

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 149230 B



DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 0286/75

(22) Indleveringsdag: 29 jan 1975

(41) Alm. tilgængelig: 15 aug 1975

(44) Fremlagt: 24 mar 1986

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 14 feb 1974 CH 2094/74

(51) Int.Cl.<sup>4</sup>: C 07 C 62/38  
C 07 C 69/757  
C 07 C 103/26  
C 07 C 103/76

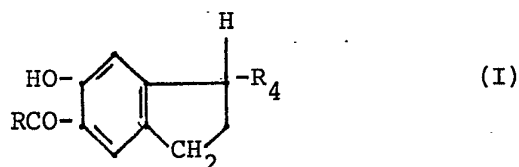
(71) Ansøger: \*CIBA-GEIGY AG; 4002 Basel, CH.

(72) Opfinder: Georges \*Hass; CH, Alberto \*Rossi; CH.

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af  
5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre-  
derivater eller farmaceutisk acceptable salte  
deraf

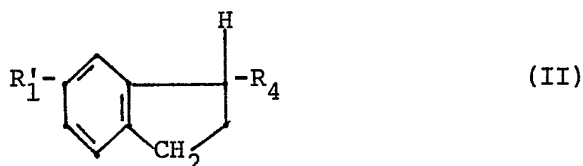
Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyrederivater med den almene formel



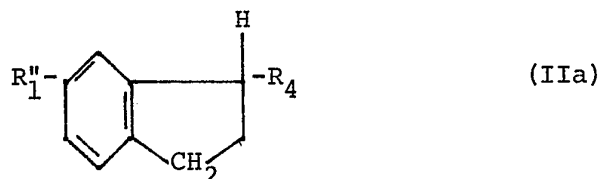
- 5 hvori R betyder en phenylgruppe, som eventuelt er substitueret med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, halogen og/eller trifluormethyl, og R<sub>4</sub> betyder carboxy, alkoxy-carbonyl med 1-7 carbonatomer i alkyldelen eller eventuelt med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller phenyl substitueret carbamyl, herunder deres optiske
- 10 isomerer eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man

- a) omsætter en forbindelse med den almene formel

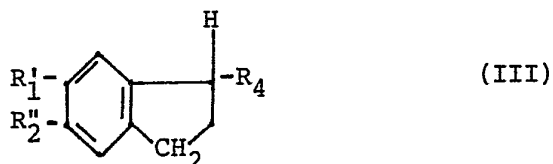


- 15 hvori R<sub>1</sub>' betyder hydroxy eller C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy, og R<sub>4</sub> har den ovenfor angivne betydning, i nærværelse af en sur katalysator med en carboxylsyre med formlen R-C(=O)-OH eller fortrinsvis et funktionelt derivat deraf, hvori R har den ovenfor angivne betydning, eller
- 20 b) omlejrer en forbindelse med formlen



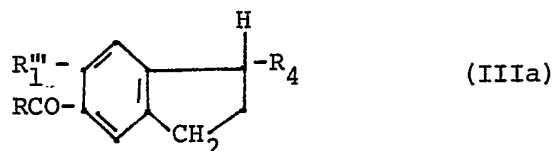
hvor  $R_1''$  betyder en gruppe med formelen  $R-C(=O)-O-$ , og  $R$  og  $R_4$  har de ovenfor angivne betydninger, i nærværelse af en sur katalysator eller ad fotokemisk vej, eller  
 c) i en forbindelse med den almene formel

5



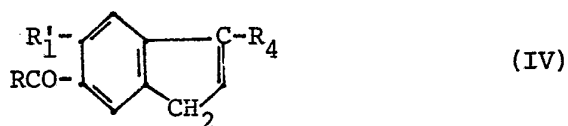
hvor  $R_1'$  har den ovenfor anførte betydning, og  $R_2''$  betyder en gruppe med formelen  $R-CH(OH)-$  eller  $R-CH_2-$ , og  $R$  og  $R_4$  har de ovenfor angivne betydninger, oxiderer gruppen  $R_2''$  til gruppen  $R-C(=O)-$ , eller

10 d) i en forbindelse med formelen



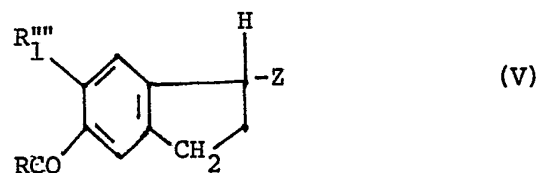
hvor  $R_1'''$  betyder  $C_1-C_7$ -alkoxy eller  $C_2-C_7$ -alkanoyloxy, og  $R$  og  $R_4$  har de ovenfor anførte betydninger, omdanner  $R_1'''$  til hydroxy, eller

15 e) i en forbindelse med formelen



hvor  $R_1'$ ,  $R$  og  $R_4$  har de ovenfor angivne betydninger, reducerer dobbeltbindingen i  $\alpha, \beta$ -stillingen til  $R_4$  eller  
 f) underkaster en forbindelse med formelen

20



hvori Z betyder en gruppe  $-CZ_1Z_2Z_3$ , hvori  $Z_1$ ,  $Z_2$  og  $Z_3$  tilsammen betyder en nitrilgruppe, eller  $Z_1$  og  $Z_2$  tilsammen betyder en oxogruppe og  $Z_3$  et halogenatom,  $R_1^{''''}$  betyder hydroxy,  $C_1$ - $C_7$ -alkoxy eller  $C_2$ - $C_7$ -alkanoyloxy, og R har den ovenfor angivne betydning, hydrolyse (omsætning med vand), alkoholyse (omsætning med en  $C_1$ - $C_7$ -alkanol) eller aminolyse (omsætning med ammoniak, en  $C_1$ - $C_4$ -alkylamin, som indeholder mindst ét hydrogenatom, eller anilin), eller

g) i en forbindelse med formlen (V), hvori Z betyder en eventuelt på hydratform foreliggende formylgruppe, oxiderer gruppen Z til carboxy, idet  $R_1^{''''}$  og R har de ovenfor angivne betydninger,

hvorefter i en ved a), c) eller e)-g) fremstillet forbindelse grupperne  $R_1'$  eller  $R_1^{''''}$  om nødvendigt omdannes til en hydroxygruppe, og man i en fremstillet forbindelse om ønsket hydrolyserer alkoxy-carbonyl  $R_4$  eller eventuelt  $C_1$ - $C_4$ -alkyleret eller phenyleret carbamyl  $R_4$  til carboxy, forestrer carboxy  $R_4$  til alkoxy-carbonyl eller omdanner carboxy eller alkoxy-carbonyl  $R_4$  til eventuelt  $C_1$ - $C_4$ -alkyleret eller phenyleret carbamyl og/eller opspalter et fremstillet racemat i de optiske antipoder og/eller omdanner et fremstillet salt til den fri forbindelse eller omdanner en fremstillet fri forbindelse til et farmaceutisk acceptabelt salt.

$C_1$ - $C_4$ -Alkyl er ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, f.eks. n-, sek-, iso- eller tert-butyl, iso-propyl, propyl, ethyl og methyl.

$C_1$ - $C_4$ -Alkoxy er f.eks. ligekædet eller forgrenet n-, sek-, iso- eller tert-butoxy, isopropoxy, propoxy, ethoxy og methoxy.

Alkoxy-carbonyl  $R_4$  er afledt af ligekædede eller forgrenede  $C_1$ - $C_7$ -alkanoler, især  $C_1$ - $C_4$ -alkanoler, f.eks. af en af de isomere heptanoler, hexanoler, pentanoler eller butanoler, af isopropanol, propanol, ethanol eller methanol.

Amideret carboxyl indeholder som aminogruppe en primær  $C_1$ - $C_4$ -alkylaminogruppe, f.eks. butylamino, isopropylamino, propylamino, ethylamino eller methylamino, eller en med en phenylgruppe eller to ens eller forskellige  $C_1$ - $C_4$ -alkylgrupper

substitueret aminogruppe, f.eks. dimethylamino, diethylamino, ethylmethylamino og dipropylamino.

