

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

COMO DIVISIONAL DE
LA PATENTE DE INVENCION
Nº 434.479 del 5.2.75

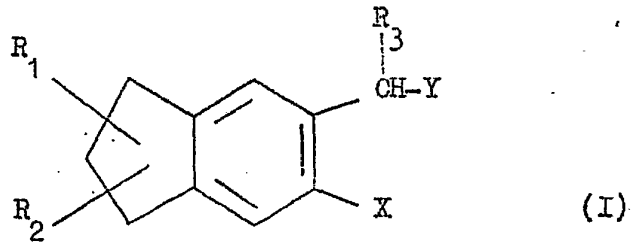
| | | |
|-------|-----------|-----------------------|
| 19 ES | 11 NUMERO | 10 A 1 |
| | 21 | 452656 |
| | 22 | FECHA DE PRESENTACION |
| | | 22.10.76 |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 54292 | 16.12.74 | británica |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07F | |
| 64 TITULO DE LA INVENCION | | |
| UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE INDANO. | | |
| 71 SOLICITANTE (S) | | |
| HEXACHIMIE. | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| 128, rue Danton, 92504 Rueil-Malmaison, Francia. | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| Jean-Marie Teulon. Francés. El cual cedió sus derechos a la Compañía Solicitante. | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| El mismo solicitante. | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU. | | |

1 Esta invención se refiere a un procedimiento de pre-
paración de nuevos derivados del indano, utilizables princi-
palmente como medicamentos.

5 La invención se refiere, en efecto, a un procedimien-
to de preparación de los derivados del indano de fórmula:



10

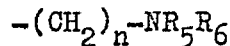
donde

X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de haló-
geno;

15 R₁ y R₂, iguales o diferentes, representan cada uno de
ellos un grupo alquilo inferior C₁-C₅ o un grupo ci-
cloalquilo C₃-C₇, pudiendo ser por lo menos uno de
los radicales R₁ y R₂ un átomo de hidrógeno;

R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo
inferior C₁-C₅;

20 Y representa el radical -CH₂OH o el radical -COOR₄, don-
de R₄ representa un átomo de hidrógeno, el grupo M 1/v,
donde M es un metal y v es su valencia o el grupo



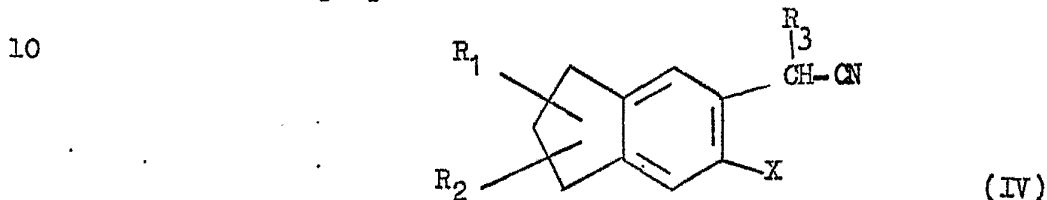
25 donde n es un número entero con un valor de 1 a 5, R₅
y R₆ iguales o diferentes, representan cada uno de

1 ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo infe-
rior C₁-C₅, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un grupo
arilo o aralquilo;

5 R₅ y R₆ considerados juntos pueden formar con el átomo
de nitrógeno al que están ligados un grupo N-hetero-
cíclico de 5 a 7 eslabones, susceptible de contener
un segundo heteroátomo y de estar sustituido;

cuyo procedimiento se caracteriza por:

a) preparar un nitrilo de fórmula:



15 b) efectuar la hidrólisis ácida o básica de dicho
nitrilo para obtener el ácido de fórmula I en la que Y = COOH;

20 c) efectuar a continuación eventualmente la reducción
mediante un agente reductor en un disolvente orgánico del áci-
do obtenido en b) o del éster alquílico de dicho ácido obteni-
do de forma conocida por esterificación y en el que el radi-
cal alquilo presenta de 1 a 4 átomos de carbono, para obtener
el alcohol de fórmula I en la que Y = -CH₂OH.

25 Según la invención, por grupo alquilo inferior se en-
tienden las cadenas hidrocarbonadas que contienen de 1 a 5
átomos de carbono, lineales o ramificadas. Los grupos ciclo-

1 alquilo contienen de 3 a 7 átomos de carbono; convienen, por ejemplo, los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, siendo el grupo ciclohexilo el grupo cicloalquilo preferido.

