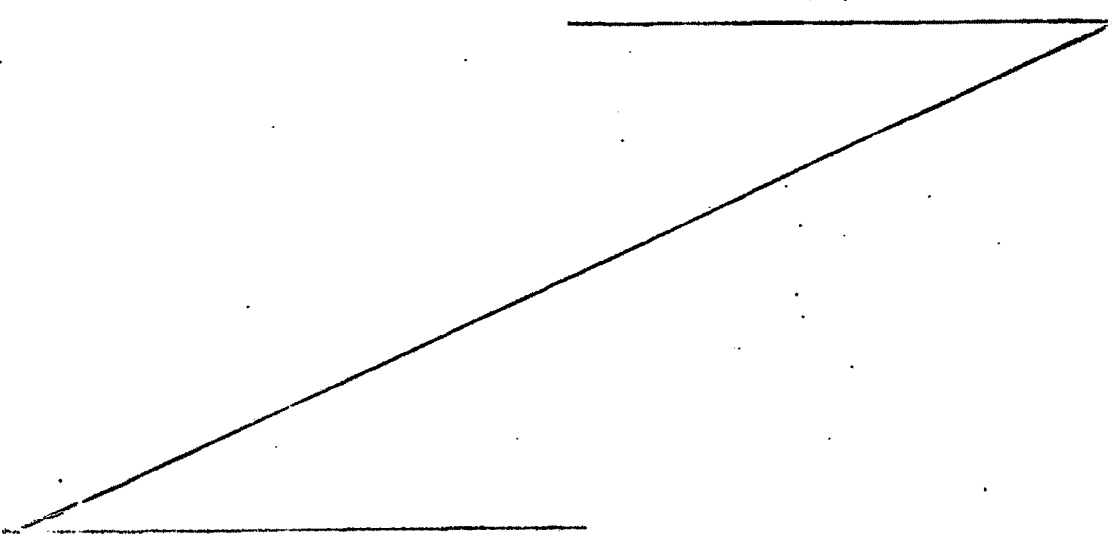
metil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético] se hidrogena en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. P.F. 106-108°.

EJEMPLO 11: Acido 2-etil- $\alpha$ -metil-5-indanacético

5 El ácido 2-etil- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-5-indanacético [producido en forma análoga al Ejemplo 1 d) y 1 e), a partir de éster metílico del ácido 2-etil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético] se hidrogena en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. La sal ciclohexil-amónica del compuesto del título tiene un P.F. de 182-184°.

10 EJEMPLO 12: Acido 2, $\alpha$ -dimetil-5-indanacético

15 El ácido  $\alpha$ -hidroxi-2, $\alpha$ -dimetil-5-indanacético [producido en forma análoga al Ejemplo 1 d) y 1 e), a partir de éster metílico del ácido  $\alpha$ -oxo-2-metil-5-indanacético] se hidrogena en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. La sal ciclohexil-amónica del compuesto del título tiene un P.F. de 190-193°.



EJEMPLO 13: Acido 2-etil-6-cloro- $\alpha$ -metil-5-indanacético

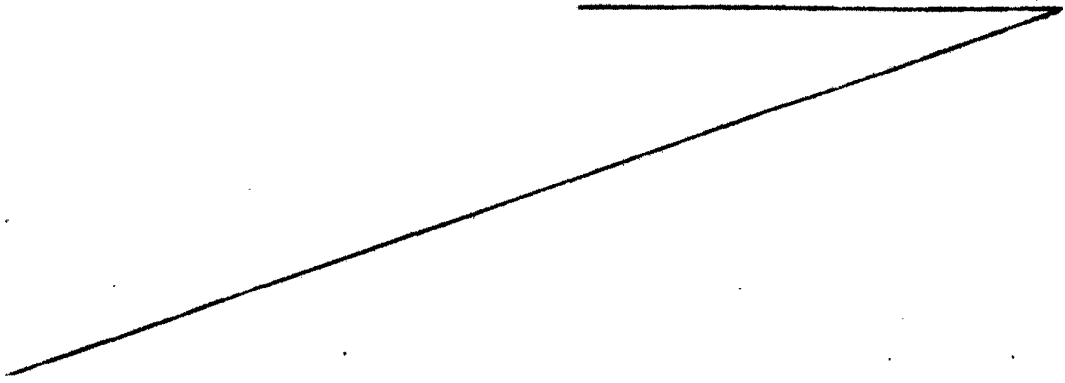
El ácido 2-etil-6-cloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-5-indanacético [producido en forma análoga al Ejemplo 1 d) y 1 e), a partir de éster metílico del ácido 2-etil-6-cloro- $\alpha$ -oxo-5-indanacético] se hidrogena en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. P.F. 113-115°.

EJEMPLO 14: Acido 2-etil-2-metil-5-indanacético

El éster metílico del ácido 2-etil- $\alpha$ -oxo-2-metil-5-indanacético se reduce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4. La sal ciclohexil-amónica del compuesto del título tiene un P.F. de 149-151°. La sal sódica del compuesto del título tiene un P.F. de 184-188°.