- De omhandlede forbindelser har værdifulde farmakologiske egenskaber, først og fremmest antipyretisk og antiinflammatorisk virkning. Således udviser de i kaolinødemtesten ifølge R. Menassé, P. Krupp, Toxicol. Appl. Pharmacol 29, 389 (1974), ved oral indgift til rotter i en dosis på 3-100 mg/kg en tydelig antiinflammatorisk virkning.
- 10 Fra beskrivelsen til DK-patent nr. 125.550 kendes 3-benzoyl-phenyleddikesyrer, og fra beskrivelsen til DK-patent nr. 130.582 kendes i 6-stillingen substituerede 5-cyclohexyl-indan-1-carboxylsyrer. Disse kendte forbindelser har antirheumatisk virkning.
- 15 Ved ovenstående test giver eksempelvis nedenstående omhandlede forbindelser
- 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre (I)
  - 5-(o-chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre (II)
  - 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester (III)
- 20 5-(o-methylbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester (IV)
- 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxamid (V)
  - 5-(o-chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester (VI) og
- 25 5-(o-fluorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester (VII)
- sammenlignet med den fra dansk fremlæggelsesskrift nr. 130.582 kendte forbindelse 6-chlor-5-cyclohexyl-indan-1-carboxylsyre (VIII) følgende værdier for a) den virksomme
- 30 dosis  $ED_{30-50}$  i mg/kg p.o., b) den letale dosis  $LD_{50}$ , ligeledes i mg/kg p.o., og c) det terapeutiske indeks:

	I:	a = 3,	b = 600,	c = 200
	II:	a = 3,	b = 410,	c = 137
	III:	a = 3,	b = 1400,	c = 467
	IV:	a = 1-3		
5	V-VII:	a = 3,		
	VIII:	a = 10,	b = 170,	c = 17

Det fremgår af ovenstående farmakologiske data, at de omhandlede forbindelser medfører væsentlige fordele i forhold til de kendte forbindelser.

- 10 De omhandlede forbindelser kan således anvendes som anti-flogistika eller antirheumatika, antipyretika og milde analgetika.

Først og fremmest foretrækkes forbindelser med den almene formel (I), hvori R betyder eventuelt med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, såsom methyl eller methoxy, eller halogen, 15 såsom chlor, monosubstitueret phenyl, og R<sub>4</sub> betyder eventuelt med en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanol forestret carboxyl.

Især foretrækkes forbindelser med den almene formel (I), hvori R betyder eventuelt med chlor monosubstitueret phenyl, og R<sub>4</sub> betyder eventuelt med en alkanol med 1-4 carbonatomer forestret carboxyl eller carbamyl. 20

Indføringen af acylgruppen R-C(=O)- ifølge fremgangsmåde a) eller b) kan foretages på i og for sig kendt måde, især under anvendelse af de fra litteraturen for analoge reaktioner kendte fremgangsmåder. 25

Eventuelt funktionelt omdannede carboxylsyrer med formlen R-COOH er eksempelvis nitrilerne, fortrinsvis dog anhydriderne deraf, først og fremmest anhydriderne med uorganiske syrer, f.eks. med hydrogenhalogenidsyrer, f.eks. med hydrogenchloridsyre eller hydrogenbromidsyre. 30

Egnede katalysatorer til omsætningen af en eventuelt funktionelt egnet, omdannet carboxylsyre med formlen  $R-COOH$  med en forbindelse med formlen (II) eller omlejringen af en forbindelse med formlen (IIa) til forbindelser med formlen (I) er f.eks. Lewissyre, f.eks. et egnet metalhalogenid, såsom aluminiumchlorid eller -bromid, bortrifluorid, zinkchlorid eller antimontrichlorid, eller en stærk protonsyre, såsom svovlsyre eller polyphosphorsyre, fordelagtigt i et indifferent opløsningsmiddel, såsom et halogencarbonhydrid, f.eks. i chlorbenzen, tetrachlormethan, dichlormethan eller tetrachlorethan, i carbondisulfid eller nitrobenzen. Om nødvendigt arbejder man under energitilførsel, f.eks. termisk ved en reaktionstemperatur mellem 0 og  $150^{\circ}C$ , fortrinsvis  $0-100^{\circ}C$ , og/eller fotokemisk, f.eks. ved en omlejring af forbindelser med formlen (IIa).

Oxidationen ifølge fremgangsmåde c) kan gennemføres på sædvanlig måde, f.eks. med et almindeligt oxidationsmiddel, såsom et uorganisk oxidationsmiddel, f.eks. med et kompleks af dimethylsulfoxid og chlor i nærværelse af en tertiær amin, f.eks. triethylamin, eller med natriumperiodat, fortrinsvis i nærværelse af rutheniumoxid og vand, med et kobber-(II)-salt, f.eks. kobber-(II)-acetat eller -sulfat, med bismuthoxid, mangandioxid eller fremfor alt chromsyre eller chromtrioxid, med fordel i et overfor det anvendte oxidationsmiddel inaktivt opløsningsmiddel, f.eks. en lavalkanocarboxylsyre, såsom eddikesyre, eller pyridin, quinolin eller lignende heterocycliske baser, eller med organiske oxidationsmidler, f.eks. med N-chlorsuccinimid i nærværelse af et dialkylsulfid, såsom dimethylsulfid, eller med hypohalogeniter, f.eks. tert-butylhypochlorit, eller halogene-rede quinoner, f.eks. chloranil, eller især med aldehyder eller fremfor alt ketoner, f.eks. lavalkanoner, cycloalkanoner, eller quinoner, såsom acetone, cyclohexanon eller benzoquinon, i nærværelse af egnede katalysatorer, såsom metalsalte, især aluminiumsalte, af forgrenede lavere alkoholer eller phenoler, f.eks. aluminiumisopropylat, aluminiumtert-butylat eller aluminiumphenolat, også herved fortrinsvis i et opløsningsmiddel, især et overskud af den an-

vendte keton og/eller den til det anvendte metalalkoholat svarende alkohol. Ved gennemførelsen af oxidationen må man dog passe på, at andre oxiderbare grupper ikke angribes.

I de ved fremgangsmåde d) anvendte udgangsstoffer med form-  
 5 len (IIIa) betyder  $C_1-C_7$ -alkoxy  $R_1''$  især alkoxy med 1-4  
 carbonatomer, f.eks. ligekædet eller forgrenet n-, sek-,  
 iso- eller tert-butoxy, isopropoxy, propoxy, ethoxy og  
 methoxy.  $C_2-C_7$ -Alkanoyloxy  $R_1'''$  har især 2-4 carbonatomer  
 og betyder f.eks. caproyloxy, valeroyloxy, isovaleroyloxy  
 10 og især butyryloxy, propionyloxy og acetoxy.

Omdannelsen af  $C_1-C_7$ -alkoxy  $R_1'$ ,  $R_1''$  eller  $R_1'''$  eller  $C_2-C_7$ -  
 alkanoyloxy  $R_1''$  eller  $R_1'''$  til hydroxy gennemføres på sæd-  
 vanlig måde, f.eks. ved hydrolyse i nærværelse af en kataly-  
 sator, såsom en stærk syre, f.eks. en mineralsyre, såsom  
 15 saltsyre, svovlsyre eller phosphorsyre, i tilfældet  
 $C_2-C_7$ -alkanoyloxy endvidere en carboxylsyre, såsom eddike-  
 syre, eller en stærk base, f.eks. et alkalimetalhydroxid  
 eller -carbonat, såsom natrium- eller kaliumhydroxid eller  
 -carbonat.  $C_1-C_7$ -alkoxy kan imidlertid også omdannes til  
 20 hydroxy ved indvirkning af en sur katalysator. Som sure  
 katalysatorer kan eksempelvis anvendes de ved omsætningen  
 af forbindelserne med formlen (II) og (IIa) anførte.  $C_2-C_7$ -  
 Alkanoyloxy kan også omdannes til hydroxy ved omsætning  
 med et metalalkoholat eller med en alkohol i nærværelse af  
 25 et af de nævnte basiske eller sure midler. Omdannelsen af  
 en forethret  $C_1-C_7$ -alkoxygruppe til den frie hydroxylgrup-  
 pe kan dog også ske sammen med den ovenfor beskrevne acy-  
 lering af udgangsforbindelserne med formlen (II), som inde-  
 holder en  $C_1-C_7$ -alkoxygruppe  $R_1'$ . Under drastiske reaktions-  
 30 betingelser, f.eks. ved anvendelse af aluminiumchlorid som  
 katalysator, får man derved direkte slutprodukterne med  
 formlen (I).



