

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 DIC. 1978

ES

11

21

22

NUMERO 465056

10

A2

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

FECHA DE PRESENTACION

14.12.77

CERTIFICADO DE ADICION

80 PRIORIDADES:	81 NUMERO	82 FECHA	83 PAIS
	76/37.574	14.12.76	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	61 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	CO7C;A61K	454.901

54 TITULO DE LA INVENCIÓN

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 454.901", presentada el 8 de Enero de 1.977, por: "Un procedimiento de preparación de ácidos carboxílicos derivados del indano"

71 SOLICITANTE (S)

LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE
(SERIE:2.280)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

115, avenue Lacassagne, 69003 LYON, Francia

72 INVENTOR (ES)

Michel Bayssat, Francis Sautel, Jean-Claude Depin y Annie Betbeder-Matibet

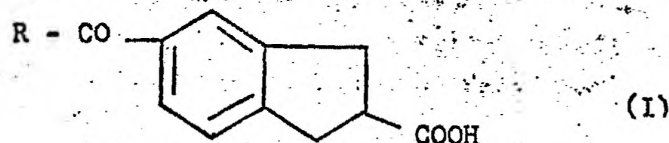
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.582)

1 El presente perfeccionamiento se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de indano.

La patente principal describe la preparación de compuestos representados por la fórmula general:



en la que R es un grupo arilo o heteroarilo.

15 El perfeccionamiento se refiere a la preparación de compuestos en forma de ácidos o ésteres representados por la misma fórmula general, donde R es un radical fenilo -- sustituido con al menos un sustituyente elegido entre los halógenos y los radicales acetamido, dialcoholamino, alcoholisulfonilo, dialcoholaminosulfonilo y sulfamido; un radical tienilo sustituido con al menos un sustituyente --
20 elegido entre los halógenos y un radical alcohol inferior; o un radical furilo sustituido con un radical alcohol inferior.

25 En particular, cuando R es un radical fenilo está sustituido con al menos un sustituyente elegido entre cloro y los radicales acetamido, dimetilamino, metilsulfonilo, di-

1 metilsulfonilo y sulfamido. Cuando R es un radical tieni
lo sustituido, está sustituido con al menos un sustituyen
te elegido entre cloro y el radical metilo. Cuando R es
un radical furilo, está sustituido con un radical metilo.

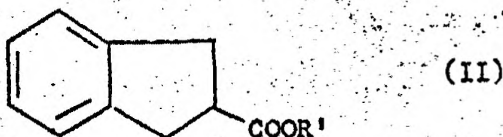
5 Los nuevos ácidos son, sobre todo, los ácidos p-(di-
metilamino)-benzoil-5-indano-2-carboxílico, p-(metilsulfo
nil)-benzoil-5-indano-2-carboxílico, (para-sulfamidoben-
zoil)-3-indano-2-carboxílico, (para-dimetilaminosulfonil)-
-benzoil-5-indano-2-carboxílico, (acetamido-4'-cloro-3')-
10 -benzoil-5-indano-2-carboxílico, [(metil-3'-tenoil)-2']-
-5-indano-2-carboxílico, [(dicloro-4,5'-tenoil)-2']-5-in-
dano-2-carboxílico, [(metil-5'-furoil)-2']-5-indano-2-car-
boxílico.

15 El presente perfeccionamiento tiene también por obje-
to la preparación de los aminoésteres, tales como los és-
teres de dialcoholo inferior monoalcoholo inferior. Estos
aminoésteres son derivados de los ácidos carboxílicos re-
presentados por la fórmula general I, donde R es un radi-
cal tienilo o furilo. Los aminoésteres son sobre todo el
20 (tenoil-2')-5-indano-2-carboxilato de N,N-dietilamino-2'-
-etilo y (furoil-2')-5-indano-2-carboxilato de N,N-dieti-
lamino-2-etilo.

25 El presente perfeccionamiento tiene por objeto la --
preparación de amidas tales como las amidas de alcoholo -
inferior aminoalcoholo inferior, derivadas de los ácidos

1 carboxílicos, representadas por la fórmula general I donde
 R es un radical fenilo, eventualmente sustituido con dos -
 halógenos, o un radical tienilo. Las carboxamidas son, so
 bre todo, las dietilaminoetilcarboxamidas, tales como las
 5 benzoil-5-N-(N',N'-dietilamino-2'-etil)-indano-2-carboxami
 da, (tenoil-2')-5-N-(N',N'-dietilamino-2'-etil)-indano-2-
 -carboxamida y (dicloro-2',5'-benzoil)-5-N-(N',N'-dieta-
 l-amino-2'-etil)-indano-2-carboxamida.

10 Se puede acceder a los nuevos derivados del perfeccio
 namiento por hidrólisis alcalina de un éster de fórmula --
 (II), donde R' es de preferencia un grupo alcohol infe---
 rior:



20 Se hace reaccionar con este último, según las condiciones
 de la reacción de Friedel y Crafts, un haluro de aroflo de
 fórmula (III):

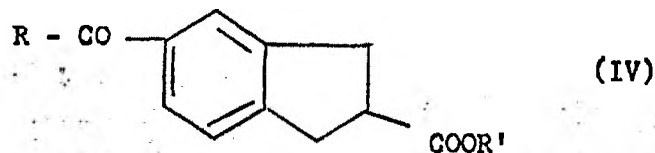


25 en la que R tiene el significado antes citado, y X repre---

1 senta un halógeno.

La reacción se puede efectuar con o sin disolvente, pero de preferencia con un disolvente conveniente, como -
el cloruro de metileno, sulfuro de carbono, etc, a tempe-
5 raturas comprendidas desde 0°C a la temperatura de ebulli-
ción del disolvente, de preferencia a la temperatura de -
reflujo del disolvente. Entre los ácidos de Lewis utili-
zables se prefiere el cloruro de aluminio. Los diferen-
tes reactivos pueden estar presentes en cantidades este-
10 quiométricas, o en exceso, de preferencia en exceso en lo
que se refiere al haluro de aroílo y cloruro de aluminio,
pudiendo llegar este exceso hasta el 400%.

En lo que se refiere a los compuestos en los que R es
un grupo fenilo sustituido con un radical sulfamido o dime-
15 tilsulfamido, se parte de un éster de fórmula (IV):



20

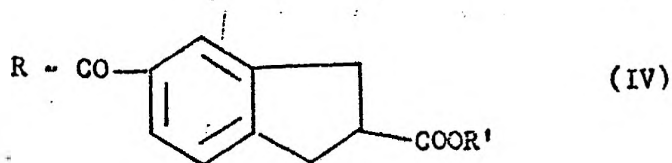
en la que R' es un grupo alcoholo inferior y R un grupo --
fenilo sustituido con un radical amino.