EJEMPLO 15: Acido 2,2-dietil-5-indanacético

El éster metílico del ácido 2,2-dietil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético se reduce en forma a la descrita en el Ejemplo 4. La sal (1,3-dihidroxi-2-hidroximetil-2-propil)amónica del compuesto del título tiene un P.F. de 116-119°.

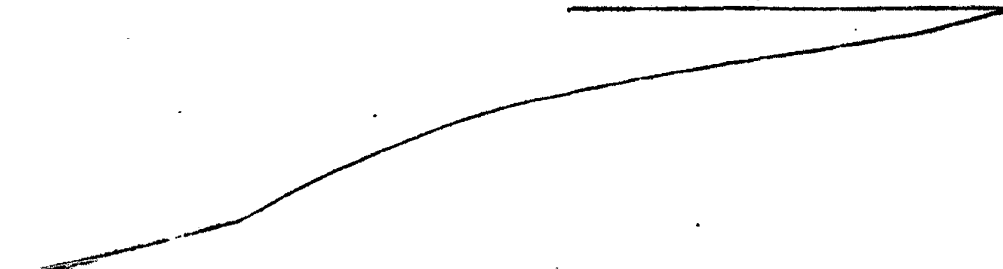


El material inicial puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 a) a 3 e):

- 5 a) El éster metílico del ácido  $\alpha, \alpha$ -dietildihidrocinámico se produce a partir de ácido 2-etilbutírico y cloruro de bencilo. P.E. 140-154°/14 mm Hg.
- 10 b) El ácido  $\alpha, \alpha$ -dietildihidrocinámico se produce mediante ebullición de 85 g del éster arriba obtenido y 85 g de hidróxido de potasio en 300 cc de dimetilsulfóxido y 120 cc de agua al reflujo durante 20 horas; se usa para la reacción siguiente en estado bruto.
- c) La 2,2-dietil-1-indanona se purifica mediante destilación en un tubo aglobado (baño de aire 200°/13 mm).
- d) 2,2-dietilindano, P.E. 140-150° (temperatura del baño de aire).
- 15 e) El éster metílico del ácido 2,2-dietil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético se usa para la reacción siguiente en estado bruto.

EJEMPLO 16: Acido 2,2-dimetil-5-indanacético

20 El éster metílico del ácido 2,2-dimetil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético se reduce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4. La sal ciclohexil-amónica del compuesto del título tiene un P.F. de 155-156°.



El material inicial puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 a) a 3 e):

- 5 a) El éster metílico del ácido  $\alpha,\alpha$ -dimetildihidrocinámico se produce a partir de cloruro de bencilo y éster metílico del ácido isobutírico. P.E. 112-126°/14 mm Hg.
- b) Acido  $\alpha,\alpha$ -dimetildihidrocinámico, P.F. 58,5-59,5°.
- c) 2,2-dimetil-1-indanona, P.F. 42-43°.
- d) 2,2-dimetilindano, se usa para la reacción siguiente en estado bruto.
- 10 e) Ester metílico del ácido 2,2-dimetil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético, se usa para la reacción siguiente en estado bruto.

EJEMPLO 17: Acido 6-cloro-2,2-dimetil-5-indanacético

15 El éster metílico del ácido 6-cloro-2,2-dimetil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético se reduce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4. El compuesto del título tiene un P.F. de 143-145°.

El material inicial puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 a) a 3 e):

- 20 a) El éster metílico del ácido  $\alpha,\alpha$ -dimetil-4-cloro-dihidrocinámico se produce a partir de éster metílico del ácido isobutírico y cloruro de 4-clorobencilo.

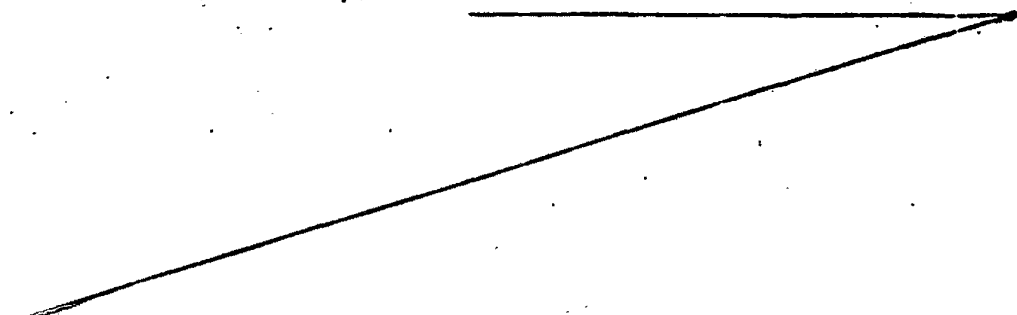
P.E. 127-145°/13 mm Hg.

- b) Acido  $\alpha,\alpha$ -dimetil-4-cloro-dihidrocinámico,  
P.F. 90-92° (de hexano).
- c) 6-cloro-2,2-dimetil-1-indanona, P.F. 40-42°.
- 5 d) 5-cloro-2,2-dimetilindano, P.E. 105-108°/13 mm Hg.
- e) Ester metílico del ácido 6-cloro-2,2-dimetil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético, se usa para la reacción siguiente en estado bruto.

