



ESPAÑA

454.292

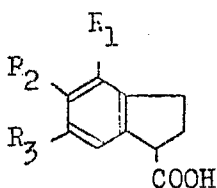
ES	11	NUMERO	A I
	21	454.292	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		16-12-1976	

P.- 64.694  
Case F-2277 A

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
152358/75	19-12-75	Japón
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN METODO DE PRODUCCION DE DERIVADOS DE INDAHO"		
71 SOLICITANTE (S)		
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón		
72 INVENTOR (ES)		
Shoji Kishimoto, Tetsuya Aono y Shunsaku Noguchi		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

1                   Esta invención se refiere a un nuevo método  
de producción de derivados de indano de fórmula gene-  
ral:



(I)

15                   en la que  $R_1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo aril-  
carbonilo que puede estar sustituido;  $R_2$  es un átomo de  
hidrógeno o un grupo cicloalcohilo;  $R_3$  es un átomo de  
hidrógeno o un átomo de halógeno.

20                   Los derivados de indano de fórmula general  
(I) poseen excelentes propiedades analgésicas, antiin-  
flamatorias y antipiréticas y tienen valor como, por  
ejemplo, analgésicos, agentes antiinflamatorios, anti-  
piréticos y otros agentes, en uso humano o animal. Para  
la producción de estos compuestos se conocen los proce-  
dimientos descritos en la Patente de Estados Unidos  
3.923.866 y la Patente de Estados Unidos 3.953.500, por  
ejemplo.

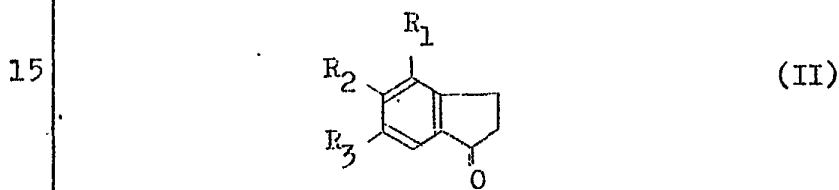
25                   Sin embargo, tales procedimientos conocidos  
no son totalmente satisfactorios en aspectos tales co-  
mo las etapas de producción, rendimiento, procedimien-  
to de purificación, etc.

30                   El objeto principal y esencial de la presente

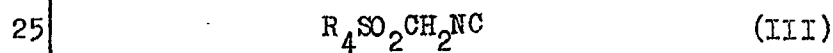
1 invención es proporcionar un nuevo método de producción  
de derivados de indano de la fórmula general (I), que  
tiene ventajas desde el punto de vista industrial.

5 Otro objeto de la presente invención es pro-  
porcionar un nuevo compuesto que es útil como compues-  
to intermedio para producir un compuesto 1-indenocarbo-  
xilico (I).

10 Por consiguiente, la presente invención se  
refiere a un método de producción de un derivado de in-  
dano de fórmula general (I), que comprende (I) hacer  
reaccionar un compuesto de fórmula general:

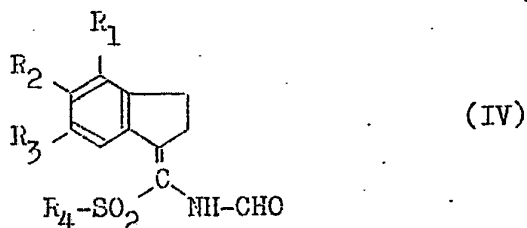


20 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados anterio-  
res, con un compuesto sulfonilmetilisonitrilo de fórmu-  
la general:



30 en la que  $R_4$  es un grupo arilo que puede estar susti-  
tuido, un grupo aralcohilo que puede estar sustituido  
o un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 4 átomos de car-  
bono, en presencia de una base, para producir un com-

1 puesto metilidenindano de fórmula general:



10 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados anteriores, y (2) hidrolizar después el compuesto metilidenindano una vez recuperado.