25

El compuesto (IV), donde R y R' tienen los significa-
dos antes citados, se somete a diazotación según técnicas

30117

1 conocidas por sí mismas, y luego la sal de arildiazonio -
 obtenida se trata con una solución de anhídrido sulfuroso
 en ácido acético, en presencia de una sal de cobre, de --
 5 preferencia cloruro cúprico, de manera que se obtenga un
 compuesto de fórmula (IV):



15 en la que R' tiene el mismo significado que antes, y R es
 un radical fenilo convenientemente sustituido con un radi-
 cal clorosulfonilo.

20 Tratando este último con amoniaco gaseoso, o en solu-
 ción en agua o en un alcohol inferior, se obtiene el com-
 puesto de fórmula (IV) donde R es un radical fenilo susti-
 tuído con un radical sulfamido. Si se reemplaza el amonia-
 co por dimetilamina, se obtiene un compuesto de fórmula -
 (IV) donde R es un radical fenilo sustituido con un radi-
 cal dimetilsulfamido.

25 En lo que se refiere a los compuestos en los que R es
 un radical fenilo sustituido con un radical dimetilamino,
 se trata un compuesto de fórmula (IV), donde R' es un gru-

1 po alcoholo inferior y R un radical fenilo sustituido con
un radical amino, con formaldehido en su forma monómera,
puro o en solución en agua, en presencia de hidrógeno y -
de un catalizador de hidrogenación, de preferencia paladio
5 sobre carbono, y a una temperatura apropiada.

Así se obtienen los compuestos de fórmula (IV) para
los que R es un grupo fenilo sustituido con un radical di
metilamino, teniendo R' el significado antes citado.

10 Por último, cuando R es un radical sustituido con al
menos un halógeno, se obtienen estos compuestos tratando
un compuesto de fórmula (IV), donde R es un radical feni-
lo, tienilo o furilo monosustituido, y R' tiene el signi-
ficado antes citado, con una solución del halógeno en áci-
do acético, pudiendo esta solución estar saturada o no, y
15 teniendo lugar la reacción a temperaturas comprendidas --
desde la temperatura ambiente a la de reflujo.

La actividad farmacológica antiinflamatoria, analgésica y antiagregante de plaquetas, de los compuestos según la invención, ha sido demostrada en animales.

20 A. Los productos son, en general, poco tóxicos. La DL 50 se determina en ratones.

B. La actividad analgésica se ha determinado en ratones por el método de KOSTER y col. (Fed.Proc. 1959, 18, - 412). Se busca la dosis activa 50 del producto que administrado PO disminuye en 50% las contracciones dolorosas
25

1 provocadas por inyección intraperitoneal de una solución de ácido acético.

5 G. La actividad antiinflamatoria se ha mostrado por el ensayo del edema por carragenina, según WINTER y col. (Proc. Exp. Biol. Med. 111, 544-47). Se busca la protección que confiere el tratamiento con el producto, administrado PO a ratas, respecto a un edema desencadenado por inyección, bajo la bóveda plantar, de una suspensión de carragenina. La dosis activa DA 30 es la que inhibe el 30% del edema.

10 D. La actividad protectora respecto a la inflamación precoz se ha determinado en cobayas albinos, según el método de WINDER y col. (Arch. Inv. Pharmacodyn. 1958, 116, 261). Se busca la DA 50 del producto que, administrada PO al animal, disminuye en el 50% el eritema producto de la exposición a radiación ultravioleta de la superficie dorsal depilada del cobaya.

15 E. La eficacia antiagregante de plaquetas se determina "in vitro", por agregación provocada con colágeno, según el método de BORN.

20 Los resultados se presentan en la tabla siguiente. Las dosis activas se expresan en mg/kg, con excepción de la agregación de plaquetas, donde se trata de la concentración mínima activa en γ /ml.

25

30117

		Acido Carra-		U.V.	Agrega--	
		acético	genina		ción con	
		DL 50	DA 50	DA 30	DA 50	
					colágeno	
1	Acido [(metil-3'-te- noil)-2']-5-indano- -2-carboxílico	1200	37	26	25	10
5	Acido [(metil-5'-fu- roil)-2']-5-indano-2- -carboxílico	2400	8	10	16	1
10	Acido (para-dimetila minobenzoil)-5-inda- no-2-carboxílico	960	3	14	20	0,5
15	Acido (para-metilsul- fonilbenzoil)-5-inda- no-2-carboxílico	2800	35	40	10	1
	Acido (para-sulfamido benzoil)-5-indano-2- -carboxílico	>3200	25	43	90	5
20	Acido (para-dimetilami- nosulfonilbenzoil)-5- -indano-2-carboxílico	2600	80	160	>300	10
25	[(acetamido-4'-cloro- -3')-benzoil]-5-inda- no-2-carboxilato de etilo	3200	35	60	80	5

	DL 50	Acido acético DA 50	Carra- genina DA 30	U.V. DA 50	Agrega- ción con colágeno		
1		Acido [(dicloro-4', 5'-tenoil)-2]-5-in- dano-2-carboxílico	180	30	42	90	7,5
5		(Tenoil-2')-5-indano- -2-carboxilato de N, N-dietilamino-2-etilo, clorhidrato	2160	4	8	10	0,25
10		(Furoil-2')-5-indano- -2-carboxilato de N, N-dietilamino-2-eti- lo, clorhidrato	1200	8	18	20	1
15		Benzoil-5-N-(N',N'- -dietilamino-2'-etil)- -indano-2-carboxamida, oxalato	1100	30	9	25	2,5
20		(Tenoil-2')-5-N-(N', N'-dietilamino-2'- -etil)-indano-2-carbo- xamida, oxalato	660	2,5	8	10	0,25
25		(Dicloro-2',5'-benzoil)- -5-N-(N',N'-dietilamino- -2'-etil)-indano-2-carbo xamida, oxalato	720	15	25	50	2,5
29117		(Dimetilamino-4'-benzoil)- -5-indano-2-carboxilato de metilo	1450	2,5	12	24	0,25

1 Las composiciones terapéuticas que tienen como princi-
pio activo al menos un compuesto según el perfeccionamien-
to, y un soporte o diluyente farmacéutico sólido o líquido,
5 pueden estar en forma de comprimidos, soluciones inyecta-
bles, supositorios y análogos.

Ejemplo de formulación

	Principio activo	200 mg
	<u>Excipientes</u>	
	Lactosa	30 mg
10	Almidón de trigo	29 mg
	Talco	10 mg
	Gelatina	5 mg
	Acido algínico	20 mg
	Fécula	5 mg
15	Estearato de magnesio	1 mg
	Para un comprimido de	<u>300 mg</u>

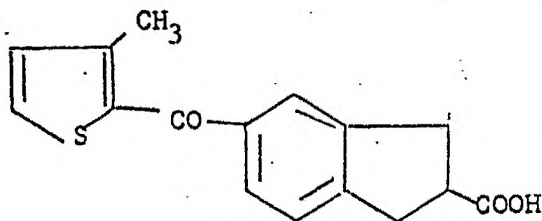
20 Las composiciones terapéuticas que contienen como --
principio activo un derivado de indano según el perfeccio-
namiento, son eficaces como antiinflamatorios, antiálgicos
y antiagregantes de plaquetas, a dosis comprendidas entre
50 y 500 mg por dosis unitaria. La posología puede ser re-
gulada para obtener la respuesta terapéutica óptima.