Reduktionen ifølge fremgangsmåde e) kan gennemføres på sædvanlig måde, f.eks. ved katalytisk hydrogenering, hvorved man i nærværelse af en hydrogeneringskatalysator, f.eks. en palladium-, platin- eller nikkelkatalysator, såsom palladium-på-kul eller på calciumcarbonat, platinoxid eller Raney-nikkel, lader katalytisk aktiveret hydrogen indvirke indtil optagelse af den støkiometrisk omtrent nødvendige mængde, fortrinsvis ved forhøjet hydrogentryk og normal eller især forhøjet temperatur, med fordel i et under hydrogeneringsbetingelserne inaktivt organisk opløsningsmiddel, såsom ethanol, methanol, eddikesyre eller dioxan. Der anvendes især tryk op til 150 ato og temperaturer mellem stuetemperatur og ca. 150°C.

Især når der foreligger halogenatomer, er det desuden også fordelagtigt at foretage hydrogenering i nærværelse af platinoxid, f.eks. i ethanol, methanol eller fortrinsvis i iseddike og ved normale eller højst moderat forhøjede temperaturer og tryk.

Ved hydrolysen ifølge fremgangsmåde f) kan man f.eks. overføre gruppen med formlen  $-CZ_1Z_2Z_3$  til en fri carboxylgruppe, eller man kan overføre en cyanogruppe Z med formlen  $-CZ_1Z_2Z_3$ , hvor  $Z_1$ ,  $Z_2$  og  $Z_3$  sammen er en nitrilgruppe, til en carbamoylgruppe  $R_4$  på sædvanlig måde, fortrinsvis i nærværelse af en katalysator, f.eks. en stærk base, såsom et alkali- eller jordalkalimetallhydroxid eller -carbonat, f.eks. natrium- eller kaliumhydroxid eller -carbonat, eller en stærk syre, såsom en mineralsyre, f.eks. saltsyre, svovlsyre eller phosphorsyre, eller en carboxylsyre, f.eks. eddikesyre, og ved hydrolyse af en cyanogruppe Z til en fri carboxylgruppe om nødvendigt under tilsætning af salpetersyrling.

Ved alkoholysen ifølge fremgangsmåde f) kan man f.eks. overføre gruppen  $-CZ_1Z_2Z_3$ , hvor  $Z_1$  og  $Z_2$  sammen er en oxo-gruppe, og  $Z_3$  er et halogenatom, i en alkoxy-carbonylgruppe, f.eks. i nærværelse af et basisk middel, såsom et alkali-metal-, f.eks. natrium- eller kaliumalkoholat, eller en

uorganisk base, f.eks. natrium- eller kaliumhydroxid eller -carbonat eller calciumcarbonat, eller en organisk nitrogenbase, f.eks. triethylamin eller pyridin.

Ved solvolysen af nitriler, hvori  $Z_1$ ,  $Z_2$  og  $Z_3$  sammen betyder en nitrilgruppe, til estere, hvori  $R_4$  betyder alkoxy-carbonyl, foretages eksempelvis behandling med en  $C_1$ - $C_4$ -alkanol i nærværelse af en mineralsyre, f.eks. svovlsyre, eller hydrohalogenider af nitrogenbaser, f.eks. ammoniumchlorid eller pyridiniumbromid i nærværelse af en omtrentlig ækvivalent mængde vand, om nødvendigt ved forhøjet temperatur.

Ved aminolysen ifølge fremgangsmåde f) kan man f.eks. overføre gruppen med formlen  $-CZ_1Z_2Z_3$ , hvor  $Z_1$  og  $Z_2$  sammen er en oxogruppe, og  $Z_3$  er et halogenatom, til en eventuelt med  $C_1$ - $C_4$ -alkyl eller phenyl substitueret carbamoylgruppe  $R_4$ . Aminolysen gennemføres fortrinsvis i nærværelse af et basisk kondensationsmiddel, såsom en uorganisk base, f.eks. natrium- eller kaliumhydroxid eller -carbonat eller calciumcarbonat, eller en nitrogenbase, såsom et overskud af den til aminolysen anvendte ammoniak eller amin, eller en tertiær organisk nitrogenbase, f.eks. triethylamin eller pyridin, om nødvendigt ved forhøjet temperatur.

Oxidationen af en eventuelt i hydratform foreliggende formylgruppe  $Z$  ifølge fremgangsmåde g) kan f.eks. gennemføres med et uorganisk oxidationsmiddel, såsom sølvcarbonat, med fordel på et overfladeaktivt stof, f.eks. på kiselgur, eller med natriumperiodat, fortrinsvis i nærværelse af rutheniumoxid og vand, med et kobber-(II)-salt, f.eks. kobber-(II)-acetat eller -sulfat, med bismuthoxid, mangandioxid eller fremfor alt kaliumpermanganat, chromsyre eller chromtrioxid, med fordel i et overfor det anvendte oxidationsmiddel inaktivt opløsningsmiddel, f.eks. en lavalkancarboxylsyre, såsom eddikesyre, eller i pyridin, quinolin eller lignende heterocycliske baser, eller med organiske oxidationsmidler, f.eks. N-chlor-succinimid i nærværelse af et

dialkylsulfid, såsom dimethylsulfid, eller med hypohalogeniter, f.eks. tert-butylhypochlorit.

I forbindelser fremstillet ved fremgangsmåderne a) - g) kan man indenfor rammerne af definitionen af slutprodukterne  
5 indføre, omdanne eller fraspalte substituenter.

Således kan man f.eks. overføre frie, forestrede og amide-rede carboxylgrupper  $R_4$  til hinanden.

Således kan man forestre en fri carboxylgruppe  $R_4$  til en forestret carboxylgruppe  $R_4$  ved omsætning med en  $C_1$ - $C_7$ -  
10 alkanol eller et reaktionsdygtigt derivat deraf, såsom en carboxyl- eller kulsyreester, f.eks. en lavalkancarboxylsyreester eller carbonatet, eller en mineralsyre- eller sulfonsyreester, f.eks. hydrogenchlorid- eller -bromid-, svovlsyre-, benzensulfonsyre-, toluensulfonsyre- eller  
15 methansulfonsyreester af en  $C_1$ - $C_7$ -alkanol, eller en  $C_2$ - $C_7$ -alken.

Omsætningen med en alkanol kan ske på sædvanlig måde, med fordel i nærværelse af en sur katalysator, såsom en proton-syre, f.eks. hydrogenchlorid eller -bromid, svovl-, phos-  
20 phor-, bor-, benzensulfon- og/eller toluensulfonsyre, eller en Lewissyre, f.eks. bortriflurorid-etherat, i et inaktivt opløsningsmiddel, især et overskud af den anvendte alkanol og, om nødvendigt, i nærværelse af et vandbindende middel og/eller under destillativ, f.eks. azeotrop, fjernelse af  
25 reaktionsvandet og/eller ved forhøjet temperatur.

Omsætningen med et reaktionsdygtigt alkanolderivat kan gennemføres på sædvanlig måde når man går ud fra en carboxyl- eller kulsyreester, f.eks. i nærværelse af en sur katalysator, såsom en af de nævnte, i et inaktivt opløsningsmiddel,  
30 såsom en ether, f.eks. diethylether eller tetrahydrofuran, et carbonhydrid, f.eks. benzen eller toluen, eller et halogencarbonhydrid, f.eks. tri- eller tetrachlorethan, chloroform, tetrachlormethan eller methylenchlorid, eller et overskud af det anvendte alkanolderivat eller den tilsvarende

alkanol, om nødvendigt under f.eks. azeotrop afdestillation af reaktionsvandet. Når man går ud fra en mineralsyre- eller sulfonsyreester, anvender man den syre  $R_4$ , der skal forestres, med fordel i form af et salt, f.eks. natrium- eller 5 kaliumsaltet, og arbejder om nødvendigt i nærværelse af et basisk kondensationsmiddel, såsom en uorganisk base, f.eks. natrium-, kalium- eller calciumhydroxid eller -carbonat, eller en tertiær organisk nitrogenbase, f.eks. triethylamin eller pyridin, i et inaktivt opløsningsmiddel, 10 såsom en af de ovennævnte tertiære nitrogenbaser eller et polært opløsningsmiddel, f.eks. phosphorsyre-tris-(dimethylamid), og/eller ved forhøjet temperatur.