15 Con referencia a las fórmulas generales anteriores, el resto de arilo de dicho grupo arilcarbonilo  $R_1$  puede ser, por ejemplo, fenilo o naftilo. Este grupo arilo per se puede estar también sustituido, incluyendo los sustituyentes grupos alcoholo inferiores de

20 cadena recta o de cadena ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, etc.), grupos alcoxi inferiores que tienen de 1 a 4 átomos de

25 carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, etc.), hidroxilo, halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, etc.) amino, grupos mono- o di-alcoholo inferior-amino cuyos

30 restos de alcoholo son alcoholos que tienen de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-dipropilamino, metilamino, etilamino,

1 propilamino, etc.), y grupos acilamino cuyos restos aci-  
lo tienen 2 a 3 átomos de carbono (por ejemplo acetila-  
mino, propionilamino, etc.). Uno o más de tales sustitu-  
yentes, que pueden ser grupos iguales o diferentes, pue-  
5 den encontrarse en posiciones opcionales sobre el grupo  
arilo. En las fórmulas generales, el grupo cicloalcohilo  
 $R_2$  es uno que contiene de 5 a 7 átomos de carbono (por  
ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc).  
Como ejemplos de dicho átomo de halógeno representado  
10 por  $R_3$ , pueden mencionarse cloro, bromo, flúor y yodo.  
Como ejemplos de grupo arilo representado por  $R_4$ , pue-  
den citarse fenilo y naftilo. El grupo aralcohilo repre-  
sentado por  $R_4$  puede ser por ejemplo, bencilo, fenetilo  
o semejante. Los grupos arilo y aralcohilo pueden tener  
15 sustituyentes en posiciones opcionales en los respecti-  
vos anillos aromáticos, estando puestos de ejemplo di-  
chos sustituyentes por grupos alcohilo de 1 a 4 átomos  
de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo,  
etc.) halógenos (por ejemplo, cloro, bromo, flúor y yo-  
do) y grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono (por e-  
20 jemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etc.). El gru-  
po alcohilo, designado alternativamente también por  $R_4$ ,  
es preferiblemente, un grupo alcohilo que contiene de  
1 a 4 átomos de carbono, puesto de ejemplo por metilo,  
25 etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-bu-  
tilo, t-butilo, etc.

En el método según la presente invención, se  
hace reaccionar primeramente un compuesto de fórmula ge-  
neral (II), con un compuesto sulfonilmetilisonitrilo  
30 (III) en presencia de una base. Como base puede ponerse

1 de ejemplo un alcóxido metálico (por ejemplo, un alcóxi-  
do de metal alcalino preparado a partir de alcoholes  
inferiores tales como metanol, etanol, t-butanol, etc.  
5 y metales alcalinos tales como sodio, potasio y seme-  
jantes), un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hi-  
druro de sodio, hidruro de litio, etc.) etc. Cuando se  
usa un alcóxido metálico, es normalmente más convenien-  
te usarle en forma de solución en el alcohol correspon-  
diente.

10 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente  
en un disolvente, que puede ser por ejemplo un éter (por  
ejemplo dimetoxietano, dietoxietano, tetrahidrofurano,  
dioxano o semejante), nitrilo (por ejemplo acetoni-  
trilo, propionitrilo o semejante), un haluro de alcoholo  
15 (por ejemplo cloruro de metileno, cloruro de etileno,  
bromuro de metileno o semejante) etc.

Esta reacción se lleva a cabo habitualmente  
a una temperatura comprendida entre  $-70^{\circ}\text{C}$  y  $10^{\circ}\text{C}$ , prefe-  
riblemente a una temperatura inferior a  $0^{\circ}\text{C}$  pero supe-  
rior a  $-50^{\circ}\text{C}$  y más preferiblemente a una temperatura  
20 comprendida entre  $-20^{\circ}$  y  $0^{\circ}\text{C}$ , aun cuando la temperatu-  
ra más preferible varía con el tipo de disolvente y de  
base empleados y otras condiciones. La base antes cita-  
da se usa preferiblemente en una proporción de 1 a 1,5  
25 moles por mol de compuesto (II), mientras que dicho com-  
puesto sulfonilmetilisonitrilo (III) se emplea preferi-  
blemente en una proporción equimolar con relación a la  
base. El compuesto resultante (IV) puede separarse con  
facilidad y purificarse mediante procedimientos de se-  
paración convencionales tales como extracción, recris-