25 A continuación se dan ejemplos de la preparación de -
los compuestos, que ilustran el perfeccionamiento a título

1 no limitativo.

Ejemplo nº 1 Acido [(metil-3'-tenoil)-2]-5-indano-2-carboxílico

5



$C_{16}H_{14}O_3S$

P.M. = 286,33

10

a) [(Metil-3'-tenoil)-2]-5-indano-2-carboxilato de metilo:

$C_{17}H_{16}O_3S$

15

En un reactor de 250 ml provisto de agitación, refrigerante con protección de cloruro cálcico, ampolla de bromo y termómetro, se introducen 18,5 g (0,139 moles) de cloruro de aluminio y 14,1 g (0,08 moles) de indano-2-carboxilato de metilo, gota a gota, por la ampolla de bromo. La temperatura alcanza 35°C al final de la adición. Se calienta ligeramente para homogeneizar. Luego, a una temperatura próxima a 20°C, se añaden gota a gota 12,8 g (0,08 moles) de cloruro de ácido metil-3-tiofen-2-carboxílico. -- Después se calienta progresivamente hasta hacia 70-80°C. -- Se mantiene esta temperatura durante 30 minutos, y luego se deja volver hacia 40°C. En este momento se añade cloruro de metileno, y luego se vierte la solución obtenida en

25

30117

1 agua helada, a la que se ha añadido ácido clorhídrico. La
fase orgánica se decanta, se lava con agua sodada y luego
con agua. Se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se con-
5 centra el filtrado y se destila el residuo. Se recoge una
fracción aceitosa espesa.

Eb_{0,7 torr}: 180-200°C

Espectro infrarrojo: ν_{CO} : 1740 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$: 1640 cm⁻¹

Espectro de RMN:

10 = macizo de 5 protones aromáticos concentrado hacia 7,4 ppm
- pico de 3 protones OCH₃ a 3,4 ppm
- pico de 5 protones indano a 3,33 ppm
- pico de 3 protones CH₃ a 2,4 ppm

b) Paso al ácido [(metil-3'-tenoil)-2']-5-indano-2-carboxi-
lico

15 En un reactor de 250 ml provisto de agitación y refri-
gerante se introducen sucesivamente 6,7 g (0,0223 moles) -
de éster obtenido en a), en solución en 30 ml de metanol,
y 2,8 g (0,05 moles) de potasa en solución en 30 cm³ de me-
tanol. Se calienta a reflujo una hora. Se concentra a se-
20 quedad, se recoge con agua, y se hace un lavado con éter -
en medio alcalino. La fase acuosa se acidifica en frío --
con ácido clorhídrico: precipita un sólido. Se filtra --
con succión, se lava con agua y se seca. Por recristaliza-
ción en acetato de etilo se obtiene un sólido que funde a
25 136-138°C (tubo capilar).

1 Espectro infrarrojo: ν_{CO} : 1700 cm^{-1} ; ν_{CO} : 1635 cm^{-1}

Espectro de RMN

- macizo de 5 protones aromáticos centrado hacia 7,32 ppm

- pico de 5 protones indano hacia 3,4 ppm

5 - pico de 3 protones metilo a 2,47 ppm

- pico de 1 protón OH hacia 10,7 ppm

Índice de acidez: Hallado: 195; Calculado: 190

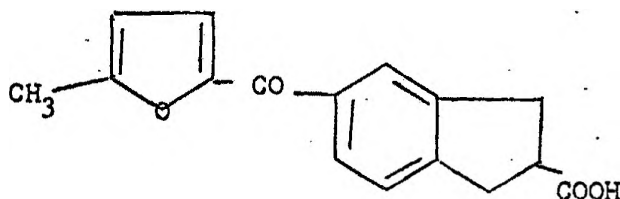
Análisis centesimal:

	C%	H%	S%
Calculado	67,13	4,93	11,20
Hallado	67,06	4,99	11,24

10 Hallado

Ejemplo nº 2 Acido [(metil-5'-furoil)-2']-5-indano-2-carboxílico

15



$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$

P.M. = 270,27

20

a) [(metil-5'-furoil)-2']-5-indano-2-carboxilato de metilo

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$

En un reactor de 250 ml provisto de agitador, refrigerante con protección de cloruro cálcico, ampolla de bromo y termómetro, se introducen 11,4 g (0,086 moles) de cloruro de aluminio en suspensión en 30 ml de cloruro de metile

25

30117

- 1 no, y 5,5 g (0,0382 moles) de cloruro de ácido metil-5-fu
ranocarboxílico-2 en solución en 30 ml de cloruro de meti
leno. Se lleva la mezcla a una temperatura de 20°C, y --
luego se añade gota a gota una solución de 5,6 g (0,0318
5 moles) de indano-2-carboxilato de metilo en 50 cm³ de clo
ruro de metileno. Se deja bajo agitación dos horas a tem
peratura ambiente, y luego se calienta tres horas a refluj
o. Se deja una noche en reposo, y luego se vierte en un
baño de agua helada acidulada. Se extrae con cloruro de
10 metileno, se lava el extracto con agua sodada, con agua,
se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se concentra el
filtrado y se destila el residuo. Se recoge una fracción
Eb₁ torr: 195-205°C.
Espectro infrarrojo: ν_{CO} : 1740 cm⁻¹; ν_{CO} : 1645 cm⁻¹
15 Espectro de RMN:
- macizo de 4 protones aromáticos hacia 7,33 ppm
- 1 protón aromático hacia 6,2 ppm
- pico de 5 protones indano a 3,3 ppm
- pico de 3 protones OCH₃ a 3,7 ppm
20 - pico de 3 protones CH₃ a 2,47 ppm
b) Paso al ácido [(metil-5'-furoil)-2']-5-indano-2-carbo
xílico
En un reactor de 50 ml se introducen sucesivamente -
2,7 g (0,0095 moles) de éster obtenido en a), en solución
25 en 16,5 cm³ de metanol, y 1,16 g (0,0208 moles) de potasa

1 en solución en 16,5 cm³ de agua. Se deja a temperatura ambiente durante 48 horas. Se concentra a sequedad, se recoge con agua, se hace un lavado con éter en medio alcalino, y luego se acidifica la fase acuosa. Se extrae con éter, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra el filtrado. El residuo obtenido tras recristalización en una mezcla de acetato de etilo-hexano, funde a 128-130°C (tubo capilar).