5 El grupo M preferido es un metal de los grupos I, II y III del Sistema Periódico; convienen principalmente el sodio, el potasio, el calcio y el aluminio.

Entre los grupos N-heterocíclicos susceptibles de ser considerados, podemos mencionar principalmente los siguientes:

- 10 - pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, 3,5-dimetilmorfolino, piperidino, 4'-metilpiperidino, piperazino, 4-(β -hidroxietil)piperazino, 4-p-clorofenilpiperazino, azepino,
- arilo,
- aralquilo, α -fenetilo, β -fenatilo, bencilo.

15 La invención considera igualmente la preparación por un método conocido de las sales de adición de los compuestos de fórmula I en el caso en que $Y = -COOR_4$, es decir las sales de adición con aminas, cuando $R_4 = H$ y las sales de adición de ácido o las sales de amonio cuaternario cuando R_4 es

20 $-(CH_2)_n-NR_5R_6$.

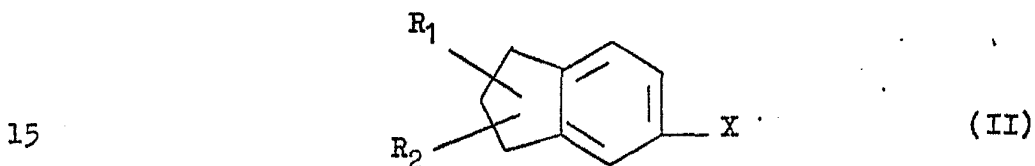
Las sales de adición de ácidos, cuando $R_4 = (CH_2)_n-NR_5R_6$ se obtienen por reacción con un ácido mineral u orgánico según un método conocido.

25 Entre los ácidos utilizables a este fin, podemos citar principalmente los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico,

1 oxálico, succínico, metanosulfónico, ciclohexilsulfámico,
fórmico, aspártico, glutámico, N-acetilaspártico, N-acetil-
5 glutámico, ascórbico, maleico, málico, fumárico, láctico,
benzoico, cinámico y p-toluensulfónico.

5 En la etapa c) del procedimiento de la invención,
el agente reductor puede ser, por ejemplo, el hidruro doble
de aluminio y de litio y el disolvente orgánico puede ser
el éter o el tetrahidrofurano.

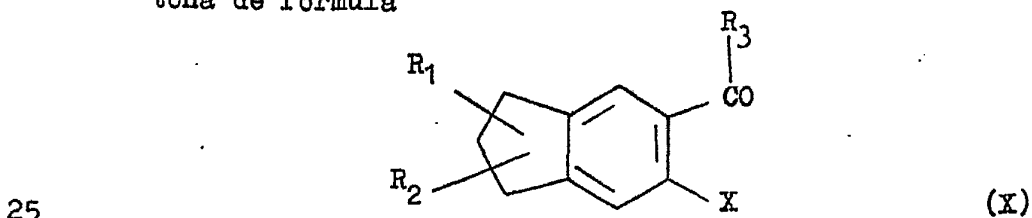
10 Según el procedimiento de esta invención, los nitrilo-
los de fórmula IV de la etapa a) pueden ser preparados por
reacción de Friedel-Crafts, por reacción en presencia de un
catalizador ácido de Lewis de un indano de fórmula



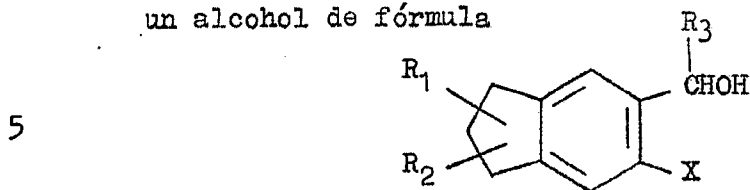
con un haluro o un anhídrido de ácido de fórmula



20 donde R_1 , R_2 , R_3 y X tienen el significado dado anteriormen-
te e Y representa un átomo de halógeno, para obtener la ce-
tona de fórmula



1 la cetona de fórmula X es posteriormente reducida por un
 método conocido, utilizando un agente reductor para dar
 un alcohol de fórmula