Omsætningen med en alken kan f.eks. ske i nærværelse af en sur katalysator, f.eks. en Lewissyre, f.eks. bortrifluorid, 15 en sulfonsyre, f.eks. benzen-, toluen- eller methansulfonsyre, eller fremfor alt en basisk katalysator, f.eks. en stærk base, såsom et alkalimetal- eller jordalkalimetalhydroxid eller -carbonat, f.eks. natrium- eller kaliumhydroxid eller -carbonat, med fordel i et inaktivt opløsnings- 20 middel, såsom en ether, f.eks. diethylether eller tetrahydrofuran, et carbonhydrid, f.eks. en alkan, benzen eller toluen, eller et halogencarbonhydrid, f.eks. tetra- eller trichlorethan, chloroform, methylenchlorid eller tetrachlormethan.

25 En fri carboxylgruppe  $R_4$  kan endvidere overføres til en amidereet carboxylgruppe  $R_4$  ved omsætning med ammoniak eller en  $C_1$ - $C_4$ -alkyleret amin, der har et hydrogenatom, eller med anilin på sædvanlig måde, f.eks. under dehydratisering af det intermediært dannede ammoniumsalt, f.eks. ved azeotrop 30 destillation med benzen eller toluen eller tør opvarmning.

De ovenfor beskrevne omdannelser af frie carboxylgrupper  $R_4$  til forestrede eller amiderede carboxylgrupper  $R_4$  kan imidlertid også gennemføres således, at man først overfører den opnåede syre med formlen (I) på sædvanlig måde til et reaktionsdygtigt derivat, f.eks. ved hjælp af et halogenid af 35 phosphor eller svovl, såsom phosphortrichlorid eller -bromid,

phosphorpentachlorid eller thionylchlorid, til et syrehalogenid eller ved omsætning med en tilsvarende alkohol eller amin til en reaktiv ester, dvs. ester med elektrontiltrækkende strukturer, såsom esteren med phenol, thiophenol, p-nitrophenol eller cyanmethylalkohol, eller til et reaktivt amid, f.eks. det af imidazol eller 3,5-dimethylpyrazol afledte amid, og derpå omsætter det opnåede reaktionsdygtige derivat på sædvanlig måde med en  $C_1$ - $C_7$ -alkanol, ammoniak eller en  $C_1$ - $C_4$ -alkyleret eller phenyleret amin, der har mindst ét hydrogenatom, f.eks. som beskrevet ovenfor for alkoholysen eller aminolysen af grupper Z eller nedenfor for omestringen, omamideringen eller den gensidige omdannelse af forestrede og amiderede carboxylgrupper  $R_4$ .

En forestret alkoxy-carbonylgruppe  $R_4$  kan på sædvanlig måde, f.eks. ved hydrolyse i nærværelse af en katalysator, f.eks. en stærk base, såsom et alkalimetal- eller jordalkalimetalhydroxid eller -carbonat, f.eks. natrium- eller kaliumhydroxid eller -carbonat, eller en stærk syre, såsom en mineralsyre, f.eks. saltsyre, svovlsyre eller phosphorsyre, eller en carboxylsyre, f.eks. eddikesyre, overføres til en fri carboxylgruppe  $R_4$  eller f.eks. ved omsætning med ammoniak eller en  $C_1$ - $C_4$ -alkyleret eller phenyleret amin, der har mindst ét hydrogenatom, til en amideret carboxylgruppe  $R_4$ .

En alkoxy-carbonylgruppe  $R_4$  kan endvidere omestres til en anden med en  $C_1$ - $C_7$ -alkanol forestret carboxylgruppe  $R_4$  på sædvanlig måde, f.eks. ved omsætning med et metalsalt, såsom natrium- eller kaliumsaltet, af en  $C_1$ - $C_7$ -alkanol eller med denne selv i nærværelse af en katalysator, f.eks. en stærk base, såsom et alkalimetal- eller jordalkalimetalhydroxid eller -carbonat, f.eks. natrium- eller kaliumhydroxid eller -carbonat, eller en stærk syre, såsom en mineralsyre, f.eks. saltsyre, svovlsyre eller phosphorsyre, eller en carboxylsyre, f.eks. eddikesyre, benzen- eller toluensulfonsyre, eller en Lewissyre, f.eks. bortrifluoridetherat.

En amidereet carboxylgruppe  $R_4$  kan omdannes til en fri carboxylgruppe  $R_4$  på sædvanlig måde, f.eks. ved hydrolyse i nærværelse af en katalysator, f.eks. en stærk base, såsom et alkalimetal- eller jordalkalimetalhydroxid eller -carbonat, f.eks. natrium- eller kaliumhydroxid eller -carbonat, f.eks. natrium- eller kaliumhydroxid eller -carbonat, eller en stærk syre, såsom en mineralsyre, f.eks. saltsyre, svovlsyre eller phosphorsyre.

De nævnte reaktioner kan eventuelt gennemføres samtidigt eller efter hinanden og i vilkårlig rækkefølge.

10 De nævnte reaktioner gennemføres på sædvanlig måde i nærværelse eller fraværelse af fortyndings-, kondensations- og/eller katalytiske midler, ved sænket, almindelig eller forhøjet temperatur, eventuelt i en lukket beholder.

Alt efter fremgangsmådebetingelserne og udgangsstofferne får man eventuelt saltdannende slutprodukter i fri form eller i form af deres salte, der på sædvanlig måde kan omdannes til hinanden eller til andre salte. Således får man sure slutprodukter, såsom carboxylsyrer, i fri form eller i form af deres salte med baser. Opnåede frie sure forbindelser kan på sædvanlig måde, f.eks. ved omsætning med tilsvarende basiske midler, overføres til salte med baser, f.eks. salte med organiske aminer, eller metalsalte. Som metalsalte kommer fremfor alt alkalimetalsalte eller jordalkalimetalsalte, såsom natrium-, kalium-, magnesium- eller calciumsalte, i betragtning. Af saltene kan frie syrer frigøres på sædvanlig måde, f.eks. ved omsætning med sure midler.

Disse og andre salte kan også anvendes til rensning af de omhandlede forbindelser, f.eks. ved, at man overfører de frie forbindelser til deres salte, isolerer disse og atter overfører dem til de frie forbindelser. På grund af den snævre sammenhæng mellem de omhandlede forbindelser på fri form og i form af deres salte skal der i det foregående og efterfølgende ved de frie forbindelser eventuelt også forstås de tilsvarende salte.

De omhandlede forbindelser kan, alt efter valget af udgangs-  
stoffer og arbejds måder, foreligge i form af en eller flere  
af de mulige stereoisomere, f.eks. alt efter antallet af  
asymmetriske carbonatomer som rene optiske isomere, f.eks.  
5 optiske antipoder, eller som isomerblandinger, såsom race-  
mater, diastereomerblandinger eller racematblandinger.

Opnåede stereoisomerblandinger, såsom diastereomerblandin-  
ger og racematblandinger, kan på basis af de fysisk-kemiske  
forskelle mellem bestanddelene på kendt måde opdeles i de  
10 rene isomere, såsom diastereomere eller racemater, f.eks.  
ved kromatografi og/eller fraktioneret krystallisation.

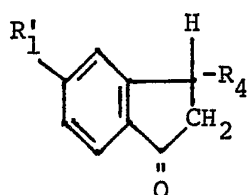
Opnåede racemater kan efter kendte metoder spaltes i de op-  
tiske antipoder, f.eks. ved omkrystallisation af et optisk  
aktivt opløsningsmiddel, ved hjælp af mikroorganismer el-  
15 ler ved omsætning af et slutprodukt med en optisk aktiv  
base, der danner salte med racematet, og adskillelse  
af de på denne måde opnåede salte, f.eks. på  
basis af deres forskellige opløseligheder, i de diastereo-  
mere, af hvilke antipoderne kan frigøres ved indvirkning  
20 af egnede midler.

Foretrukne optisk aktive baser er f.eks. brucin, strychnin,  
morphin, menthylamin eller  $\alpha$ -phenylethylamin eller deres  
kvaternære ammoniumbaser. Med fordel isolerer man den mest  
virksomme eller mindst toksiske af de to antipoder.

25 Hensigtsmæssigt anvender man til gennemførelse af reak-  
tionerne ifølge opfindelsen sådanne udgangsstoffer, der  
fører til de tidligere særligt nævnte grupper af slut-  
produkter og især til de specielt beskrevne eller frem-  
hævede slutprodukter.