Espectro_infrarrojo: ν_{CO} : 1700 cm⁻¹; ν_{CO} : 1635 cm⁻¹

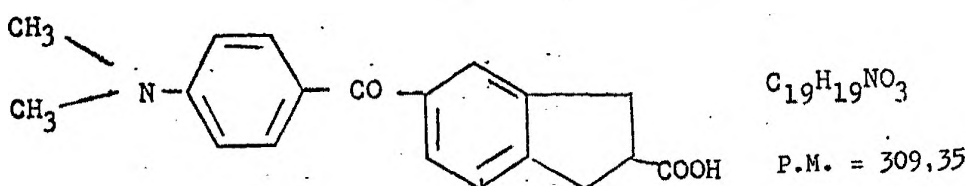
10 Espectro_de_RMN:

- 1 protón OH hacia 10,6 ppm
- macizo de 4 protones aromáticos centrado hacia 7,5 ppm
- 1 protón aromático hacia 6,8 ppm
- 5 protones indano a 3,36 ppm
- 15 - 3 protones CH₃ a 2,47 ppm

Análisis_centesimal:

	C%	H%
Calculado	71,10	5,22
Hallado	70,99	5,16

20 Ejemplo nº 3 Acido (dimetilamino-4'-benzoi)-5-indano-2-carboxílico



30117

1 a) (Dimetilamino-4'-benzoil)-5-indano-2-carboxilato de metilo $C_{20}H_{21}NO_3$

Se puede trabajar según:

5 a) En un autoclave de 250 cm^3 se introducen 5 g (0,017 moles) de (amino-4'-benzoil)-5-indano-2-carboxilato de metilo, 100 cm^3 de etanol, 26 cm^3 de aldehído fórmico al 36% en agua, en presencia de 2 g de Pd/C al 5%. Se calienta a aproximadamente 40°C con agitación, tras haber cargado el autoclave con hidrógeno. Tras absorción de la cantidad teórica se filtra para eliminar el catalizador. Se concentra el etanol bajo vacío, se recoge con agua y se somete a extracción con éter. Se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra el filtrado. El residuo, tras recristalización en una mezcla de acetato de etilo-éter diisopropílico, funde a $87-89^\circ\text{C}$ (tubo capilar).

10

15

Espectro infrarrojo: ν_{CO} : 1740 cm^{-1} ; ν_{CO} : 1640 cm^{-1}
desaparición de las bandas NH_2

Espectro de RMN:

20 - doblete de 2 protones aromáticos: 7,85 ppm
- multiplete de 2 protones aromáticos: 7,55 ppm
- multiplete de 1 protón aromático: 7,25 ppm
- doblete de 2 protones aromáticos: 6,7 ppm
- pico de 3 protones CH_3 : 3,8 ppm
25 - macizo de 5 protones indano: 3,35 ppm
- pico de 6 protones CH_3 : 3,1 ppm

1	<u>Análisis centesimal:</u>	C%	H%	N%
	Calculado	74,29	6,55	4,33
	Hallado	74,41	6,60	4,42

5 b) En un autoclave de 125 cm³ se introducen 9,6 g - - (0,068 moles) de yoduro de metilo, 4,9 g (0,034 moles ± 5%) de K₂CO₃, 30 cm³ de dimetilformamida y 5 g - - - (0,017 moles) de (amino-4'-benzoil)-5-indano-2-carboxilato de metilo. Se deja bajo agitación 24 horas. Se evapora la dimetilformamida bajo vacío, se recoge con 10 agua, y se extrae con éter. Se seca sobre sulfato, se filtra y se concentra el filtrado. El residuo obtenido se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo-éter diisopropílico. Se obtiene un producto cuyas ca-
15 racterísticas físicas y espectrales son idénticas a -- las del producto obtenido según a).

c) Paso al ácido (dimetilamino-4'-benzoil)-5-indano-2-carboxílico
Según el ejemplo 1 b, a partir de 5,6 g (0,017 mo-
20 les) de (dimetilamino-4'-benzoil)-5-indanocarboxilato de metilo y 1,95 g (0,0348 moles) de potasa en - 60 ml de metanol. Por recristalización en acetato de etilo se obtiene un sólido que funde a 164-165°C (tubo capilar).

25

30117

1 Espectro infrarrojo: ν_{CO} : 1730 cm^{-1} ; ν_{CO} : 1620 cm^{-1}

Espectro de RMN:

- macizo de 7 protones aromáticos centrado hacia 7,23 ppm

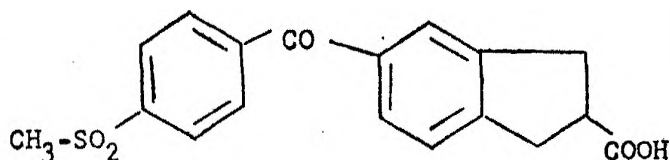
5 - pico de 5 protones indano a 3,3 ppm

- pico de 6 protones CH_3 a 3,1 ppm

<u>Análisis centesimal</u> :	C%	H%	N%
Calculado	73,77	6,19	4,53
Hallado	73,90	6,05	4,53

10 Ejemplo nº 4 Acido (para-metilsulfonil)-benzoil-5-indano-2-carboxílico

15



$C_{18}H_{16}O_5S$
P.M. = 344,37

20 a) Según el ejemplo nº 1 a), se prepara (para-metilsulfo-
nil)-benzoil-5-indanocarboxilato de metilo a partir de --
14,5 g (0,107 moles) de cloruro de aluminio y 11 g (0,0475
moles) de cloruro de ácido para-metilsulfonilbenzoico, to-
do ello en 60 ml de cloruro de metileno, y 7 g (0,0397 mo-
les) de indano-2-carboxilato de metilo en 30 ml de cloruro
25 de metileno. Tras concentración y recogida del residuo --

1 con hexano, se obtiene un sólido que se utiliza en bruto.
 b) Según el ejemplo nº 1 b), se prepara el ácido a partir
 de 3 g (0,0084 moles) de éster obtenido en a), y 1,1 g - -
 (0,02 moles) de potasa en 50 ml de metanol. Por recrista-
 5 lización en etanol se obtiene un sólido que funde a 187-
 190°C (tubo capilar).