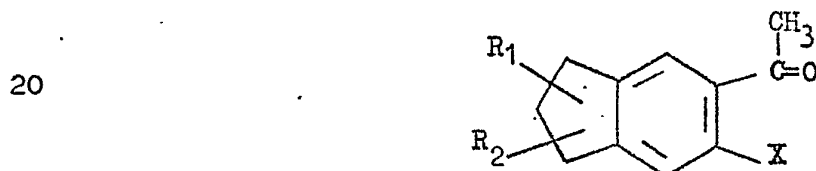


(XIII)

10 la acción de un agente de halogenación tal como tribromuro
 de fósforo o cloruro de tionilo transforma este alcohol en
 derivado halogenado bromado o clorado, a su vez posterior-
 mente transformado en nitrilo de fórmula (IV) por acción
 de un cianuro alcalino como el cianuro sódico o potásico.

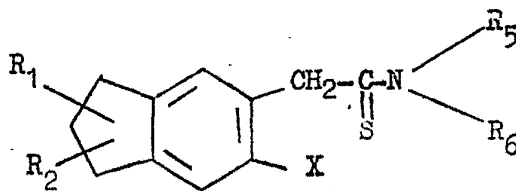
15 El catalizador ácido de Lewis preferido es el AlCl₃,
 el agente reductor de la cetona X es de preferencia un boro
 hidruro alcalino como el borohidruro sódico o potásico o el
 hidruro de litio y aluminio.

 Según una variante de esta invención, en el caso
 en que la cetona de fórmula X es una metilcetona de fórmula



25 se puede efectuar con esta metilcetona una reacción de
 Willgerodt por acción de una amina primaria o secundaria
 de fórmula NHR₅R₆, para dar una tioamida de fórmula

1



(XI)

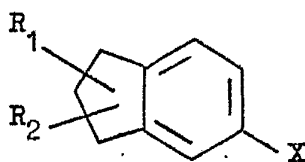
5

donde R_1 , R_2 , R_5 , R_6 y X tienen el significado dado anteriormente y se transforma por hidrólisis ácida dicha tiosamida para obtener el producto de fórmula I donde $Y = \text{COOH}$ y $R_3 = \text{H}$.

10

Según el procedimiento de esta invención, los nitrilos de fórmula IV de la etapa a) en la que $R_3 = \text{H}$ pueden ser preparados por clorometilación en presencia de ácido clorhídrico y de formaldehído o de trioximetileno, de un indano de fórmula

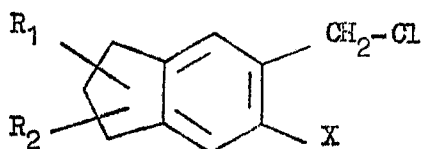
15



(II)

20

para obtener un derivado clorado de fórmula



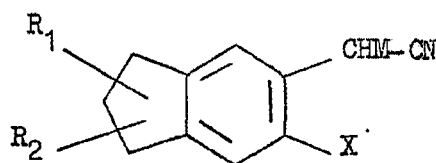
(III)

25

donde R_1 , R_2 y X tienen el significado dado anteriormente; dicho derivado de fórmula III se transforma posteriormente

1 en nitrilo de fórmula IV donde $R_3 = H$, por acción de un
cianuro de un metal alcalino, por ejemplo el cianuro só-
dico o potásico.

5 Según una variante de este procedimiento de la in-
vención en la que se hace intervenir una reacción de cloro-
metilación para obtener un nitrilo de fórmula IV en la que
 $R_3 = H$, se puede obtener un nitrilo de fórmula IV en la
que R_3 es un alquilo efectuando una metalación en α de di-
cho nitrilo de fórmula IV en la que $R_3 = H$, por acción de
10 un agente de metalación como hidruro sódico, hidruro potá-
sico, amiduro sódico, amiduro potásico y tero-butirato po-
tásico con objeto de obtener un derivado alcalino de fór-
mula



15

donde M es un metal alcalino.

20

La acción de un haluro de alquilo R_3Z , donde Z es
un halógeno seleccionado preferiblemente entre bromo y yo-
do, sobre el producto de fórmula XII permite obtener el
nitrilo de fórmula IV donde R_3 es un radical alquilo.