30 Udgangsstofferne er kendte eller kan, såfremt de er hidtil  
ukendte, fremstilles efter i og for sig kendte metoder.

Således kan man f.eks. fremstille udgangsstoffer med den  
almene formel (II) ved, at man i en forbindelse med formlen



(VI)

hvori  $R_1'$  og  $R_4$  har de angivne betydninger, redu-  
 cerer oxogruppen. Reduktionen af oxogruppen kan f.eks. ske  
 efter Wolff-Kishner ved overførelse til en hydrazon eller  
 5 semicarbazon og omsætning med et alkalimetalkoholat,  
 f.eks. natriumethylat, fortrinsvis under tryk og/eller  
 ved forhøjet temperatur, eller efter Huang-Minlon ved  
 opvarmning med hydrazin og et alkalimetahydroxid i et  
 højt kogende opløsningsmiddel, såsom diethylenglycol eller  
 10 diethylenglycolmonomethylether, eller ved indvirkning af  
 nascerende eller katalytisk aktiveret hydrogen, f.eks. ved  
 omsætning med et metal, såsom zink eller jern, og en syre,  
 f.eks. salt- eller eddikesyre, eller med elementært hydr-  
 ogen i nærværelse af en hydrogeneringskatalysator, såsom  
 15 palladium/kul, og om nødvendigt ved forhøjet tryk og/eller  
 forhøjet temperatur.

Ud fra de dannede forbindelser med formlen (II), hvori  $R_1'$   
 er hydroxy, kan man derpå fremstille forbindelser med form-  
 len (IIa), hvori  $R_1''$  er en gruppe med formlen  $R-C(=O)-O-$ ,  
 20 ved omsætning med en syre med formlen  $R-COOH$  eller et reak-  
 tionsdygtigt derivat deraf, f.eks. chloridet.

Oxoforbindelser med formlen (VI) kan fremstilles ved, at man  
 kondenserer et 3- $R_1'$ -benzaldehyd eller en tilsvarende  
 alkylphenylketon med en malonsyre-lavalkylester, til den  
 25 opnåede benzylidenmalonsyreester ved en Michael-addition,  
 adderer hydrogencyanid, hydrolyserer og decarboxylerer den  
 opnåede  $\alpha$ -cyano-3- $R_1'$ -benzylmalonsyreester til  $\beta$ -carboxy-  
 $\beta$ -(3- $R_1'$ -benzyl)-propionsyren og ringslutter denne ved hjælp  
 af svovlsyre eller polyphosphorsyre eller efter overførelse  
 30 til chloridet med aluminiumchlorid.



Forbindelser med formlen (II) kan endvidere fås ud fra den tilsvarende 6-R<sub>1</sub><sup>I</sup>-1-indanon med methoxymethylen-triphenylphosphoran, hydrolyse til aldehydet og oxidation af dette.

Udgangsstoffer med formlen (III), hvori R<sub>2</sub><sup>II</sup> er en gruppe med formlen R-CH(OH)-, kan f.eks. fremstilles ud fra forbindelser med den allerede viste formel (II) ved indførelse af en formylgruppe i stedet for hydrogen, f.eks. efter Vilsmeier, og omsætning af det således fremstillede aldehyd med en metal-, f.eks. lithiumforbindelse af en forbindelse med formlen R-H.

Udgangsstoffer med formlen (IIIa), hvori R<sub>1</sub><sup>III</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy eller C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkanoyloxy kan analogt med de ovenfor beskrevne fremgangsmåder a), c), e), f) og g) fremstilles ved, at man anvender disse på udgangsforbindelser med formlerne (II), (III), (IV) og (V), hvori R<sub>1</sub><sup>I</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy eller C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkanoyloxy.

Eventuelt som hydrat foreliggende aldehyder med formlen (V), hvori Z er en eventuelt i hydratform foreliggende formylgruppe, kan f.eks. fremstilles ud fra de tilsvarende 5-RCO-6-R<sub>1</sub><sup>IV</sup>-indanoner ved om ønsket gentagen omsætning med methoxymethylentriphenylphosphoran og hydrolyse.

Nitriler med formlen (V), hvori Z er en gruppe -CZ<sub>1</sub>,Z<sub>2</sub>,Z<sub>3</sub>, og Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> og Z<sub>3</sub> sammen er en nitrilgruppe, kan f.eks. fremstilles ved ringslutning af en β-cyano-β-(3-R<sub>1</sub>-4-RCO-phenyl)-propionsyre eller et funktionelt carboxyderivat deraf, der f.eks. kan fremstilles ved omsætning af en 3-R<sub>1</sub>-4-RCO-benzylidenmalonester med alkalimetalcyanid, decarboxylering og hydrolyse samt reduktion af den tilsvarende tetralon.

De omhandlede farmakologisk anvendelige forbindelser kan f.eks. anvendes til fremstilling af farmaceutiske præparater, f.eks. til feberbehandling, til behandling af lidelser indenfor den reumatiske sygdomskreds, af ikke-infektiose betændelsestilstande og/eller af middelsvære smertetilstande, hvilke præparater indeholder fra ca. 0,1% til

ca. 75%, især fra ca. 1% til ca. 50% af det aktive stof. Den anbefalede dagsdosis for et varmlodet dyr på ca. 75 kg andrager 25-250 mg.

5 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere i de følgende eksempler.

#### Eksempel 1

Til en omrørt opløsning af 20,6 g 6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester og 15,5 g benzoylchlorid i 200 ml absolut methylenchlorid sætter man ved 20°C i en vandfri atmosfære portionsvis 40 g fintpulveriseret aluminiumchlorid, omrører i ca. 16 timer ved stuetemperatur, holder reaktionsopløsningen på 500 g is og ekstraherer med 3 x 100 ml methylenchlorid. De organiske faser vaskes successivt med 500 ml mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, 500 ml 2 N saltsyre og 500 ml vand, tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes i vakuum. Af inddampningsresten krystalliseres med ether-petroleumseter efter behandling med aktivt kul 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester med smp. 89-91°C.

20

#### Eksempel 2

Til en opløsning af 8,2 g 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester i 150 ml methanol sættes 20 ml 2 N natriumhydroxidopløsning, og der koges i 3 timer under tilbagesvaling. Derpå inddamper man i vakuum til tørhed og fordeler inddampningsresten mellem 100 ml 2 N saltsyre og 3 x 100 ml methylenchlorid. De organiske faser vaskes neutrale, tørres over natriumsulfat, behandles med aktivt kul og inddampes i vakuum. Af inddampningsresten krystalliserer med ethanol-petroleumseter 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre i form af små gule plader med smp. 185-187°C.

30

Eksempel 3

En opløsning af 12 g 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxyl-  
syre i 100 ml n-butanol og 8 dråber koncentreret svovlsyre  
koges i 6 timer i en vandfri atmosfære under tilbagesva-  
5 ling. Derpå inddampes i vakuum til et volumen på ca. 20 ml,  
og inddampningsresten fordeles mellem 3 x 100 ml methylen-  
chlorid og 3 x 100 ml vand. De organiske faser tørres  
over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Af inddampnings-  
resten krystalliserer af ether-petroleumsether i kulden  
10 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre-n-butylester i  
form af gule små plader med smp. 43-44°C.

Eksempel 4

Analogt med eksempel 3 får man ud fra 12 g 5-benzoyl-6-  
hydroxy-indan-1-carboxylsyre og svovlsurt ethanol 5-benzo-  
15 yl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre-ethylester i form af gule  
små plader med smp. 83-84°C.

Eksempel 5

Til en under vandfrie betingelser omrørt suspension af  
66,8 g fintpulveriseret aluminiumchlorid i 100 ml methylen-  
20 chlorid drypper man ved 0°C først langsomt en opløsning  
af 20,6 g 6-methoxy-indan-1-carboxylsyre-methylester i  
lidt methylenchlorid og derpå 46,3 g p-methylbenzoyl-  
chlorid således, at reaktionsblandingen koger svagt under  
tilbagesvaling. Efter endt tilsætning koges videre i 3 1/2  
25 timer. Derpå lader man køle af til stuetemperatur, hælder  
på 500 g is og ekstraherer med 2 x 500 ml methylenchlorid.  
De organiske faser vaskes neutrale, tørres over natrium-  
sulfat og inddampes i vakuum (til sidst i højvakuum). Af  
inddampningsresten krystalliserer med ether-petroleums-  
30 ether i kulden 5-(p-toluoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxyl-  
syremethylester, der efter endnu en krystallisation af  
ethanol-petroleumsether smelter ved 74-76°C.