EJEMPLO 18: Acido 2-etil-6-cloro-2-metil-5-indanacético

10 El éster metílico del ácido 2-etil-6-cloro-2-metil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético se reduce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4. El compuesto del título tiene un P.F. de 87-89°.

15 El material inicial puede producirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 a) a 3 e):

- a) El éster metílico del ácido  $\alpha$ -etil- $\alpha$ -metil-4-cloro-dihidrocinámico se produce a partir de éster metílico del ácido  $\alpha$ -metilbutírico y cloruro de 4-clorobencilo.  
P.E. 148-168°/15 mm Hg.
- 20 b) Acido  $\alpha$ -etil-4-cloro- $\alpha$ -metildihidrocinámico,  
P.F. 35-36,5°.
- 

- c) 2-etil-6-cloro-2-metil-1-indanona, aceitosa, usada para la reacción siguiente en estado bruto.
- d) 2-etil-5-cloro-2-metilindano, aceite, usado para la reacción siguiente en estado bruto.
- 5 e) Ester metílico del ácido 2-etil-6-cloro-2-metil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético, usado para la reacción siguiente en estado bruto.

EJEMPLO 19: Acido 2,2,6-trimetil-5-indanacético.

10 El éster metílico del ácido 2,2,6-trimetil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético se reduce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4.

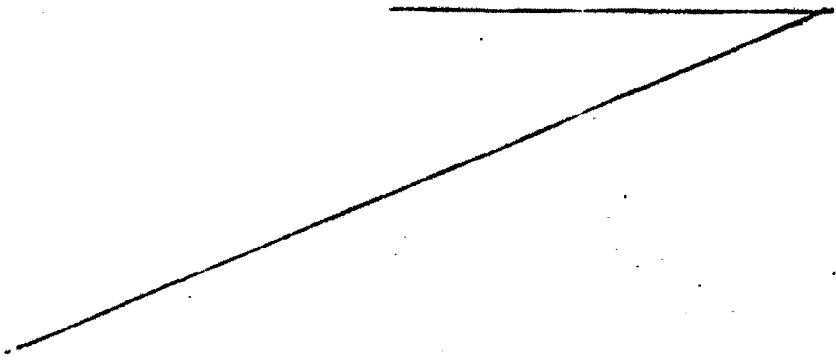
El material inicial puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3 a) a 3 e):

15 a) El éster metílico del ácido  $\alpha,\alpha,4$ -trimetildihidrocinámico se produce a partir de  $\alpha$ -bromo-p-xileno y éster metílico del ácido isobutírico.

P.E. 120-145°/13 mm Hg.

b) Acido  $\alpha,\alpha,4$ -trimetildihidrocinámico, P.F. 51-53° (de éter de petróleo/éter).

20 c) 2,2,6-trimetilindan-1-ona, usada para la reacción siguiente en estado bruto.



- d) 2,2,5-trimetilindano, P.E. 120-130°/14 mm Hg.
- e) Ester metílico del ácido 2,2,6-trimetil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético, usado para la reacción siguiente en estado bruto.

5 Los compuestos siguientes también pueden producirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4:

ácido 2-etil-4,7-dicloro-5-indanacético (a partir del ácido 2-etil-4,7-dicloro- $\alpha$ -oxo-5-indanacético);

ácido 2-etil-7-cloro-4-metil-5-indanacético (a partir del

10 ácido 2-etil-7-cloro-4-metil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético);

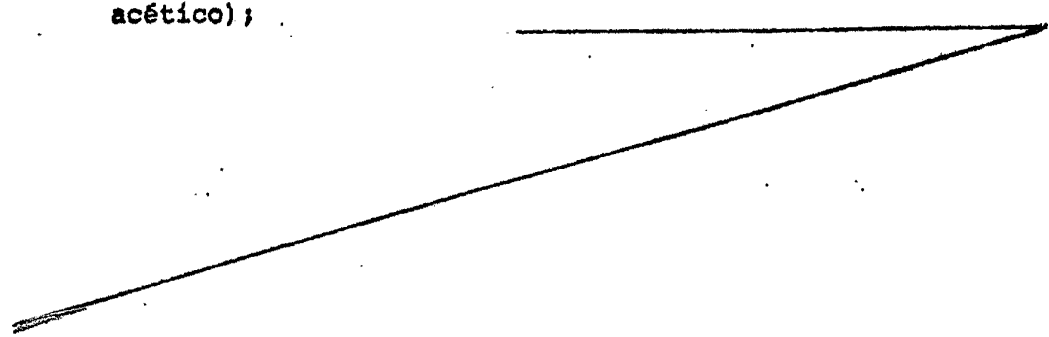
ácido 2-etil-4,7-dimetil-5-indanacético (a partir del ácido 2-etil-4,7-dimetil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético).