1 talización, etc. Aún cuando el compuesto (IV) se obtiene normalmente en forma de una mezcla de dos estereoisó-

5 Sin embargo, para el fin de obtener un compuesto (I), el compuesto (IV) no necesita imprescindiblemente ser purificado sino que el producto crudo una vez recuperado puede ser sometido directamente a la reacción siguiente. Por ejemplo, el residuo que se obtiene mediante la concentración de la mezcla de reacción puede ser  
10 empleado en la reacción siguiente.

Después, el compuesto de fórmula general (IV) se hidroliza. El catalizador para la hidrólisis puede ser cualquiera, un catalizador ácido o un catalizador  
15 básico. Como ejemplos de los catalizadores ácidos pueden mencionarse ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc., mientras que dicho catalizador básico puede seleccionarse, por ejemplo, entre hidróxidos de metal  
20 alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc. Aún cuando el agua sola puede demostrar que es un disolvente útil, el tiempo de reacción puede ser considerablemente reducido mediante el uso concurrente de uno o más éteres miscibles con agua (por ejemplo dioxano, tetrahydrofurano, dimetoxietano, dietoxietano,  
25 etc.), alcoholes miscibles con agua (por ejemplo, metanol, etanol, t-butanol, etc.) y ácidos orgánicos miscibles con agua (por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, etc.). Es particularmente ventajoso, con fines  
30 comerciales, emplear dioxano cuando el catalizador es

1 un ácido mineral, o etanol cuando se usa un hidróxido  
de un metal alcalino como catalizador. Aun cuando la  
temperatura de reacción varía con los diferentes cata-  
lizadores que pueden ser empleados, la reacción se lle-  
5 va a cabo generalmente a una temperatura comprendida en-  
tre 0°C y el punto de ebullición del disolvente usado.  
Es especialmente ventajoso, en operaciones comerciales,  
llevar a cabo la reacción a reflujo del disolvente em-  
pleado..

10 El compuesto considerado (I) obtenido de este  
modo puede ser separado y purificado fácilmente median-  
te procedimientos de separación convencionales tales  
como extracción y recristalización.

15 Como procedimiento comercial de producción,  
el método según la presente invención tiene cierto nú-  
mero de características ventajosas, tales como el re-  
ducido número de etapas de producción requeridas, rendi-  
mientos de producto mejorados y procedimientos de reac-  
ción grandemente facilitados.

20 Además, el aislamiento y purificación del com-  
puesto intermedio (IV) y del compuesto (I), producto fi-  
nal, se facilitan considerablemente. Por ejemplo, pueden  
omitirse ahora la cromatografía de columna y otros pro-  
cedimientos complicados.

25 Los ejemplos siguientes son ilustrativos, a-  
demás, de la presente invención, debiendo entenderse,  
como es lógico, que la invención no se limita en modo  
alguno a tales realizaciones específicas. En los ejem-  
plos siguientes, gramo(s) y mililitro(s) se abrevian  
30 sencillamente como "g" y "ml", respectivamente.

Ejemplo 1

A 300 ml de dimetoxietano se añadieron 23,6 g de 4-benzoil-1-indanona junto con 22,0 g de tosilmetilisonitrilo.

La mezcla se enfrió a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se agitó. A esta solución se añadió gota a gota una solución de 22 g de metóxido de sodio en metanol al 28%, diluido con 100 ml de dimetoxietano a lo largo de un periodo de 1 hora. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora y, luego, se añadió gota a gota una solución de 7 g de ácido acético en 50 ml de dimetoxietano. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se añadió agua. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente luego se separó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 350 ml de benceno y, después de incubación, se dejó enfriar la mezcla. Los cristales resultantes fueron recogidos por filtración. Mediante el procedimiento anterior se obtuvieron 33,4 g (77,5%) de 4-benzoil-1-  
-[(N-formilamino)tosilmetiliden] indano. Por recristalización en etanol se obtuvieron cristales que fundían a  $230-232^{\circ}\text{C}$ .