25

La invención considera además un procedimiento de
preparación de productos de fórmula I donde Y es $-COOR_4$ y
 R_4 es $-(CH_2)_nN$ $\begin{matrix} \nearrow R_5 \\ \searrow R_6 \end{matrix}$, caracterizado por transformar un ácido

1 de fórmula I, obtenido por un procedimiento de la invención, en su haluro y porque se hace reaccionar dicho haluro con un aminoalcohol de fórmula



donde n, R₅ y R₆ tienen el significado dado anteriormente.

Según una variante, la invención propone igualmente un procedimiento de preparación de los productos de fórmula I, en la que Y es COOR₄ y R₄ es $-(\text{CH}_2)_n\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_5 \\ \searrow \text{R}_6 \end{array}$, caracte-

10

terizado por salificar un ácido de fórmula I obtenido por un procedimiento de acuerdo con la invención y por hacer reaccionar la sal obtenida con un haluro de fórmula



donde Z es un átomo de halógeno y n, R₅ y R₆ tienen el significado dado anteriormente.

Los nuevos compuestos preparados por el procedimiento de la invención están dotados de actividades farmacológicas interesantes y pueden ser útiles en terapéutica, principalmente como agentes analgésicos y anti-inflamatorios. En particular, los compuestos de la invención son utilizables, por ejemplo, como anti-inflamatorios y anti-reumáticos.

20

Así se pueden preparar composiciones terapéuticas útiles principalmente para el tratamiento de las inflama-

25

1 ciones y de las algias de los reumatismos y de los síndro-
mes dolorosos, asociando con un excipiente fisiológicamen-
te aceptable una cantidad eficaz de por lo menos un com-
puesto de fórmula I o una de sus sales de adición no tó-
5 xicas.

Los productos de fórmula I pueden ser administra-
dos al hombre en forma de píldoras que contienen de 50 a
250 mg de principio activo, a la dosis de 2 a 6 píldoras
por día, bajo forma de supositorios que contienen de 100
10 a 500 mg de principio activo a una dosis diaria de 2 a 5
supositorios por día, bajo forma de suspensiones bebibles
que contienen 25 mg de principio activo por cada 5 cm³ a
una dosis diaria de 10 a 40 cm³ y bajo forma de soluto in-
yectable que contiene 50 mg de principio activo por cada
15 2 ml de soluto, a una dosis diaria de 2 a 4 inyecciones.

Los productos de fórmula I presentan una DL₅₀ so-
bre la rata de unas 250 mg/kg por vía oral, tienen poco
efecto ulcerígeno y presentan una relación de actividad
a toxicidad superior a los productos conocidos que presen-
tan propiedades farmacológicas análogas.
20

La invención es ilustrada a continuación mediante
ejemplos de síntesis no limitativos.

25

1

EJEMPLO 1

1,3-Dimetil-5-clorometil-indano

Fórmula III $R_1 = R_2 = CH_3$ X = H

5 Se agita durante 24 horas, entre 58 y 60°C, una
mezcla de 73 g de 1,3-dimetilindano, 28 g de trioximeti-
leno, 64 ml de ácido acético, 41 ml de ácido fosfórico al
85 % y 100 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla
de reacción se recoge en una mezcla de agua y hielo y los
10 productos orgánicos se extraen con éter. Se lava la fase
etérea con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de
evaporar el éter, el residuo obtenido se destila a vacío.
Así se obtienen 44,8 g de 1,3-dimetil-5-clorometil-indano
en forma de líquido incoloro, p.e. 110°C/1 mm Hg.

EJEMPLO 2

15

[5-(1,3-Dimetil)indanil]acetonitrilo

Fórmula IV $R_1 = R_2 = CH_3$ X = H: $R_3 = H$

A una solución de 44,8 g de 1,3-dimetil-5-clorome-
til-indano en 130 ml de etanol se añade una solución de
25 g de cianuro potásico en 30 ml de agua, a lo largo de
20 una hora. La mezcla de reacción se lleva durante 4 horas a
reflujo y después se enfría, se diluye con una mezcla de
agua y hielo y se extrae con éter. La fase etérea se lava
cuidadosamente con agua y se seca sobre sulfato sódico.
25 Después de evaporar el éter, el residuo obtenido se des-
tila a vacío. Así se obtienen 31,8 g de [5-(1,3-dimetil)-

1 indanil]acetonitrilo en forma de líquido incoloro, p.e.
125-132°C/0,7 mm Hg.