EJEMPLO 20: Acido 2,2, $\alpha$ -trimetil-5-indanacético

15 El ácido 2,2, $\alpha$ -trimetil- $\alpha$ -hidroxi-5-indanacético [producido en forma análoga al Ejemplo 1 d) y 1 c)] se hidrogena en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. P.F. de la sal ciclohexil-amónica 180-183° (de etanol).

20 Los compuestos siguientes también pueden producirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1:

ácido 2-etil-4,7-dicloro- $\alpha$ -metil-5-indanacético (a partir del ácido 2-etil-4,7-dicloro- $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -metil-5-indanacético);

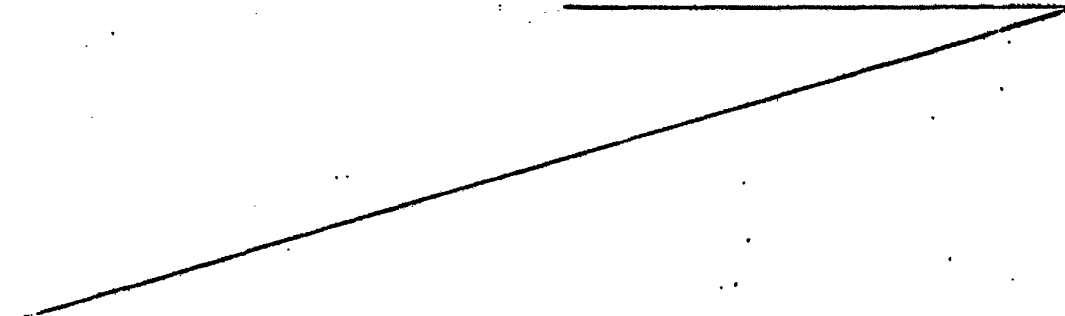


ácido 2,2,6, $\alpha$ -tetrametil-5-indanacético (a partir del ácido  $\alpha$ -hidroxi-2,2,6, $\alpha$ -tetrametil-5-indanacético).

EJEMPLO 21: Ester metílico del ácido 2-etil-6-cloro-2-metil-5-indanacético

5 Una solución de 5,2 g de éster metílico del ácido 2-etil-6-cloro-2-metil- $\alpha$ -oxo-5-indanacético en 100 cc de metanol y 10 cc de ácido sulfúrico concentrado se hidrogena a 45° y a una presión de hidrógeno de 5 atmósferas con la adición de 1,0 g de óxido de platino(IV). Una vez que se ha absorbido la cantidad 10 teórica de hidrógeno, se separa el catalizador mediante filtración, la solución se diluye con una solución al 5 % de bicarbonato de sodio y se extrae con éter. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se 15 concentra mediante evaporación. El compuesto del título resultante se purifica mediante cromatografía. Cromatograma de capa delgada: valor Rf 0,60 (adsorbente: gel de sílice, eluyente: cloroformo).

20 Los siguientes derivados de éster alquílico del ácido 5-indanacético pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 21, mediante hidrogenación catalítica de los derivados de éster alquílico del ácido  $\alpha$ -oxo-5-indanacético correspondientes:



- éster metílico del ácido 2-etil-5-indanacético,  
P.E. 145°/0,01 mm Hg;  
éster etílico del ácido 2-etil-5-indanacético,  
P.E. 102-106°/0,01 mm Hg;
- 5 éster metílico del ácido 2-etil-2,6-dimetil-5-indanacético;  
éster etílico del ácido 2-isopropil-5-indanacético;  
éster metílico del ácido 2-etil-6-cloro-5-indanacético;  
éster metílico del ácido 2-etil-6-metil-5-indanacético;  
éster metílico del ácido 2-metil-5-indanacético;
- 10 éster metílico del ácido 2-etil-5-indanacético;  
éster metílico del ácido 2-etil-2-metil-5-indanacético;  
éster metílico del ácido 2,2-diethyl-5-indanacético;  
éster metílico del ácido 2,2-dimetil-5-indanacético;  
éster metílico del ácido 6-cloro-2,2-dimetil-5-indanacético;
- 15 éster metílico del ácido 2,2,6-trimetil-5-indanacético;  
éster n-butílico del ácido 2-etil-4,7-dicloro-5-  
indanacético;  
éster n-propílico del ácido 2-etil-7-cloro-4-metil-5-  
indanacético;
- 20 éster etílico del ácido 2-etil-4,7-dimetil-5-indanacético.

EJEMPLO 22: Ester metílico del ácido 2-etil-2,α-dimetil-5-indanacético

Una solución de 8 g de éster metílico del



Ácido 2-etil- $\alpha$ -hidroxi-2, $\alpha$ -dimetil-5-indanacético en 100 cc de metanol y 8 cc de ácido sulfúrico concentrado se hidrogena a 40-45° y a una presión de hidrógeno de 4 atmósferas con la adición de 0,8 g de óxido de platino(IV). Una vez que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, la solución se filtra, se diluye con una solución al 5 % de bicarbonato de sodio y se extrae con éter. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El compuesto del título aceitoso resultante se purifica mediante destilación. P.E. 138-140°/0,3 mm Hg.