Análisis elemental para  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{NS}$

Calculado : C, 69,58; H, 4,91; N, 3,25.

Encontrado: C, 69,42; H, 4,92; N, 3,24.

Ejemplo 2

1 A 300 ml de dimetoxietano se añadieron 25,5 g  
de 4-(4-metilbenzoil)-1-indanona junto con 22,4 g de  
tosilmetilisonitrilo. La mezcla se enfrió a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se  
5 agitó. A esta solución se añadió gota a gota una solu-  
ción de 22,4 g de metóxido de sodio en metanol al 28%,  
diluida con 100 ml de dimetoxietano, a lo largo de un  
periodo de 1 hora. Después de la adición gota a gota,  
10 la mezcla se agitó a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. y, des-  
pués, se añadió gota a gota una solución de 7,2 g de á-  
cido acético en 10 ml de dimetoxietano. La mezcla de  
reacción se concentró a presión reducida y al residuo  
se añadió agua. La mezcla se extrajo con cloroformo.  
El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de  
15 magnesio. El disolvente se separó por destilación a pre-  
sión reducida. Al residuo se añadieron 500 ml de bence-  
no y, después de incubación, se dejó enfriar la mezcla.  
Los cristales resultantes se recogieron después por fil-  
tración. Mediante el procedimiento anterior se obtuvie-  
ron 33,8 g (74,4%) de 1-[ (N-formilamino)tosilmetiliden]-  
20 4-(4-metilbenzoil)indano. La recristalización en etanol  
proporcionó cristales que fundían a  $200-204^{\circ}\text{C}$ .

Análisis elemental para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{NS}$

Calculado : C, 70,10; H, 5,20; N, 3,14.

Encontrado: C, 70,15; H, 5,09; N, 3,14.

### Ejemplo 3

30 A 30 ml de dimetoxietano se añadieron 2,5 g  
de 4-(4-metilbenzoil)-1-indanona junto con 2,2 g de to-  
silmetilisonitrilo. La mezcla se enfrió a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se

1 agitó. A esta solución se añadió gota a gota una solu-  
ción de etóxido de sodio (preparada a partir de 250 mg  
de sodio metálico y 3 ml de etanol anhidro) diluida con  
5 10 ml de dimetoxietano a lo largo de un periodo de 30  
minutos. Después de la adición gota a gota, la mezcla  
se agitó a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora y después, se añadió  
gota a gota una solución de 0,7 g de ácido acético en  
5 ml de dimetoxietano. La mezcla de reacción se concen-  
10 tró a presión reducida y al residuo se añadió agua. La  
mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó  
con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disol-  
vente se separó por destilación a presión reducida. Al  
residuo se añadieron 50 ml de benceno y después de in-  
15 cubación, se dejó enfriar la mezcla. Los cristales re-  
sultantes se recogieron por filtración. Mediante el  
procedimiento anterior se obtuvieron 3,37 g (75,7%) de  
1- $[(\text{N-formilamino})\text{tosilmetiliden}]$ -4-(4-metilbenzoil)  
indano. En los datos espectrales se encontró que este  
producto era idéntico a los cristales obtenidos en el  
20 Ejemplo 2.

#### Ejemplo 4

25 A 15 ml de tetrahidrofureno anhidro se aña-  
dieron 1,25 g de 4-(4-metilbenzoil)-1-indanona junto  
con 1,1 g de tosilmetilisonitrilo. La mezcla se enfrió  
a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se agitó. A esta solución se añadió gota a  
gota una solución de 1,1 g de metóxido de sodio en me-  
30 tanol al 28% diluida con 5 ml de tetrahidrofureno anhi-  
dro, a lo largo de un periodo de 20 minutos. Después