Espectro infrarrojo: ν_{CO} : 1710 cm^{-1} ; ν_{CO} : 1670 cm^{-1}

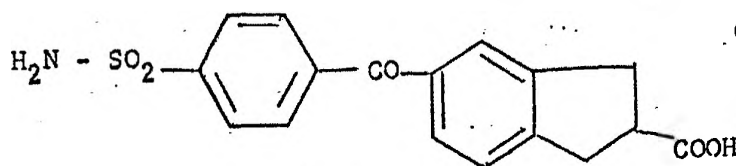
Espectro de RMN:

- macizo de 7 protones aromáticos centrado hacia 7,8 ppm
- 10 - pico de 5 protones indano a 3,33 ppm
- pico de 3 protones CH_3 a 3,17 ppm

Índice de acidez: Calculado: 163; hallado: 155

<u>Análisis centesimal</u> :	C%	H%	S%
Calculado	62,78	4,68	9,31
15 Hallado	62,90	5,01	9,17

Ejemplo nº 5 Acido (para-sulfamidobenzoil)-5-indano-2-carboxílico



$C_{17}H_{15}NO_5S$
 P.M = 345,36

25

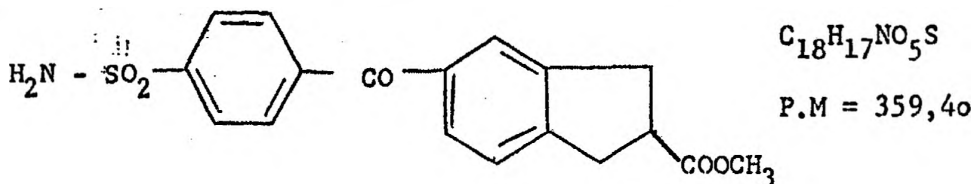
30117

- 1 a) (para-clorosulfonilbenzoil)-5-indano-2-carboxilato de
metilo $C_{18}H_{15}ClO_5S$

En un reactor de 250 ml con agitación, termómetro y -
 ampolla de bromo, se introducen 14,7 g (0,05 moles) de - -
 5 (amino-4'-benzoil)-5-indano-2-carboxilato de metilo. A --
 temperatura comprendida entre 0 y 10°C se añaden 40 ml de
 ácido clorhídrico al 24%, y luego, entre 0 y 5°C, una solu-
 ción de 3,8 g de nitrito sódico en 10 ml de agua. La sal
 de diazonio así formada se añade luego, hacia 15°C, a una
 10 mezcla agitada de 80 ml de ácido acético saturado de anhi-
 drido sulfuroso, y 2,8 g de cloruro cúprico disueltos en -
 5 ml de agua. Se deja volver a temperatura ambiente, se -
 entibia hacia 40°C para acabar la reacción, y se deja repo-
 sar una noche. Al día siguiente se recoge con agua helada--
 15 da, y se filtra con succión el sólido que precipita. Se -
 obtiene seguridad del producto obtenido por espectrografía
 de RMN e infrarroja.

- b) Paso al (para-sulfamidobenzoil)-5-indano-2-carboxilato
de metilo

20



25

30117

- 1 En un reactor de 500 ml con agitación, refrigerante y ampolla de bromo, se introducen 15,6 g (0,041 moles) del derivado obtenido en a), y 150 ml de cloroformo. Luego, con buena agitación, se añaden 100 ml de amoniaco al 15%.
- 5 Se deja agitar una hora y media a temperatura ambiente. Se recoge con agua y cloroformo. La fase clorofórmica se decanta, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Por recristalización del residuo en una mezcla de acetato de etiloéter diisopropílico, se obtiene un sólido que funde a 147-149°C (tubo capilar).
- 10 Espectro_infrarrojo: ν_{NH} : 3400-3320 cm^{-1} ; ν_{CO} : 1745 cm^{-1} ;
 ν_{CO} : 1660 cm^{-1}
- Espectro_de RMN:
- macizo de 7 protones aromáticos hacia 7,66 ppm
 - 15 - pico de 2 protones NH_2 a 6,1 ppm
 - pico de 3 protones OCH_3 a 3,7 ppm
 - pico de 5 protones indano a 3,3 ppm
- c) Paso_al_ácido
- 20 Trabajando según el ejemplo n.º 1 b), a partir de 11 g (0,0306 moles) de éster obtenido en b), en solución en 100 ml de etanol, y 3,4 g (0,06 moles) de potasa en solución en 100 ml de agua, se obtiene, tras recristalización del producto obtenido, con una mezcla de ácido acético-agua, un sólido que funde a 157-158°C (tubo capilar).

25

30117

1 Espectro infrarrojo: ν_{NH} : 3320 cm^{-1} ; ν_{CO} : 1720 cm^{-1} ;
 ν_{CO} : 1650 cm^{-1}

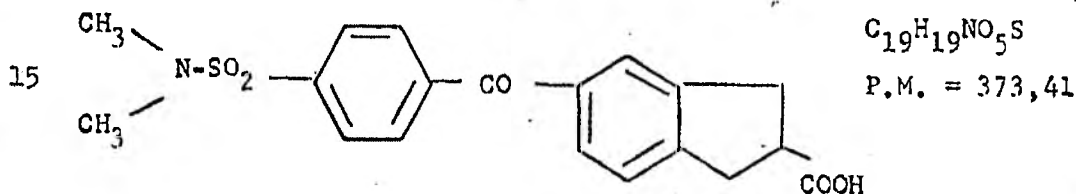
Espectro de RMN:

- 5 - macizo de 7 protones aromáticos hacia 7,6 ppm
 - pico de 2 protones NH_2 hacia 5,6 ppm
 - 1 protón OH hacia 10,5 ppm
 - 5 protones indano a 3,4 ppm

10 Análisis centesimal:

	C%	H%	N%	S%
Calculado	59,12	4,38	4,06	9,28
Hallado	59,38	4,14	4,09	9,24

Ejemplo nº 6 Acido (para-dimetilaminosulfonyl)-benzoil-
 -5-indano-2-carboxílico



20 a) (para-dimetilaminosulfonyl)-benzoil-5-indano-2-carboxi-
lato de metilo $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$

25 Se prepara según el ejemplo nº 5 b), a partir de 28 g
 (0,074 moles) de (para-clorosulfonylbenzoil)-5-indano-2-
 -carboxilato de metilo en 90 cm^3 de cloroformo, 34 ml - -
 (0,148 moles) de una solución de dimetilamina al 40% en -

1 agua.

b) Paso al ácido: Según el ejemplo n.º 5 c), a partir de 21 g (0,0545 moles) de éster bruto obtenido en a), en 200 ml de agua, y 6,15 g (0,11 moles) de potasa en 200 ml de etanol. Tras recristalización en una mezcla de acetato de etilo-hexano, se obtiene un sólido que funde a 144-145°C (tubo capilar).