Los siguientes derivados de éster alquílico de ácido  $\alpha$ -alquil-5-indanacético pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 22, mediante hidrogenación catalítica de los derivados de éster alquílico de ácido  $\alpha$ -alquil- $\alpha$ -hidroxi-5-indanacético correspondientes:

- éster etílico del ácido 2-etil-2, $\alpha$ -dimetil-5-indanacético;
- éster metílico del ácido 2,2,6, $\alpha$ -tetra-5-indanacético;
- 20 éster metílico del ácido 2-isopropil- $\alpha$ -metil-5-indanacético;
- éster etílico del ácido 2-isopropil- $\alpha$ -metil-5-indanacético;
- éster metílico del ácido 2-etil-6, $\alpha$ -dimetil-5-indanacético;
- éster metílico del ácido 2-etil- $\alpha$ -metil-5-indanacético;
- éster metílico del ácido 2, $\alpha$ -dimetil-5-indanacético;
- 25 éster metílico del ácido 2-etil-6-cloro- $\alpha$ -metil-5-indanacético;

éster metílico del ácido 2,2, $\alpha$ -trimetil-5-indanacético;  
éster metílico del ácido 2-etil-4,7-dicloro- $\alpha$ -metil-5-  
indanacético;  
éster n-butílico del ácido 2-etil-2, $\alpha$ -dimetil-5-  
5 indanacético.

EJEMPLO 23: Acido 2-etil-5-indanacético  
[variante b) del procedimiento]

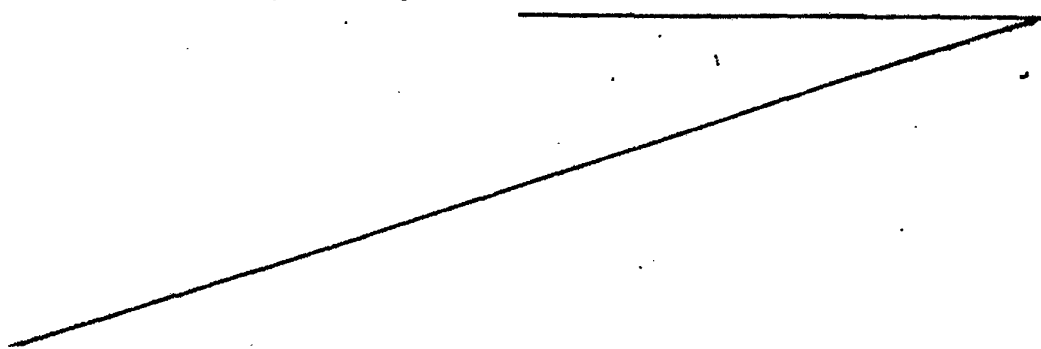
12,8 g de 2-etil-5-indan-acetonitrilo se di-  
suelven en 350 cc de etanol, se añade una solución de  
10 26,7 g de hidróxido de potasio en 45 cc de agua, y la  
mezcla se hierve al reflujo durante 20 horas. La solución  
se concentra hasta 50 cc, se diluye con agua y se extrae  
con éter, y la fase de éter se desecha. La fase acuosa  
15 se acidifica luego con ácido clorhídrico 2 normal y se  
extrae con éter. El ácido 2-etil-5-indanacético bruto,  
obtenido después de concentrar el extracto de éter, se  
purifica mediante cromatografía sobre una cantidad  
50 veces mayor de gel de sílice usando cloroformo con-  
teniendo 1,5 % de metanol como eluyente. Después de re-  
20 cristalizar de hexano el compuesto del título tiene un  
P.F. de 44-46°.

El material inicial puede obtenerse como sigue:

- a) Una mezcla de 10,0 g de 2-etil-indano, 7,12 cc de una  
solución acuosa de formaldehído al 40% y 14,2 cc de

ácido clorhídrico concentrado se agita a 70°. Se añaden 9,8 cc de ácido sulfúrico concentrado, por gotas, en el transcurso de 6 horas, y la mezcla se agita a 70° durante dos días más. La elaboración posterior se efectúa añadiendo agua a la mezcla de la reacción enfriada y extrayendo con éter. El extracto se lava 2 veces con una solución de bicarbonato de sodio al 8 % y una vez con agua, se seca sobre sulfato de sodio, el disolvente se separa mediante evaporación, y el 2-etil-5-clorometil-indano, obtenido como producto bruto aceitoso, se usa como tal para la reacción siguiente.

b) 12,0 g del producto bruto aceitoso arriba obtenido se disuelven en 350 cc de acetona, la solución se hierve con agitación, y se añade, por gotas, una solución de 17,6 g de cianuro de sodio en 35 cc de agua. La mezcla de la reacción se hierve al reflujo durante 20 horas, se enfría hasta 25° y se concentra mediante evaporación en vacío. El residuo se diluye con agua y se extrae con éter. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación, con lo cual se obtiene 2-etil-5-indan-acetonitrilo, bruto, en forma de aceite, el que se purifica mediante destilación. P.E. 131-135°/0,12 mm Hg.