1 de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a  $-10^{\circ}\text{C}$   
durante 1 hora y, después, se añadió gota a gota una  
solución de 0,35 g de ácido acético en 5 ml de tetrahi-  
drofurano. La mezcla de reacción se concentró a presión  
5 reducida y al residuo se añadió agua. La mezcla se ex-  
trajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua y  
se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se se-  
paró después por destilación a presión reducida. Al re-  
siduo se añadieron 25 ml de benceno y, después de incu-  
10 bación, se dejó enfriar la mezcla. Los cristales resul-  
tantes se recogieron por filtración. Mediante el proce-  
dimiento anterior se obtuvieron 1,4 g (64%) de 1-[ (N-  
formilamino)tosilmetiliden] -4-(4-metilbenzoil)-indano.  
Se encontró que este producto, en sus datos espectra-  
15 les, era idéntico a los cristales obtenidos en el Ejem-  
plo 2.

#### Ejemplo 5

20 A 20 ml de dimetoxietano se añadieron 1,8 g  
de 4-(4-clorobenzoil)-1-indanona junto con 1,5 g de to-  
silmetilisonitrilo. La mezcla se enfrió a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se a-  
gitó. A esta solución se añadió gota a gota una solución  
de 1,5 g de metóxido de sodio en metanol al 28% dilui-  
25 da con 5 ml de dimetoxietano a lo largo de un periodo  
de 15 minutos.

Después de la adición gota a gota, la mezcla  
se agitó a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora y, después, se añadió  
gota a gota una solución de 0,5 g de ácido acético en  
30 5 ml de dimetoxietano. La mezcla de reacción se concen-

1 tró a presión reducida y al residuo se añadió agua. La  
mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó  
con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disol-  
5 viente se separó por destilación a presión reducida. Al  
residuo se añadieron 20 ml de benceno y, después de in-  
cubación, se dejó enfriar la mezcla. Los cristales re-  
sultantes fueron recogidos por filtración.

Mediante los procedimientos anteriores se ob-  
tuvieron 2,45 g (79,0%) de 4-(4-clorobenzoil)-1-[ (N-for-  
10 milamino)tosilmetiliden] -indano. La recristalización  
en etanol proporcionó cristales que fundían a 185-188°C.

Análisis elemental para  $C_{25}H_{20}O_4NSCl$

Calculado : C, 64,44; H, 4,33; N, 3,01; Cl, 7,61

Encontrado: C, 64,58; H, 4,39; N, 2,99; Cl, 7,55.

#### Ejemplo 6

A 15 ml de dimetoxietano se añadieron 1,25 g  
de 6-cloro-5-ciclohexil-1-indanona junto con 1,1 g de  
20 tosilmetilisonitrilo. La mezcla se enfrió a -10°C y se  
agitó. A esta solución se añadió gota a gota una solu-  
ción de 1,1 g de metóxido de sodio en metanol al 28%  
diluida con 5 ml de dimetoxietano a lo largo de un pe-  
riodo de 15 minutos. Una vez completada la adición go-  
25 ta a gota, se agitó la mezcla a -10°C durante 1 hora y,  
después, se añadió gota a gota una solución de 0,35 g  
de ácido acético en 5 ml de dimetoxietano. La mezcla  
de reacción se concentró a presión reducida y se aña-  
dió agua al residuo. La mezcla se extrajo con clorofor-  
30 mo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato

1 to de magnesio. El disolvente se separó por destilación  
a presión reducida. El residuo se disolvió en 100 ml de  
éter calentando y filtrando. Se dejó enfriar el filtra-  
do y los cristales resultantes se recogieron por filtra-  
5 ción. Mediante el procedimiento anterior se obtuvieron  
1,3 g (71%) de 6-cloro-5-ciclohexil-1-[(N-formilamino)  
tosilmetiliden]indeno; punto de fusión: 195-199°C.

Análisis elemental para  $C_{24}H_{26}O_3NSCl$

Calculado : C, 64,92; H, 5,90; N, 3,16

10 Encontrado: C, 64,94; H, 6,07; N, 3,15.

Mediante un procedimiento similar al anterior-  
mente descrito, se sintetizaron los compuestos siguien-  
tes. 5-Ciclohexil-1-[(N-formilamino)tosilmetiliden]in-  
dano; punto de fusión: 135-138°C.