EJEMPLO 3

Acido [5-(1,3-dimetil)indanil]acético

5 Fórmula I $R_1 = R_2 = CH_3$ $R_3 = R_4 = X = H$

Se calienta a reflujo durante 16 horas una solución de 31,8 g de [5-(1,3-dimetil)indanil]acetonitrilo en 175 ml de etanol conteniendo una solución de 62 g de potasa en 100 ml de agua.

10 Después de evaporar el etanol a vacío, la mezcla de reacción se diluye con 200 ml de agua y después se filtra. El filtrado se acidula a 0° con ácido clorhídrico al 10 % y el precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca. Después de recrystalizar en tolueno, se obtienen
15 20 g de ácido [5-(1,3-dimetil)indanil]acético en forma de cristales blancos, p.f. 116-117°C.

EJEMPLO 4

[5-(2-Isopropil)indanil]metilcetona

20 Se agrega una solución de 100 g de 2-isopropil-indano y 65 ml de anhídrido acético en 400 ml de cloruro de metileno, a lo largo de una hora, a una suspensión agitada de 190 g de cloruro de aluminio en 400 ml de cloruro de metileno, con enfriamiento, de tal manera que la temperatura de la mezcla de reacción permanezca por debajo de 10°C. A
25 continuación la mezcla se agita durante 5 horas a la tempe-

1 ratura del laboratorio y después se vierte sobre 2 kg
de hielo y se acidula a pH 3 con ácido clorhídrico. Se se-
para la fase de cloruro de metileno y las aguas madres se
5 extraen en cloruro de metileno. Las fases de cloruro de
metileno se reúnen, se lavan con agua y se secan sobre sul-
fato sódico. Después de evaporar el disolvente, el residuo,
137 g, se somete a destilación a vacío obteniéndose así
105,5 g de [5-(2-isopropil)indanil]metilcetona en forma de
10 cristales blancos que funden a temperatura más baja (infe-
rior a 40°C); p.e. 121-125°C/1,5 mm Hg.

EJEMPLO 5

α -[5-(2-Isopropil)indanil]etanol

15 A una solución de 105,5 g de [5-(2-isopropil)inda-
nil]metilcetona en 600 ml de metanol se añaden 25,6 g de bo-
rohidruro potásico en pequeñas fracciones. Al cabo de 3 ho-
ras de agitación magnética a la temperatura del laborato-
rio, la mezcla de reacción se concentra a vacío, se añade
hielo y se extraen con éter los productos orgánicos. Des-
pués de lavar con agua y secar sobre cloruro sódico, se eva-
20 pora el éter. Se obtienen así 106 g de α -[5-(2-isopropil)-
indanil]etanol que se utiliza crudo para las siguientes ope-
raciones.

EJEMPLO 6

α -[5-(2-isopropil)indanil]cloroetilo

25 A una solución de 106 g de α -[5-(2-isopropil)inda-

1 nil]etanol en 500 ml de benceno se añaden, a lo largo de
2 horas, 70 ml de cloruro de tionilo con agitación magnéti-
ca. Después de agitar durante 15 minutos a la temperatura
ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo. Se
5 separa la fase bencénica y se extraen las aguas madres con
éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, con
una solución de bicarbonato al 5 % y después otra vez con
agua y finalmente se secan sobre sulfato sódico. Se evaporan
a vacío los disolventes orgánicos y el residuo obtenido se
10 somete a destilación a vacío. Así se aislan 104,1 g de α -[5-
(2-isopropil)indanil]-cloroetilo en forma de aceite, p.e.
132-136°C/1,5 mm Hg.

EJEMPLO 7

[5-(2-Isopropil)indanil]-2-metil-acetonitrilo

15 A una solución de 24,3 g de cianuro sódico en 210 ml
de dimetilsulfóxido se agrega gota a gota una solución de
104,1 g de α -[5-(2-isopropil)indanil]cloroetilo en 70 ml de
dimetilsulfóxido. Después de terminada la adición, la mezcla
de reacción se lleva a 70-80°C durante 4,5 horas. A conti-
20 nuación la mezcla de reacción se enfría, se recoge en una
mezcla de agua y hielo y se extrae con éter. Los extractos
etéreos son cuidadosamente lavados con agua y secados sobre
sulfato sódico. Después de evaporar el éter, el residuo se
25 somete a destilación a vacío, obteniéndose así 74,1 g de
[5-(2-isopropil)indanil]-2-metil-acetonitrilo en forma de

1 reacción se concentra a vacío y después se recogen 200 ml
de etanol al 95 %. Se filtran los cristales formados y se
lavan con un poco de etanol frío al 95 %. Así se obtienen
5 95 g de morfolinotioamida del ácido [5-(2-isopropil)inda-
nil]acético en forma de cristales de color amarillo claro,
p.f. 120°C.