Los derivados del ácido 5-indanacético descritos en los Ejemplos 1 a 19 pueden producirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 23, a partir de los derivados de 5-indan-acetonitrilo correspondientes producidos en forma análoga al Ejemplo 23 a) y 23 b).

EJEMPLO 24: Ester etílico del ácido 2-etil-5-indanacético

Una solución de 12,0 g de 2-etil-5-indan-acetonitrilo, purificado, en 200 cc de etanol se satura con gas de cloruro de hidrógeno mientras se enfría con hielo. La solución se hierve luego al reflujo durante 20 horas, se concentra mediante evaporación y se disuelve nuevamente en 170 cc de etanol. A continuación se añaden 4,7 cc de agua y la solución se hierve al reflujo durante 3 horas, se concentra mediante evaporación, y el residuo se distribuye entre benceno y agua. La fase de benceno se lava con una solución de bicarbonato de sodio al 5 % y agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El compuesto del título obtenido como residuo aceitoso se destila en un tubo aglobado. P.E. 102-106°/0,01 mm Hg.

Los demás derivados de éster alquílico del ácido 5-indanacético mencionados en los Ejemplos 21 y 22 también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita

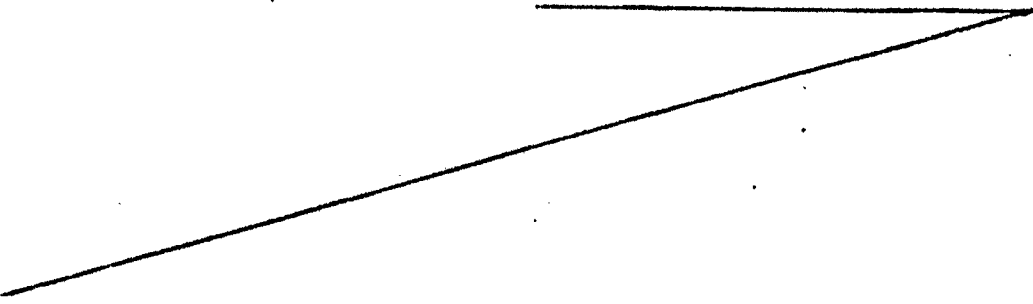
en el Ejemplo 24, mediante solvólisis de los derivados de 5-indan-acetonitrilo correspondientes.

EJEMPLO 25: Acido 2-etil-6-cloro-2-metil-5-indanacético  
[variante d) del procedimiento]

5 Una solución de 20 g de hidróxido de potasio en 40 cc de agua se añade a una solución de 11,5 g de éster metílico del ácido 2-etil-6-cloro-2-metil-5-indanacético en 250 cc de metanol, y la solución se hierve al reflujo durante 1 hora. La solución enfriada se concentra,  
10 se diluye con agua y los componentes neutros se extraen con éter. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico, se extrae con éter, el extracto de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El ácido 2-etil-6-cloro-2-metil-5-  
15 indanacético resultante se recrystaliza de hexano y tiene un P.F. de 87-89°.

EJEMPLO 26: Acido 2,2,σ-trimetil-5-indanacético  
[variante d) del procedimiento]

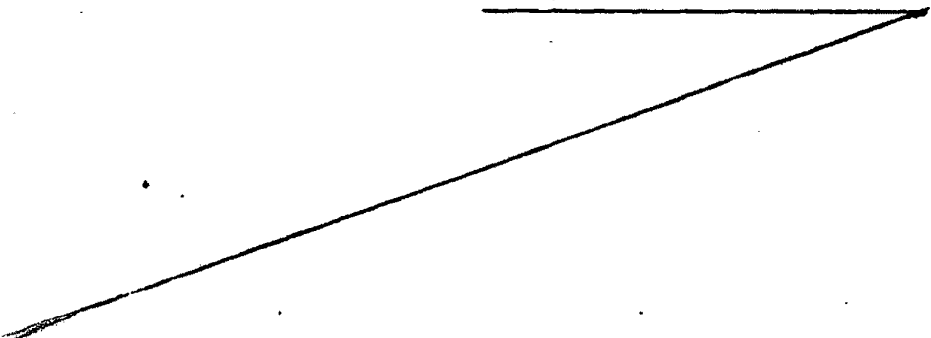
17 g de éster metílico del ácido 2,2,σ-tri-  
20 metil-5-indanacético se saponifican junto con 8,2 g de hidróxido de potasio en 160 cc de metanol y 16 cc de agua en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 25. Después



de efectuar la elaboración posterior de la mezcla de la reacción, se obtiene ácido 2,2, $\alpha$ -trimetil-5-indanacético, aceitoso. La sal ciclohexil-amónica del compuesto del título tiene un P.F. de 180-183° (de etanol).