15 Análisis elemental para  $C_{24}H_{27}O_3NS$

Calculado : C, 70,38; H, 6,65; N, 3,42

Encontrado: C, 70,05; H, 6,94; N, 3,39

#### Ejemplo 7

20

A 40 ml de acetonitrilo se añadieron 2,36 g  
de 4-benzoil-1-indanona junto con 2,3 g de tosilmetili-  
sonitrilo. La mezcla se enfrió a -15°C y se agitó. A  
esta solución se añadió gota a gota una solución de  
25 2,2 g de metóxido de sodio en metanol al 28% a lo lar-  
go de un periodo de 8 minutos. Después de la adición  
gota a gota, la mezcla se agitó a una temperatura com-  
prendida entre -12° y -10°C durante 2 horas. Después  
se añadió a la mezcla 0,7 g de ácido acético, y se des-  
30 tiló el disolvente a presión reducida. Al residuo se

añadió agua. La mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadieron 15 ml de benceno y, después de incubación, se dejó enfriar la mezcla. Los cristales resultantes se recogieron después por filtración.

Mediante el procedimiento anterior se obtuvieron 2,4 g (56%) de 4-benzoil-1-[(N-formilamino)tosilmetiliden]indano. Se encontró que este producto, en sus datos espectrales, era idéntico a los cristales obtenidos en el Ejemplo 1.

#### Ejemplo 8

A 32,4 g de 1-[(N-formilamino)tosilmetiliden]-4-(4-metilbenzoil)indano se añadieron 350 ml de dioxano junto con 350 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se añadió agua. La mezcla se extrajo con éter. El extracto se lavó con agua y se extrajo dos veces con porciones de 200 ml de una solución acuosa al 5% de carbonato de potasio. Los extractos se reunieron y se lavaron con éter.

El extracto se acidificó con ácido clorhídrico y el precipitado obtenido se extrajo con benceno. La capa bencénica se lavó con agua y cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, después de

añadir carbón activo, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó en una mezcla de 50 ml de benceno y 150 ml de ciclohexano.

Mediante el procedimiento anterior se obtuvieron 15,6 g (76,5%) de ácido 4-(4-metilbenzoil)-1-indanocarboxílico. Por recrystalización en etanol acuoso de 40% se obtuvieron cristales que fundían a 133-135°C.

Análisis elemental para  $C_{18}H_{16}O_3$

Calculado: C, 77,12; H, 5,75

Encontrado: C, 77,18; H, 5,41

Similarmente, se sintetizaron los compuestos siguientes.

Acido 4-benzoil-1-indanocarboxílico

Punto de fusión: 101,5 - 103°C ; rendimiento 75%.

Acido 4-(4-clorobenzoil)-1-indanocarboxílico

Punto de fusión: 137,5 - 139,5°C; rendimiento 78%.

Acido 6-cloro-5-ciclohexil-1-indanocarboxílico

Punto de fusión: 151-152°C; rendimiento 76%.

#### Ejemplo 9

A 2,4 g de 4-benzoil-1-[(N-formilamino)tosilmetiliden]indano se añadieron 15 ml de ácido acético junto con 15 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y al residuo se añadió agua. La mezcla se extrajo con benceno. El extracto se lavó con agua y después se extrajo

1 tres veces con porciones de 15 ml de una solución acuosa al 5% de carbonato de potasio. Los extractos se reunieron y se decoloraron con carbón activo. El extracto se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo tres  
5 veces con benceno. La capa bencénica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se recrystalizó en una mezcla de 2,5 ml de benceno y 7,5 ml de ciclohexano. Mediante el procedimiento anterior se obtuvieron 1,1 g (74%) de ácido 4-benzoil-1-indanocarboxílico en forma de cristales que fundían a  
10 101-103°C.