Espectro infrarrojo: ν_{CO} : 1700 cm^{-1} ; ν_{CO} : 1660 cm^{-1}

Espectro de RMN:

- 10 - pico de 4 protones aromáticos a 7,97 ppm
 - macizo de 3 protones aromáticos a 7,53 ppm
 - pico de 5 protones indano a 3,3 ppm
 - pico de 6 protones CH_3 a 2,8 ppm

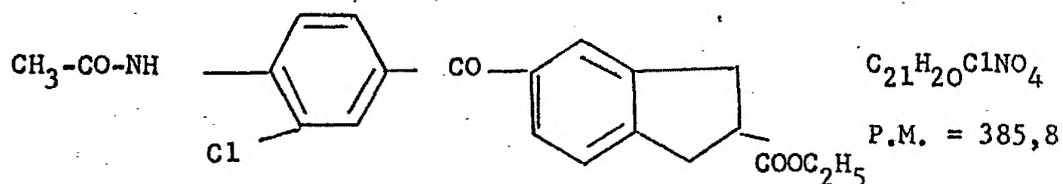
Análisis centesimal: C% H% N% S%

15

Calculado	61,11	5,13	3,75	8,57
Hallado	61,09	5,19	3,71	8,64

Ejemplo n.º 7 [(acetamido-4'-cloro-3')-benzoil]-5-indano-2-carboxilato de etilo

20



25

30117

1 En un reactor de 250 ml con agitación, refrigerante,
 ampolla de bromo y termómetro, se introducen 8,8 g (0,025
 moles) de (para-acetamido-benzoil)-5-indano-2-carboxilato
 de etilo y 30 ml de ácido acético. A una temperatura pró
 5 xima a 10°C se añaden gota a gota 40 ml de ácido acético
 saturado de cloro. La suspensión inicial desaparece pro-
 gresivamente. Se deja volver una hora a temperatura am-
 biente, y luego se concentra el ácido acético bajo vacío.
 Se obtiene un aceite que, por recristalización en una mez
 10 cla de acetato de etilo-hexano, da un sólido que funde a
 126-127°C (tubo capilar).

Espectro_infrarrojo: ν_{NH} : 3350 cm^{-1} ; ν_{CO} : 1740 cm^{-1}
 ν_{CO} : 1690 cm^{-1} ; ν_{CO} : 1650 cm^{-1}

Espectro_de_RMN:

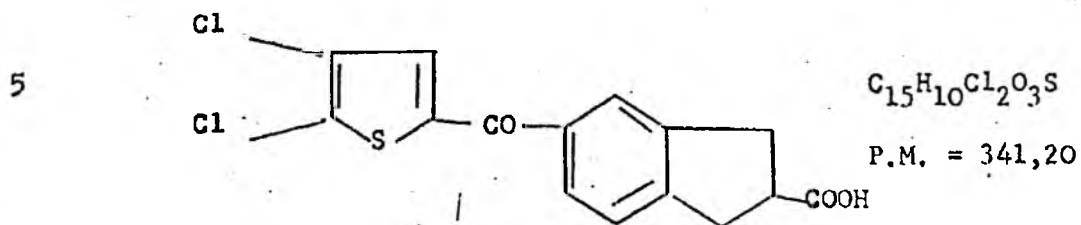
- 15 - 1 protón aromático hacia 8,6 ppm
 - macizo de 6 protones aromáticos centrado hacia 7,5 ppm
 - cuadruplete de 2 protones CH_2 hacia 4,2 ppm
 - 5 protones indano a 3,33 ppm
 - pico de 3 protones CH_3 a 2,23 ppm
 20 - pico de 3 protones CH_3 a 1,3 ppm

<u>Análisis_centesimal</u> :	C%	H%	Cl%	N%
Calculado	65,37	5,23	9,19	3,63
Hallado	65,50	5,22	9,15	3,63

25

30117

1 Ejemplo 8: Acido [(dicloro-4',5'-tenoil)-2']-5-indano-2-carboxílico



10 En un reactor de 250 ml provisto de agitación, refrigerante, ampolla de bromo y tubo que permite borboteo de gases en el seno de la mezcla de reacción, se introducen 5,2 g (0,017 moles) de ácido [(cloro-5'-tenoil)-2']-5-indano-2-carboxílico. Se le añaden, hacia 15°C, 27 ml de ácido acético saturado de cloro. Luego se calienta al baño maría hacia 75°C, haciendo borbotear cloro en el seno de la mezcla de reacción. Tras enfriamiento, se aísla un sólido por filtrado con succión. Este último, recristalizado en acetato de etilo, tiene un punto de fusión estabilizado a 190-192°C (tubo capilar).

20 Espectro infrarrojo: ν_{CO} : 1720 cm^{-1} ; ν_{CO} : 1650 cm^{-1}

Espectro de RMN:

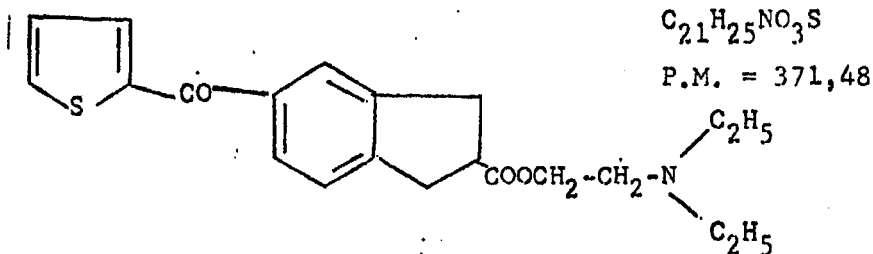
- macizo de 3 protones indano más 1 protón tiofeno, centrado hacia 7,5 ppm

25 - pico de 5 protones indano a 3,33 ppm

30117

1	<u>Análisis centesimal:</u>	C%	H%	Cl%	S%
	Calculado	52,80	2,95	20,78	9,40
	Hallado	52,86	2,98	20,82	9,48

5 Ejemplo nº 9: (tenoil-2')-5-indano-2-carboxilato de N,N-
-dietilamino-2'-etilo



15 a) En un reactor de 500 ml provisto de agitación, refrigerante y ampolla de bromo, se introducen sucesivamente 27,1 g (0,1 moles) de ácido (tenoil-2')-5-indano-2-carboxílico, 200 ml de isopropanol, 16,6 g (0,1 moles + 20%) de carbonato potásico, 17,2 g (0,1 moles) de clorhidrato de cloroetildietilamina y 150 ml de isopropanol. Se calienta 15 -

20 horas a reflujo. Se concentra a sequedad, se recoge con agua y ácido clorhídrico diluido, y se hace un lavado con éter en medio ácido. Se pasa a medio alcalino sobre la fase acuosa, y se extrae con éter. Se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra el filtrado. Se destila

25 el residuo y se recoge una fracción

30117

1

Eb 0,7-0,8 torr: 230-240°C

Espectro infrarrojo: ν_{CO} : 1740 cm^{-1} ; ν_{CO} : 1650 cm^{-1} Espectro de RMN:

5

- macizo de 6 protones aromáticos hacia 7,47 ppm

- triplete de 2 protones CH_2 hacia 4,2 ppm

- pico de 5 protones indano a 3,33 ppm

- macizo de 6 protones CH_2 hacia 2,7 ppm- triplete de 6 protones CH_3 hacia 1,07 ppm

10

b) Paso al clorhidrato: $C_{21}H_{26}ClNO_3$ P.M. = 407,94

Según las técnicas conocidas se obtiene, tras recristalización en etanol, un sólido que funde a 157-158°C (tubo capilar).