5 El éster metílico del ácido 2,2, $\alpha$ -trimetil-5-indanacético, usado como material inicial, se obtiene como sigue [variante c) del procedimiento] :

Una solución de 19,6 g de éster metílico del ácido 2,2-dimetil-5-indanacético en 50 cc de tetrahydro-  
10 furano se añade, por gotas, a -70°, a una solución de diisopropilamida de litio (producida a partir de una solución de 13,1 g de diisopropilamina en 200 cc de tetrahydrofurano y 50 cc de una solución 2,5 molar de n-butilo-litio en hexano) en el transcurso de 30 minutos  
15 con agitación, y luego se sigue agitando a -70° durante 30 minutos. Luego se añade por gotas en el transcurso de 30 minutos una solución de 71 g de yoduro de metilo en 50 cc de tetrahydrofurano, la solución se agita a -30 a -40° durante 3 horas, se calienta hasta temperatura  
20 ambiente y se concentra. El producto se diluye con agua y se extrae con éter. Las porciones de éter se lavan con una solución de ácido clorhídrico al 2 %, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El producto bruto se destila en un tubo aglobado a 135° a 0,03 mm Hg, y el  
25 éster metílico del ácido 2,2, $\alpha$ -trimetil-5-indanacético



resultante se destila nuevamente a 0,5 mm Hg.

P.E. 134-138°/0,5 mm Hg.

5 Los derivados del ácido 5-indanacético descritos en los Ejemplos 1 a 19 también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 25 ó 26, mediante hidrólisis de los derivados de éster alquílico del ácido 5-indanacético correspondientes.

10 Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica. Los compuestos exhiben particularmente una actividad antiflogística, demostrada en los ensayos usuales, p.ej. por una inhibición de la formación de edema en el ensayo de edema del carragaen en la pata de ratas.

15 Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes antiflogísticos, y para la inhibición de la exudación en el caso de inflamaciones y edemas. Además, los compuestos exhiben una actividad anti-artrítica, demostrada en los ensayos usuales, p.ej. en el ensayo del periodo latente de la artritis por adyuvante de Freund en ratas por una inhibición de la hinchazón.

25 Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado además como agentes anti-artríticos. Para todos los usos arriba mencionados una dosificación

---

diaria indicada es de aprox. 200 a aprox. 2000 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día, en forma de unidad de dosis que contiene de aprox. 50 a aprox. 1000 mg, o en forma de preparación de acción prolongada.

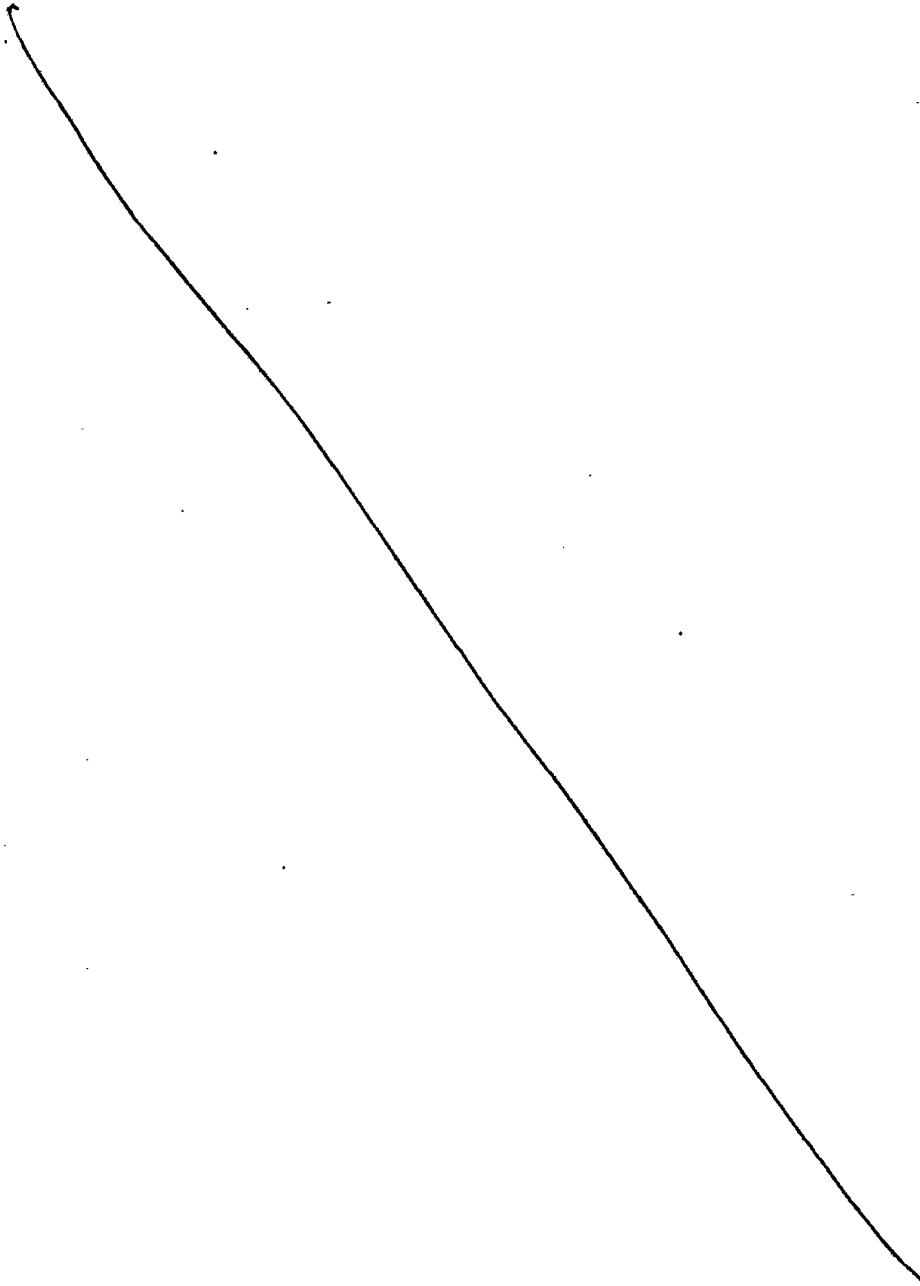
Los compuestos de fórmula I, en donde  $R_3$  es hidrógeno, pueden aplicarse alternativamente en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal exhiben el mismo orden de actividad como las formas de ácido libre y se preparan fácilmente en la forma usual. La presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I en forma de ácido libre o, cuando se trata de un compuesto de fórmula I, en donde  $R_3$  es hidrógeno, alternativamente en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composiciones pueden presentarse, p.ej., en forma de una solución o de una tableta.