EJEMPLO 10

Acido[5-(2-isopropil)indanil]acético

Fórmula I $R_1 = R_3 = R_4 = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$

10 Durante 18 horas, se calienta a reflujo una solu-
ción de 95 g de la morfolinotioamida del ácido [5-(2-iso-
propil)indanil]acético en 125 ml de ácido acético y 175 ml
de ácido clorhídrico ($d = 1,18$).

15 A continuación la mezcla de reacción se vierte so-
bre hielo y los productos orgánicos se extraen con éter.
El éter cuidadosamente lavado con agua y secado sobre sul-
fato sódico se evapora a vacío. Después de recristalizar
el residuo obtenido en éter de petróleo, se aislan 63 g de
ácido [5-(2-isopropil)indanil]acético en forma de cristales
20 blancos; p.f. 80-81°C.

EJEMPLO 11

2-Metil-β-[5-(2-isopropil)indanil]etanol

Fórmula I $R_1 = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$
 $R_3 = CH_3$

25 Se agrega gota a gota una solución de 10 g de ácido

1 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético en 50 ml de éter
anhidro a una suspensión de 3,3 g de hidruro doble de li-
tio y aluminio en 50 ml de éter anhidro. Una vez terminada
la adición, la mezcla de reacción se lleva a reflujo duran-
te 3 horas.

5 Después de enfriar, se añade a 0°C, gota a gota,
una solución acuosa saturada de sulfato sódico para des-
truir el exceso de hidruro. Cuando cesa de reaccionar el hi-
druro, se añade sulfato sódico a la mezcla de reacción y
10 se filtra. El precipitado es cuidadosamente lavado con éter,
se reúnen los filtrados y se evapora el éter. Así se obtienen
9,5 g de 2-metil-β-[5-(2-isopropil)indanil]etanol en forma
de cristales blancos, p.f. 45°C.

EJEMPLO 12

15 β-[5-(2-isopropil)indanil]etanol

Fórmula I $R_1 = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$ $R_3 = H$

20 Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 11 pero
utilizando 25 g de ácido [5-(2-isopropil)indanil]acético, se
obtienen, después de recristalizar en pentano, 20,5 g de β-
[5-(2-isopropil)indanil]etanol en forma de cristales blan-
cos, p.f. 41-42°C.

EJEMPLO 13

Cloruro del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)indanil]acético

25 Se lleva a 80°C, durante 2 horas, una solución de
31,7 g de ácido 2-metil[5-(2-isopropil)indanil]acético, p.f.

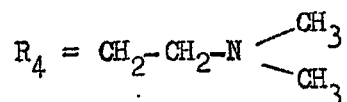
1 81-83°C, y 22 ml de cloruro de tionilo en 220 ml de benceno.
A continuación se evaporan a vacío el disolvente y el exceso
de cloruro de tionilo. El residuo obtenido se somete a frac-
cionamiento a vacío que conduce a 30,1 g de cloruro del áci-
5 do 2-metil[5-(2-isopropil)indanil]acético, p.e. 150°C/1 mm Hg.

EJEMPLO 14

Hidrocloruro del éster dimetilaminoetilico del ácido 2-metil-
[5-(2-isopropil)indanil]acético