Eksempel 6

35 Analogt med den i eksempel 2 beskrevne metode får man ud  
fra 8,5 g 5-(p-toluoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre-  
methylester 5-(p-toluoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre  
i form af gule krystaller med smp. 186-188°C (af ether).

Eksempel 7

Analogt med den i eksempel 5 beskrevne metode får man ud fra 19 g 6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester og 48 g p-chlorbenzoylchlorid 5-(p-chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester med smp. 96-98°C (af ether-petroleumsether).

Eksempel 8

Ud fra 10 g 5-(p-chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester får man analogt med den i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåde 5-(p-chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre i form af mørkegule krystaller med smp. 187-189°C (af ethanol-petroleumsether).

Eksempel 9

På analog måde som beskrevet i eksempel 1 får man ud fra 14,5 g 6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester og 36,8 g o-chlorbenzoylchlorid 5-(o-chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester med smp. 78-80°C (af ether-petroleumsether).

Eksempel 10

På analog måde som beskrevet i eksempel 2 får man ud fra 8,7 g 5-(o-chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester og 27 ml 2 N natriumhydroxidopløsning i 100 ml methanol 5-(o-chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre med smp. 188-190°C (af ethylacetat-petroleumsether).

25

Eksempel 11

En blanding af 0,5 g 6-benzoyloxy-indan-1-carboxylsyremethylester og 1,12 g fintpulveriseret aluminiumchlorid opvarmes under omrøring til 140°C. Efter 30 minutter ved 140°C afkøles blandingen til stuetemperatur, hvorpå der tilsættes 50 g isvand og ekstraheres med 3 x 30 ml methylchlorid. De organiske faser vaskes neutrale, tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Ved kromatografering af inddampningsremanensen på 50 g silicagel med methylenchlorid som elueringsmiddel fås 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester med smp. 87-88°C (fra en blanding af ether og petroleumsether).

Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:

Til en opløsning af 13 g 6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre-methylester i 130 ml absolut tetrahydrofuran og 8,25 g triethylamin sættes dråbevis under omrøring ved 10°C  
5 11,7 g benzoylchlorid. Efter endt tilsætning lader man blandingen antage stuetemperatur, og der efterrøres i 3 timer. Derpå inddampes blandingen i vakuum til tørhed, ind-dampningsremanensen fordeles mellem methylenchlorid og vand, og den organiske fase inddampes til tørhed i vakuum. Ved  
10 destillation af inddampningsremanensen i højvakuum fås 6-benzoyloxy-indan-1-carboxylsyre-methylester som farveløs olie, kp. 190°C (0,07 mm Hg).

#### Eksempel 12

Ved en temperatur på 15-20°C under udelukkelse af fugtighed leder man i en opløsning af 27 g rå 5-benzoyl-6-acetoxy-indan-1-carboxylsyrechlorid i 200 ml vandfrit benzen tør ammoniak indtil mætning. Derpå inddamper man reaktionsopløsningen i vakuum til tørhed og fordeler inddampningsresten mellem 200 ml vand og 3 x 200 ml methylenchlorid. De organiske faser vaskes neutrale, tørres over  
20 natriumsulfat og inddampes i vakuum. Ved fraktioneret krystallisation af inddampningsresten af varmt dimethylformamid-vand får man 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyreamid med smp. 205-207°C.

25 Udgangsmaterialet kan fås som følger:

En opløsning af 20 g 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre i 200 ml acetanhydrid opvarmes i 4 timer til tilbagesvaling. Derpå inddamper man i vakuum til tørhed; til inddampningsresten sætter man 50 ml toluen og inddamper til  
30 tørhed. Dette gentages to gange. Den således opnåede rå 5-benzoyl-6-acetoxy-indan-1-carboxylsyre videreføres direkte.

Til en opløsning af det ifølge det ovennævnte opnåede råprodukt i 200 ml vandfrit benzen sætter man ved 0°C 20 ml oxalylchlorid og lader henstå i ca. 16 timer ved stuetemperatur under udelukkelse af vand. Derpå inddamper man i 5 vakuu til tørhed. Til fuldstændig fjernelse af det overskydende oxalylchlorid tilsætter man 50 ml absolut benzen og inddamper i vakuu til tørhed. Dette gentages to gange. Det i inddampningsresten tilbageblevne rå 5-benzoyl-6-acetoxy-indan-1-carboxylsyrechlorid videreforarbejdes direkte.

10

Eksempel 13

Til 5 g 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyrenitril i 50 ml ethylenglycol sætter man 5 g fintpulveriseret natriumhydroxid og opvarmer under omrøring i en inaktiv atmosfære i 18 timer til 160°C. Derpå lader man køle af til stuetemperatur, 15 hholder på 100 g isvand og ekstraherer med 2 x 100 ml ether. Vandfasen indstilles med konc. saltsyre på pH = 2 og ekstraheres med 2 x 100 ml chloroform. De organiske faser vaskes neutrale, tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuu til tørhed. Ved fraktioneret krystallisation af ethanol får man 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre med smp. 185-187°C. 20

Eksempel 14

Til 1 g 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyrenitril sættes en opløsning af 10 ml halvkoncentreret methanolisk 25 svovlsyre, og der opvarmes i 5 timer under omrøring i en indifferent atmosfære med tilbagesvaling. Derefter afkøles til stuetemperatur, hvorpå der tilsættes 30 ml vand, og blandingen ekstraheres med 2 x 20 ml ether. De organiske faser vaskes til neutral reaktion, tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuu. Ved kromatografering af inddampningsremanensen på 30 g silicagel med methylenchlorid som elueringsmiddel og efterfølgende krystallisation fra ether-petroleumsether fås 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester med smp. 89-91°C. 30

Eksempel 15

Til en opløsning af 0,326 g natrium i 10 ml absolut ethanol sættes en opløsning af 4 g 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre i 60 ml varmt ethanol. Det derved fremkomne  
5 rå natriumsalt af 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre kan renses ved omkrystallisation af isopropanol, lidt vand og acetone. Der fås gule hygroskopiske krystaller med smp.  $>275^{\circ}\text{C}$ .

Eksempel 16

10 Analogt med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fremstilles ud fra 11,9 g 6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester og 30,6 g 2,6-dichlorbenzoylchlorid 5-(2,6-dichlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester med  
15 smp.  $130-133^{\circ}\text{C}$  (fra en blanding af ether og petroleumsether).

Eksempel 17

Analogt med den i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåde fremstilles ud fra 5,1 g 5-(2,6-dichlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester 5-(2,6-dichlorbenzoyl)-6-hydroxy-  
20 indan-1-carboxylsyre med smp.  $233-235^{\circ}\text{C}$  (fra ethylacetat og petroleumsether).

Eksempel 18

Analogt med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fremstilles ud fra 20,4 g 6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester og 54,7 g m-chlorbenzoylchlorid 5-(3-chlorbenzoyl)-  
25 6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester med smp.  $75-77^{\circ}\text{C}$  (fra en blanding af ether og petroleumsether).

Eksempel 19

30 Analogt med den i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåde fremstilles ud fra 14,15 g 5-(3-chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester 5-(3-chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre med smp.  $159-161^{\circ}\text{C}$  (fra en blanding af ethylacetat og petroleumsether).

Eksempel 20

Analogt med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fremstilles ud fra 20,4 g 6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester og 47,5 g 2-fluorbenzoylchlorid 5-(2-fluorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester med smp. 97-98°C (fra en blanding af ether og petroleumsether).

Eksempel 21

Ved omsætning af 15,3 g 6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester og 29 g 2-methylbenzoylchlorid analogt med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fås efter fraktioneret destillation af råproduktet i den ved 215-220°C (0,01 mm Hg) kogende fraktion 5-(2-methylbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester med smp. 60-61°C eller 73-74°C (afhængigt af krystalmodifikationen).

Eksempel 22

Ud fra 3,2 g 5-(2-methylbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester fremstilles analogt med den i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåde 5-(2-methylbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre med smp. 169-170°C (fra en blanding af ether og petroleumsether).