Índice de acidez: Hallado: 132 Calculado: 137Espectro infrarrojo: ν_{CO} : 1745 cm^{-1} ; ν_{CO} : 1630 cm^{-1}

15

Análisis centesimal (clorhidrato)

	C%	H%	Cl%	N%	S%
Calculado	61,83	6,43	8,69	3,43	7,86
Hallado	61,86	6,57	8,56	3,40	7,89

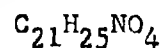
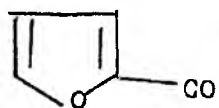
20

Ejemplo nº 10: (Furoil-2')-5-indano-2-carboxilato de N,N-dietilamino-2'-etilo

25

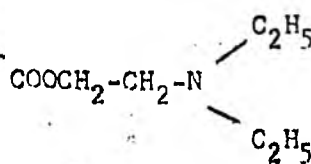
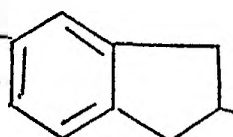
30117

1



P.M. = 355,42

5



Preparado según el ejemplo nº 9, a partir de 21,4 g (0,0835 moles) de ácido (furoil-2')-5-indano-2-carboxílico 14,2 g (0,0835 moles + 20%) de carbonato potásico y 14,4 g (0,0835 moles) de clorhidrato de cloroetildietilamina. -- Por destilación se recoge una fracción Eb_{0,5-0,4 torr}:²⁰⁰⁻220°C.

10

Espectro infrarrojo: ν_{CO} : 1740 cm^{-1} ; ν_{CO} : 1650 cm^{-1}

15

Espectro de RMN:

- macizo de 3 protones aromáticos hacia 7,83 ppm
- macizo de 2 protones aromáticos hacia 7,3 ppm
- 1 protón aromático hacia 6,53 ppm
- macizo de 2 protones CH₂ hacia 4,1 ppm
- pico de 5 protones indano a 3,33 ppm
- macizo de 6 protones CH₂ hacia 2,7 ppm
- macizo de 6 protones CH₃ hacia 1,07 ppm

20

Paso al clorhidrato: C₂₁H₂₆ClNO₄

25

Tras recristalización en una mezcla de acetato de -- etilo-etanol, se obtiene un sólido que funde a 165-166,5°C

1 (tubo capilar).

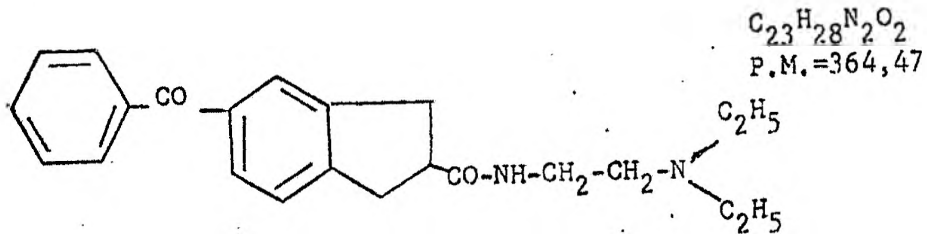
Índice de acidez: Calculado: 142; Hallado: 143

Análisis centesimal (clorhidrato)

	C%	H%	Cl%	N%
5 Calculado	64,36	6,69	9,05	3,57
Hallado	64,44	6,49	8,98	3,53

Ejemplo nº 11: Benzoil-5-N-(N',N'-dietilamino-2'-etil)-indano-2-carboxamida

10



15

20

25

En un reactor de 250 ml provisto de agitación, refrigerante, ampolla de bromo y termómetro, se introducen 25,5 g (0,2 moles + 10%) de (N',N'-dietilamino)-2-etilamina en 50 ml de dioxano. A una temperatura comprendida entre 10 y 20°C se añade una solución de 30,2 g (0,1 moles) de cloruro de ácido benzoil-5-indano-2-carboxílico en 50 ml de dioxano. Luego se deja volver a temperatura ambiente, y después retornar una hora a esa temperatura. Se concentra el dioxano bajo vacío, se recoge con agua helada y se ex--

30117

1 trae con éter en medio alcalino. El extracto etéreo se se
ca sobre sulfato, se filtra, y el filtrado se concentra.
Se obtiene un aceite con el que se prepara un oxalato. - -
5 Tras recristalización en una mezcla de acetona-alcohol se
obtiene un punto de fusión de 153-154°C (tubo capilar).

Índice de acidez: Calculado: 246; Hallado: 226

Espectro infrarrojo: ν_{CO} : 1660 cm^{-1}

Análisis centesimal: ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$) C% H% N%

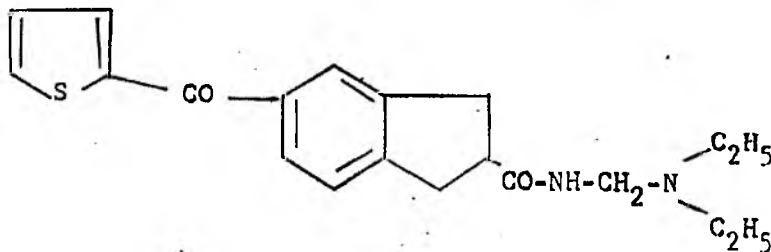
Calculado 66,07 6,65 6,17

10

Hallado 66,10 6,50 6,18

Ejemplo nº 12: (Tenoil-2')-5-N-(N',N'-dietilamino-2'-etil)-
-indano-2-carboxamida

15


 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

P.M. = 370,51

20

Preparado según el ejemplo nº 11, a partir de 9,4 g
(0,03 moles) de cloruro de ácido (tenoil-2')-5-indano-2-
-carboxílico, 7,7 g (0,066 moles) de (N',N'-dietilamino)-
-2-etilamina, y 120 ml de dioxano. Por paso al oxalato se
25 obtiene, tras recristalización en acetona, un sólido que -

1 funde a 110,5-112°C (tubo capilar).