Fórmula I $R_2 = X = H$ $R_2 = \text{isopropilo}$ $R_3 = \text{CH}_3$

10



15

20

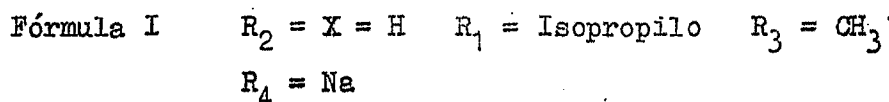
25

A una solución de 3,6 g de dimetilaminoetanol en 80 ml
de benceno anhidro conteniendo 9 ml de trietilamina se añade
gota a gota una solución de 10 g de cloruro del ácido 2-me-
til[5-(2-isopropil)indanil]acético en 50 ml de benceno anhi-
dro, manteniendo la mezcla de reacción a 0°C. Una vez termi-
nada la adición, la mezcla de reacción se agita durante 2 ho-
ras a la temperatura ambiente y después se deja en reposo du-
rante la noche. Se separa la fase bencénica y las aguas ma-
dres se extraen con éter. Las fases orgánicas reunidas se la-
van cuidadosamente con agua y después se secan sobre carbona-
to sódico. Después de concentrar a vacío, el residuo se reco-
ge en una mezcla de acetona-éter y se añade después éter clor-
hídrico hasta pH neutro. Los cristales obtenidos se filtran,
se lavan con éter y después se recristalizan en acetona. Así

1 se obtienen 11,4 g de hidrocioruro del éster dimetilamino-
etílico del ácido 2-metil[5-(2-isopropil)indanil]acético en
forma de cristales blancos, p.f. 123-124°C.

EJEMPLO 15

5 Sal sódica del ácido 2-metil[5-(2-isopropil)indanil]acético



Se tratan 25,5 g del ácido 2-metil[5-(2-isopropil)-
indanil]acético con una solución de metilato sódico, prepara-
da a partir de 2,5 g de sodio disuelto en 40 ml de metanol.
10 Después de evaporar el disolvente, el residuo se recoge en
éter y se obtienen 23 g de sal sódica del ácido 2-metil[5-
(2-isopropil)indanil]acético en forma de un polvo blanco so-
luble en agua.

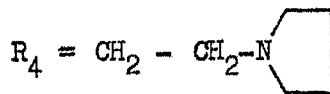
15

EJEMPLO 16

Maleato del éster pirrolidinoetílico del ácido 2-metil[5-(2-
isopropil)indanil]acético



20



Se lleva a reflujo durante 7 horas una solución de
11 g de la sal sódica del ácido 2-metil[5-(2-isopropil)inda-
nil]acético y 6,9 g de β-cloroetilpirrolidina en 100 ml de
xileno. Después de enfriar la mezcla de reacción, la fase
25 orgánica se lava con agua y se seca sobre carbonato sódico.

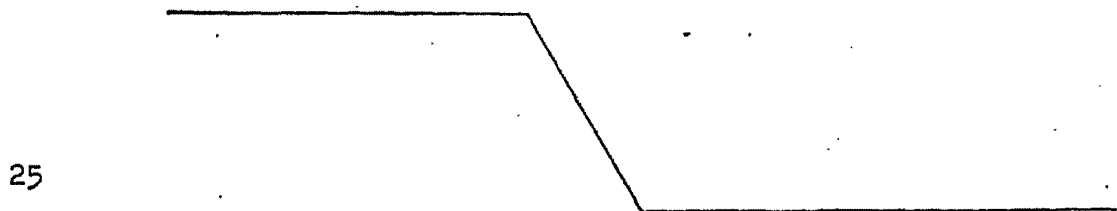
1 Después de evaporar el disolvente, se obtiene un residuo
de 14,3 g al que se agrega una solución de 5 g de ácido
maleico en acetona. Así se obtienen 17,4 g de maleato del
éster pirrolidinoetílico del ácido 2-metil-[5-(2-isopropil)
5 indanil]acético en forma de cristales blancos, p.f. 114-
116°C.

Las propiedades farmacológicas de los productos de
la invención son ilustradas por los ensayos dados a conti-
nuación.

10 Actividad anti-inflamatoria

Unos lotes de 12 ratas machos SPF, variedad OPA,
pesando 120-130 g, reciben por vía oral los productos a ensa-
yar 2,5 horas (1/2 dosis cada vez) antes de la inyección sub-
cutánea plantar de 0,05 ml de una solución de carragenina al
15 1 %. Se mide el volumen de la pata posterior que ha recibido
el agente flogógeno a intervalos regulares. La dosis eficaz
50 se calcula en la cima del fenómeno en los testigos.

Los resultados se encuentran en la Tabla I dada a
20 continuación, en la que se ha indicado como porcentaje la
disminución de la inflamación.