Eksempel 23

Til 5,9 g 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester sættes 40 g methylamin, og der opvarmes i autoklav i 6 timer til 160°C. Efter afkøling opløses den faste reaktionsmasse i varmt ethylacetat, opkoges med aktivt kul og filtreres. Fra filtratet udkrystalliseres 5-iminobenzyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre-(N-methyl)-amid med smp. 191-192°C. Dette stof opkoges kortvarigt med 2 N saltsyre. Ved afkøling udkrystalliseres 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre-(N-methyl)-amid med smp. 183-185°C. Stoffet kan frasuges.

På analog måde fremstilles endvidere 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre-(N-ethyl)-amid med smp. 187-189°C.



Eksempel 24

- Til 3 g 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxamid sættes 50 ml eddikesyre samt 10 ml koncentreret saltsyre, og der opvarmes i 24 timer under omrøring i en nitrogenatmosfære med tilbagesvaling. Derpå inddampes blandingen i vakuum til tørhed, hvorpå der tilsættes 30 ml 2 N natriumhydroxidopløsning og ekstraheres med 2 x 50 ml ether. Vandfasen isoleres, tilsættes koncentreret saltsyre til pH-værdien 1 og ekstraheres med 2 x 50 ml ether.
- 10 De organiske faser vaskes til neutral reaktion, tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Ved kromatografering af inddampningsremanensen på 100 g silicagel med ether som elueringsmiddel og efterfølgende krystallisation fra en blanding af ether og petroleumsether fås 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre med smp. 185-187°C.

Eksempel 25

- Til 5 g 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyrenitril sættes 50 g polyphosphorsyre, og der opvarmes under omrøring i en nitrogenatmosfære i en time til 80-90°C. Derpå afkøles blandingen til 30°C, hvorpå der under omrøring og kraftig udrykning tilsættes 200 ml vand. Det dannede bundfald frafiltreres. Ved kromatografering på 200 g silicagel med acetone som elueringsmiddel samt fraktioneret krystallisation fra en blanding af dimethylformamid og vand fås 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxamid med smp. 205-207°C.

Eksempel 26

- Til en suspension af 8,05 g N-chlorsuccinimid i 200 ml absolut toluen sættes 6 ml dimethylsulfid under omrøring i en nitrogenatmosfære ved 0°C, hvorpå der ved -25°C tilsættes en opløsning af 12 g rå 5-hydroxymethylphenyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyre-methylester i 50 ml absolut toluen. Efter endt tilsætning fortsættes omrøringen i yderligere 90 minutter ved -25°C. Til reaktionsopløsningen sættes derpå 8,3 ml triethylamin, hvorefter blandingen omrøres i 5 minutter og fordeles mellem 2 x 100 ml 2 N

saltsyre og 2 x 100 ml ether. De organiske faser vaskes til neutral reaktion, tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Ved kromatografi af inddampningsremanensen på silicagel med methylenchlorid som elueringsmiddel fås 5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyre-methylester.

En opløsning af 1,0 g (3,2 mmol) 5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester i 10 ml absolut methylenchlorid afkøles til  $-10^{\circ}\text{C}$ , hvorpå der dråbevis tilsættes 4,8 ml 1,0 M opløsning af bortribromid i methylenchlorid. Efter omrøring i 10 minutter ved  $-10^{\circ}\text{C}$  hældes blandingen i isvand, hvorpå der ekstraheres med methylenchlorid. De organiske faser isoleres, vaskes med vand, hældes sammen, tørres over natriumsulfat og inddampes på en vakuumrotationsfordamper. Ved krystallisation fra ether-petroleums-ether fås 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester med smp.  $87-89^{\circ}\text{C}$ .

Udgangsmaterialet kan eksempelvis fremstilles på følgende måde:

Til en opløsning af 103 g 6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester i 500 ml tetrachlorethan sættes dråbevis under omrøring i en indifferent atmosfære ved  $0^{\circ}\text{C}$  90 ml titantetrachlorid, hvorpå der i løbet af 30 minutter tilsættes en opløsning af 60 g dichlormethyl-methylether i 100 ml absolut methylenchlorid. Omrøringen fortsættes i 40 minutter ved  $0^{\circ}\text{C}$  og derpå i 1 time ved stuetemperatur. Derefter hældes blandingen på 1 kg is, og der ekstraheres med 5 x 500 ml vand. Den organiske fase tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Ved destillation af inddampningsremanensen fås i fraktionen, som koger ved  $180^{\circ}\text{C}$  (0,09 mm Hg), en blanding af 5- og 7-formyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester, som kan adskilles ved fraktioneret krystallisation fra ether-methylenchlorid-pentan eller ved kromatografi på silicagel med methylenchlorid som elueringsmiddel. 5-Formyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylesteren smelter ved  $82-84^{\circ}\text{C}$ .

Til 2,4 g magnesiumspåner, som er dækket med lidt absolut tetrahydrofuran, sættes dråbevis og langsomt en opløsning af 15,7 g brombenzen i 100 ml absolut tetrahydrofuran under omrøring i en nitrogenatmosfære. Efter endt tilsætning  
5 fortsættes omrøringen i 1 time ved 40°C. Derpå afkøles reaktionsopløsningen til stuetemperatur, hvorefter den overføres til en tildrypningstragt, hvorpå opløsningen dråbevis og langsomt under omrøring i en indifferent atmosfære ved -10°C sættes til 23 g 5-formyl-6-methoxy-indan-  
10 l-carboxylsyremethylester i 150 ml absolut tetrahydrofuran. Efter endt tilsætning fortsættes omrøringen i 1 time ved 0°C og derefter natten over ved stuetemperatur. Derefter holdes reaktionsopløsningen i 200 ml mættet vandig ammoniumchloridopløsning, hvorefter der ekstraheres med 2 x  
15 500 ml methylenchlorid. De organiske faser vaskes til neutral reaktion, tørres over natriumsulfat, behandles 2 gange med aktivt kul og inddampes i vakuum. Den i inddampningsremanensen forekommende rå 5-hydroxymethylphenyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester (diastereomer-  
20 blanding) videreføres direkte uden yderligere rensning.

#### Eksempel 27

Til en opløsning af 3 g 5-benzoyl-6-methoxy-1-inden-1-carboxylsyremethylester i 30 ml methylacetat sættes 0,5 g  
25 palladium (5%'s på kul), og der hydrogeneres, indtil der er optaget 1 ækvivalent hydrogen. Derefter frafiltreres katalysatoren, og filtratet inddampes i vakuum til tørhed. Ved kromatografi af inddampningsremanensen på 140 g silicagel med methylenchlorid som elueringsmiddel og fraktioneret krystallisation fra ether-petroleums-  
30 ether fås 5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester med smp. 108-110°C. Analogt med eksempel 26 fås herudfra 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester.

Eksempel 28

Til en opløsning af 2,8 g rå 6-methoxy-5-benzoyl-indan-1-carboxyaldehyd i 50 ml absolut methanol sættes dråbevis og langsomt under omrøring i en vandfri atmosfære ved  
5 10-15°C 2,9 g carosyre (fremstillet under anvendelse af den i J. Org. Chem., 33, 2525 (1968), beskrevne fremgangs-  
måde). Efter endt tilsætning fortsættes omrøringen i 4 timer ved 15°C. Derpå tilsættes 100 ml vand, og blandingen ekstraheres med 3 x 50 ml ether. De organiske faser vaskes  
10 med 100 ml 0,1 N natriumhydrogensulfitopløsning og derpå med 100 ml vand, tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Ved kromatografi af inddampningsremanensen på 100 g petroleumsether fås 6-methoxy-5-benzoyl-indan-1-carboxylsyremethylester med smp. 108-110°C. Analogt med eksempel  
15 26 fås herudfra 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester.

Udgangsmaterialet kan f.eks. fremstilles på følgende måde:

Til en suspension af 50 g aluminiumchlorid i 60 ml methylenchlorid sættes dråbevis under omrøring i en vandfri atmosfære ved 0-5°C 12,2 g 6-methoxyindanon og derpå  
20 31,7 g benzoylchlorid. Efter endt tilsætning fortsættes omrøringen i 1 time ved 0-5°C. Derpå hældes reaktionsblandingen på 1 kg is, og der ekstraheres med 2 x 500 ml methylenchlorid. De organiske faser hældes sammen, vaskes  
25 med 2 x 500 ml 2 N saltsyre og derpå med 2 x 500 ml vand, tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Fra inddampningsremanensen krystalliserer 6-methoxy-5-benzoylindanon efter udrykning med ether-petroleumsether efter behandling med aktivt kul.