El compuesto del Ejemplo 1 es particularmente interesante.

En un grupo de compuestos todos los símbolos  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son hidrógeno. En un subgrupo  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno. En otro grupo de compuestos una de  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  es cloro, y las otras dos de  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son hidrógeno.  $R_6$  y  $R_7$  preferentemente son iguales.

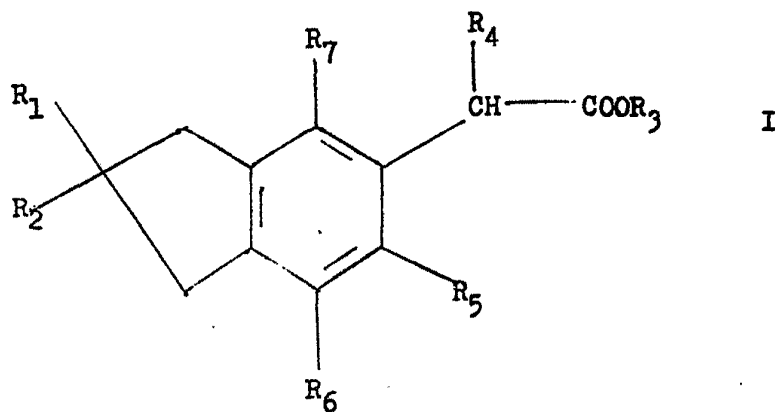
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5



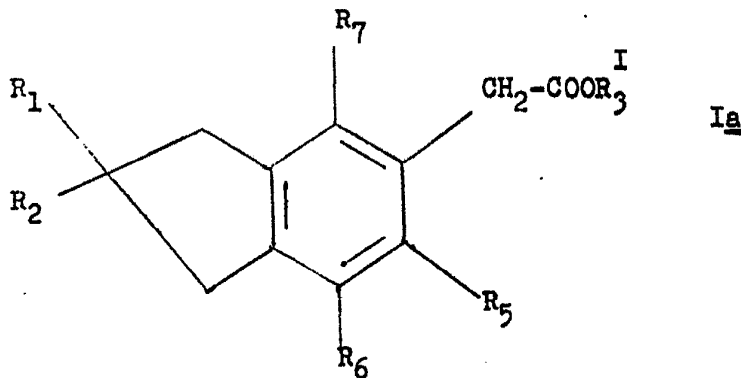
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de ácido indacético, de fórmula I,



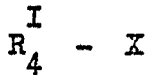
5 en donde  $R_1$  es alquilo inferior,  $R_2$  es hidrógeno o alquilo inferior,  $R_3$  es hidrógeno o alquilo inferior,  $R_4$  es hidrógeno o alquilo inferior,  $R_5$  es cloro o alquilo inferior, y cada una de  $R_6$  y  $R_7$  es hidrógeno, o  $R_5$  es hidrógeno, y  $R_6$  y  $R_7$  son independientemente hidrógeno, cloro o alquilo inferior, caracterizado porque se alquila un compuesto de fórmula Ia,

10



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados arriba indicados, y  $R_3$  es alquilo inferior, con un compuesto de fórmula IV

pe



IV

5 en donde  $R_4^I$  es alquilo inferior, y X es el radical ácido de un éster reactivo, convenientemente a una temperatura entre -70 y +100°C y operando en presencia de un agente de condensación básico.

2.- Procedimiento para preparar derivados de ácido indanacético, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

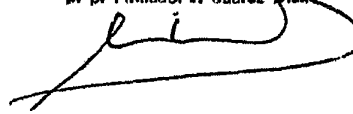
10 Esta Memoria consta de 60 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 ENE. 1978

~~SANDOZ, A.G.~~

~~J. M. GÓMEZ ANDRÉS Y PONS~~

p. p. Firmado: J. Suarez Vela



pen