1

TABLA I

| mg/kg V.O. | Ej.3 | Ej.8 | Ej.10 | Ej.11 | Ej.12 | Ej.14 | Ej.16 |
|------------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 4 | - | - | - | - | - | 29 | 19 |
| 8 | - | 29 | - | 0 | - | - | - |
| 16 | - | 43 | - | 13 | 0 | 54 | 21 |
| 32 | 15 | 61 | 10 | 34 | 1 | - | - |
| 64 | 42 | 73 | 19 | 52 | 21 | 61 | 59 |
| 128 | 88 | 75 | 47 | 58 | 41 | 64 | 55 |
| 256 | - | - | 80 | 63 | 30 | 76 | - |
| DE ₅₀ mg/kg | | | | | | | |
| V.O. | 130 | 22 | 120 | 85 | > 256 | 22 | 65 |

10

15

DE₅₀ = dosis eficaz 50

V.O. = vía oral

Actividad antiálgica

Unos lotes de 6 ratones machos (SPF₁ variedad OF₁) pesando 19-20 g reciben los productos ensayados por vía oral.

20

Una hora después, se inyectan por vía intraperitoneal 0,3 ml a cada ratón de una solución al 0,02 % de fenilbenzoquinona y, desde el quinto al décimo minuto después de este último tratamiento, se cuenta el número de reacciones dolorosas (torsiones abdominales).

25

La Tabla II dada a continuación contiene el porcentaje de inhibición de estas reacciones.

1

TABLA II

| | <u>mg/kg</u> <u>V.O.</u> | <u>Ej.3</u> | <u>Ej.8</u> | <u>Ej.10</u> | <u>Ej.11</u> | <u>Ej.12</u> | <u>Ej.14</u> | <u>Ej.16</u> |
|----|-----------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 2 | - | - | - | 6 | - | - | - |
| | 4 | - | - | - | 25 | - | - | - |
| 5 | 8 | - | 17 | - | 42 | - | 7 | 6 |
| | 16 | 25 | 61 | 6 | 68 | 0 | 42 | 47 |
| | 32 | 28 | 96 | 33 | 90 | 40 | 69 | 79 |
| | 64 | 67 | - | 70 | - | 55 | 94 | 99 |
| 10 | 128 | 89 | - | 99 | - | 62 | 99 | - |
| | 256 | 94 | - | - | - | 81 | - | - |
| | DE ₅₀ | | | | | | | |
| | V.O. | 43 | 14 | 40 | 9 | 60 | 23 | 18 |

15 DE₅₀ = dosis eficaz 50
V.O. = vía oral.

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

20

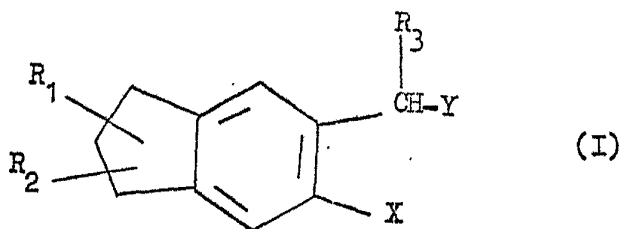
25

1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de indano de fórmula I.

5

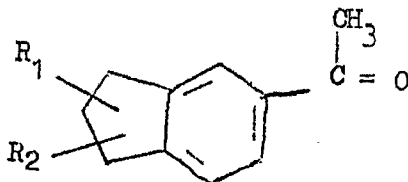


donde

X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
 10 R_1 y R_2 , iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un grupo alquilo inferior C_1-C_5 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , pudiendo ser por lo menos uno de los radicales R_1 y R_2 un átomo de hidrógeno;

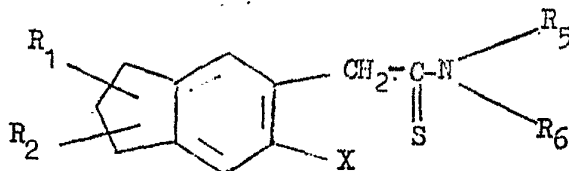
Y representa el radical $=COOH$ y $R_3 = H$, caracterizado porque se efectúa sobre una cetona de fórmula:

15



una reacción de Willgerodt por acción de una amina primaria
 20 o secundaria de fórmula NHR_5R_6 , para dar una tioamida de fórmula:

25



1 donde R_1 , R_2 , R_5 , R_6 y X tienen el significado dado anterior-
mente y posterior hidrólisis ácida para obtener el producto
deseado".

2. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
5 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE INDANO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veinticuatro pági-
nas mecanografiadas.

10

Madrid, 22 octubre 1.976
BERNARDO UNGRIA



15

20

25