#### Ejemplo 10

15 A 60 ml de dimetoxietano se añadieron 5,0 g de 4-(4-metilbenzoil)-1-indanona junto con 4,4 g de tolimetilisonitrilo. La mezcla se enfrió a -10°C y se agitó. A esta solución se añadió gota a gota una solución de 4,4 g de metóxido de sodio en metanol al 28%,  
20 diluida con 20 ml de dimetoxietano, a lo largo de un periodo de 30 minutos. Después de la adición gota a gota, se agitó la mezcla a -10°C durante 1 hora. El disolvente se destiló a presión reducida y se añadieron  
25 al residuo 100 ml de dioxano y 100 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua. La mezcla se extrajo con benceno. El extracto se lavó con agua y se  
30 extrajo después con solución acuosa al 5% de carbonato

1 de potasio. El extracto se lavó con benceno y se acidificó con ácido clorhídrico y el precipitado obtenido se extrajo con benceno. La capa bencénica se lavó con agua y solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y, después de añadir carbón activo, se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se recristalizó en etanol acuoso de 40%. Mediante el procedimiento anterior se obtuvieron 2,82 g (50%) de ácido 4-(4-metilbenzoil)-1-indanocarboxílico. Se encontró que este producto, en sus datos espectrales, era idéntico a los cristales obtenidos en el Ejemplo 8.

5  
10 Mediante un procedimiento semejante al anterior se obtuvieron 1,2 g (50%) de ácido 5-ciclohexil-1-indanocarboxílico a partir de 2,1 g de 5-ciclohexil-1-indanona y 2,2 g de tosilmetilisonitrilo. Punto de fusión: 140-144°C.

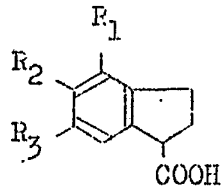
15  
20 - REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25  
30 1ª.- Un método de producción de derivados de indano de fórmula general:

1

5

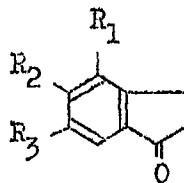


10

15

en la que  $R_1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo aril-carbonilo que puede estar sustituido;  $R_2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo cicloalcohilo que tiene de 5 a 7 átomos de carbono;  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, que comprende (1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

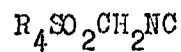
20



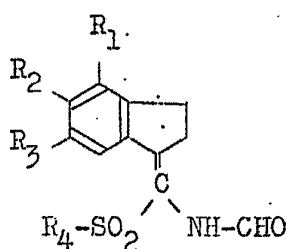
25

en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados anteriores, con un compuesto sulfonilmetilisonitrilo de fórmula general:

30



1 en la que  $R_4$  es un grupo arilo que puede estar sustitui-  
do, un grupo aralcohilo que puede estar sustituido o un  
grupo alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en  
presencia de una base, para producir un compuesto metili-  
denindano de fórmula general:



15 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados ante-  
riores, y (2) hidrolizar después el compuesto metili-  
denindano una vez recuperado.

20 2ª.- Un método según la reivindicación 1ª,  
en el que la reacción de la etapa (1) se lleva a cabo  
a una temperatura comprendida entre 10 y  $-70^{\circ}\text{C}$ .

3ª.- Un método según la reivindicación 1ª,  
en el que la base usada en la etapa (1) es un hidróxi-  
do de metal alcalino.

25 4ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en  
el que la reacción de la etapa (1) se lleva a cabo en  
presencia de un disolvente orgánico.

30 5ª.- Un método según la reivindicación 4ª,  
en el que el disolvente orgánico es un éter, un nitrilo  
o un haluro de alcohilo.

1                    6ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en  
el que la reacción de la etapa (2) se lleva a cabo en  
presencia de un ácido o una base.

5                    7ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en  
el que la reacción de la etapa (2) se lleva a cabo a  
una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de e-  
bullición del disolvente empleado.

8ª.- UN METODO DE PRODUCCION DE DERIVADOS DE  
INDANO.

10                   Tal y como se ha descrito en la Memoria que  
antecede y con los fines que se han especificado.


Esta Memoria consta de veintiuna hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

15                   Madrid, 04.ENE.1977

P.A.

20

Fernando de Elizaburu  
Por Poderes



25

30