Índice de acidez: Calculado: 243; Hallado: 247

Espectro infrarrojo: ν_{CO} : 1630 cm^{-1}

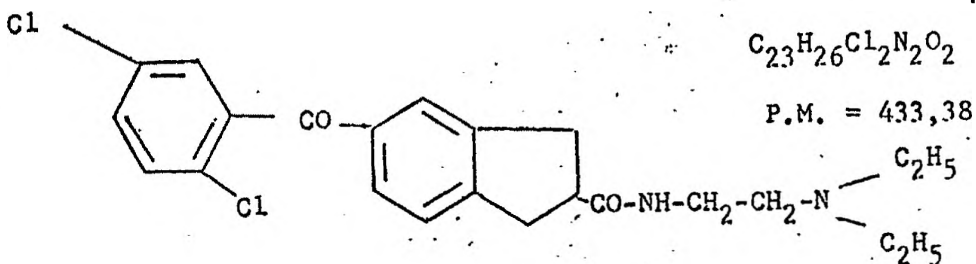
Espectro de RMN

- 5 - macizo de 6 protones aromáticos hacia 7,4 ppm
 - macizo de 5 protones indano + 8 protones CH_2 hacia 3,33 ppm
 - triplete de 6 protones CH_3 hacia 1,27 ppm

Análisis centesimal: ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$) C% H% N% S%

10	Calculado	59,98	6,13	6,09	6,96
	Hallado	59,95	6,26	5,96	7,06

Ejemplo nº 13: (Dicloro-2',5')-5-N-(N',N'-dietilamino-2'-etil)-indano-2-carboxamida



20

Preparado según el ejemplo nº 11, a partir de 17,6 g (0,048 moles) de cloruro de ácido (dicloro-2',5')-benzoil-5-indano-2-carboxílico, 13,9 g (0,12 moles) de (N',N'-dietilamino)-2-etilamina y 80 ml de dioxano. Por paso al oxalato y luego recristalización en acetona se obtiene un sólido

25

30117

- 1 lido que funde a 103-104°C (tubo capilar)
Índice de acidez: Calculado: 216; Hallado: 206
Espectro infrarrojo: ν_{CO} : 1670 cm^{-1}
Espectro de RMN:
- 5 - macizo de 6 protones aromáticos centrado hacia 7,46 ppm
 - macizo de 5 protones indano + 8 protones CH_2 hacia 3,43 ppm
 - triplete de 6 protones CH_3 hacia 1,33 ppm
 - 1 protón NH hacia 8,3 ppm
- 10 Análisis centesimal: ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6$)
- | | C% | H% | N% | Cl% |
|-----------|-------|------|------|-------|
| Calculado | 57,37 | 5,39 | 5,35 | 13,55 |
| Hallado | 57,38 | 5,48 | 5,39 | 13,56 |

15

20

25

30117

1

REIVINDICACIONES

5

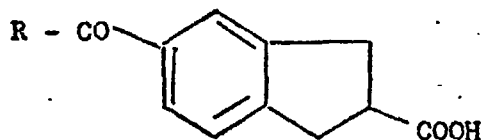
10

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 454.901 presentada el 8 de Enero de 1977 por: "Un procedimiento de preparación de ácidos carboxílicos derivados del indano", según las cuales para preparar compuestos representados por la fórmula:

20

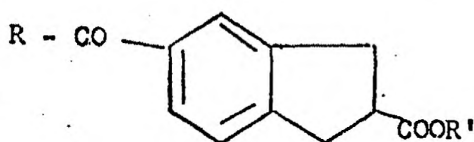


25

en la que R es un radical fenilo sustituido con al menos un sustituyente elegido entre los halógenos y los radicales acetamido, dialcoholamino, alcohol sulfonilo, dialcohol

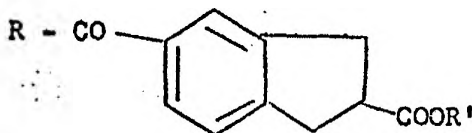
30117

1 minosulfonilo y sulfamido; un radical tienilo sustituido -
con al menos un sustituyente elegido entre los halógenos y
un radical alcohilo inferior o un radical furilo sustitui-
do con un radical alcohilo; en forma libre, de sales o de
5 ésteres; dichas mejoras están caracterizadas porque se so-
meten a hidrólisis alcalina compuestos de fórmula:



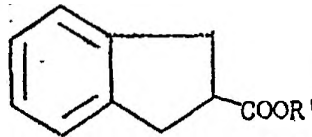
15 en la que R tiene el mismo significado que antes, y R' re-
presenta un radical alcohilo inferior; siendo obtenidos di-
chos compuestos por reacción de un haluro de fórmula - - -
R - COX, teniendo R los mismos significados y representan-
do X un halógeno, según la reacción de Friedel y Crafts.

20 2ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracteriza-
das porque se someten a hidrólisis alcalina compuestos de
fórmula:



1 en la que R tiene el mismo significado que antes y R' representa un radical alcohilo inferior; siendo obtenidos dichos compuestos por reacción de un compuesto de fórmula:

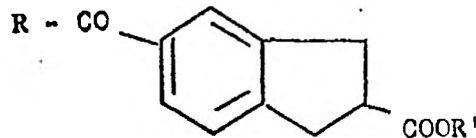
5



10 donde R' tiene el mismo significado que antes, con un haluro de acilo de fórmula R - COX, teniendo R los mismos significados y representando X un halógeno, según la reacción de Friedel y Crafts.

15 3ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, cuando R es un radical fenilo sustituido con un radical sulfamido o - dimetilsulfamido, caracterizadas porque se somete un compuesto de fórmula:

20

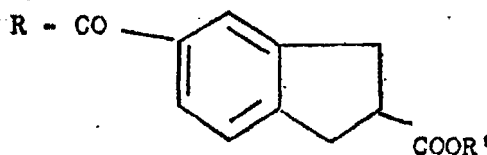


25

30117

1 en la que R es un radical fenilo sustituido con un radical
amino, y R' tiene el mismo significado que antes, a una --
diazotación, se trata luego la sal de arildiazonio obteni-
da con una solución de anhídrido sulfuroso en ácido acéti-
co, en presencia de una sal de cobre, y se somete el com-
5 puesto obtenido, en cuya fórmula R es un radical clorosul-
fonilfenilo, a un tratamiento con amoniaco o dimetilamina.

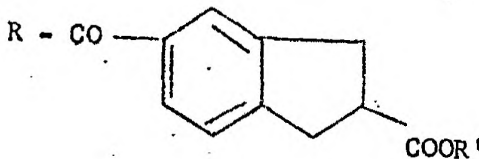
4ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, cuando R es
un radical dimetilaminofenilo, caracterizadas porque se ha
ce reaccionar formaldehído, en presencia de hidrógeno y de
un catalizador de hidrogenación, con un compuesto de fórmu-
10 la:



en la que R es un radical fenilo sustituido con un radi--
cal amino, y R' tiene el mismo significado que antes.

20 5ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, cuando R es
un radical sustituido con al menos un halógeno, caracteri-
zadas porque se trata con un halógeno, en solución en áci-
do acético, un compuesto de fórmula:

1



5

10

en la que R es un radical fenilo, tienilo o furilo monosustituído, y R' tiene el mismo significado que antes.

6ª.- "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 454.901, presentada el 8 de Enero de 1977 por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS CARBOXILICOS DERIVADOS DEL INDANO".

15

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

Esta Memoria consta de treinta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 07. JUL. 1978

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poderes

25

30

28068

jga