30 Til en blanding af 4 g triphenyl-2-oxa-propylphosphoniumbromid og 2,7 g af den ovenfor fremstillede forbindelse i 30 ml absolut dimethylsulfoxid sættes portionsvis under omrøring i en indifferent atmosfære ved stuetemperatur 480 ml natriumhydrid (50%'s i mineralolie). Efter endt tilsætning  
35 fortsættes omrøringen i 2 timer ved stuetemperatur og der-

efter i 14 timer ved 80°C. Derefter afkøles blandingen til stuetemperatur, hvorpå den fordeles mellem 3 x 50 ml methylenchlorid og 100 ml vand. De organiske faser vaskes til neutral reaktion, tørres over natriumsulfat og inddampes i 5 vakuum og til sidst i højvakuum. Ved kromatografi af inddampningsremanensen på 100 g silicagel med chloroform-ether (20:1) som elueringsmiddel fås den rå 6-methoxy-5-benzoyl-indan-1-yliden-methylether, som straks videreføres, idet der til en opløsning af 2,1 g af denne forbindelse i 10 40 ml tetrahydrofuran sættes 4 ml 40%'s vandig perchlorsyre, hvorpå der opvarmes i 90 minutter til tilbagesvaling under omrøring. Derefter afkøles blandingen til stuetemperatur, der tilsættes 150 ml vand, hvorpå der ekstraheres med 3 x 50 ml methylenchlorid. De organiske faser vaskes med 15 50 ml mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og derpå med vand, tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Ved kromatografi af inddampningsremanensen på 100 g silicagel med ether-chloroform (1:20) som elueringsmiddel fås det 20 yderligere rensning anvendes direkte ved den videre omsætning.

#### Eksempel 29

En opløsning af 0,5 g (1,6 mmol) 5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester i 5 ml 48%'s HBr opvarmes i 25 15 minutter med tilbagesvaling. Derefter afkøles blandingen, hvorpå den fortyndes med vand og ekstraheres med methylenchlorid. De organiske faser vaskes med vand, holdes sammen, tørres over natriumsulfat og inddampes på en vakuumrotationsfordamper. Ved krystallisation fra isoprop-30 anol fås 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre med smp. 184-186°C.

Man kan imidlertid også gå ud fra 5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyre, der f.eks. kan fremstilles på følgende måde:

a) Analogt med den i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåde 35 fremstilles ud fra 4,7 g 5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester og 20 ml 1 N natriumhydroxidopløs-

ning i 50 ml methanol 5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyre med smp. 126-128°C (fra ether-petroleumsether).

- b) Til en blanding af 20,6 g 6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester og 10,3 g benzonitril i 100 ml absolut ether sættes 15 g vandfrit zinkchlorid, hvorpå der tilføres hydrogenchloridgas til mætning, og blandingen henstår natten over under hydrogenchloridtryk. Overskud af hydrogenchlorid fjernes i vakuum, hvorpå blandingen udvaskes med 3 x 100 ml varm ether. Til remanensen sættes 10 100 g is. Det udskilte ketimid-hydrochlorid isoleres ved sugefiltrering, vaskes med lidt 0,05 N saltsyre og derpå med ether, hvorefter det koges med 500 ml 2 N natriumhydroxidopløsning under omrøring. Det udfældede produkt omkrystalliseres fra ether/petroleumsether, hvorved man 15 får 5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyre med smp. 126-128°C.

#### Eksempel 30

- Til en opløsning af 6,2 g (20 mmol) 5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester og 9,0 g (60 mmol) natriumiodid i 40 ml acetonitril sættes dråbevis i løbet af ca. 20 10 minutter 6,48 ml (60 mmol) trimethylchlorsilan. Reaktionsblandingen koges derefter natten over med tilbagesvaling, hvorefter den afkøles, der tilsættes vand og ekstraheres med methylenchlorid. De organiske faser vaskes med 25 natriumthiosulfatopløsning og med vand, hældes sammen, tørres over natriumsulfat og inddampes på en vakuumrotationsfordamper. Ved krystallisation fra isopropanol fås 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre med smp. 184-186°C.

30

#### Eksempel 31

- En blanding af 0,78 g (2,5 mmol) 5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester, 1,0 g (7,5 mmol) phenyltrimethylsilan og 1,91 g (7,5 mmol) iod opvarmes i 4 timer til 110°C. Reaktionsblandingen afkøles, der tilsættes vand, 35 hvorpå der ekstraheres med methylenchlorid. De organiske

faser ekstraheres med 2 N natriumhydroxidopløsning. Den basiske vandige fase syrnes med 6 N saltsyre, og iodet reduceres med natriumthiosulfatopløsning. Produktet ekstraheres med methylenchlorid. De organiske faser vaskes med vand, hældes sammen, tørres over natriumsulfat og ind-

5 dampes på en vakuumrotationsfordamper. Ved krystallisation fra isopropanol fås 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre med smp. 184-186°C.

#### Eksempel 32

10 En blanding af 0,62 g (2,0 mmol) 5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester og 1,5 g (4,4 mmol) triphenylphosphinhydrobromid opvarmes i 3 timer til 170°C. Derpå tilsættes lige store dele methylenchlorid og 2 N natriumhydroxidopløsning. Den basiske vandige fase isoleres, sy-

15 nes med 6 N saltsyre, hvorpå produktet ekstraheres med methylenchlorid. De organiske faser vaskes med vand, hældes sammen, tørres over natriumsulfat og inddampes på en vakuumrotationsfordamper. Ved krystallisation fra isopropanol fås 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre med smp.

20 184-186°C.

#### Eksempel 33

32 g 5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyrechlorid sættes langsomt under omrøring til 250 ml absolut methanol, og der opvarmes under udelukkelse af fugtighed i 2 timer

25 under tilbagesvaling. Opløsningsmidlet fjernes i vakuum, og den olieagtige remanens udrides med ether. På denne måde fås 5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyremethylester med smp. 107-109°C.

Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:

30 Til en opløsning af 45 g 5 benzoyl-6-methoxy-indan-1-carboxylsyre i 150 ml vandfrit benzen sættes 32 g thionylchlorid, og der opvarmes under udelukkelse af fugtighed i én time med tilbagesvaling. Derefter fjernes opløsningsmidlet og overskud af thionylchlorid i vakuum. Det som inddamp-

35 ningsremanens fremkomne rå 5-benzoyl-6-methoxy-indan-1-

carboxylsyrechlorid anvendes i rå form.

Eksempel 34

Til en suspension af 26,0 g aluminiumchlorid i 120 ml methylenchlorid sættes dråbevis en opløsning af henholdsvis 8,1 g (+)- og (-)-6-methoxy-1-indancarboxylsyremethylester, og der omsættes i 12 timer ved stuetemperatur. Derpå tilsættes dråbevis 13,9 ml benzoylchlorid, idet temperaturen holdes under 30°C. Efter omsætning i yderligere 48 timer hældes reaktionsblandingen i en blanding af is og saltsyre, og der ekstraheres med methylenchlorid. Methylenchloridfaserne vaskes fire gange med vand, og efter tørring over magnesiumsulfat og inddampning fås de rene (-)- og (+)-5-benzoyl-6-hydroxy-1-indancarboxylsyremethylestere i form af en gul olie, som kan anvendes uden yderligere rensning.

8,9 g (+)-5-benzoyl-6-hydroxy-1-indancarboxylsyremethylester opløses i 440 ml diethylether, hvorpå der ekstraheres med 89 ml 2 N natriumhydroxidopløsning og derpå med vand. De sammenblandede vandige faser neutraliseres straks med 89 ml 2 N saltsyre, og der ekstraheres to gange med diethylether. Efter tørring af de organiske ekstrakter over magnesiumsulfat, inddampning og krystallisation fra methylenchlorid/petroleumsether fås den rene (+)-5-benzoyl-6-hydroxy-1-indancarboxylsyre med smp. 177-181°C,  $[\alpha]_D^{20} = 22^\circ \pm 1^\circ$  (c = 0,977 i CHCl<sub>3</sub>).

På tilsvarende måde kan man også fremstille (-)-5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester,  $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ \pm 1^\circ$  (c = 0,940 i CHCl<sub>3</sub>).

Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:

44,8 g 6-methoxy-1-indancarboxylsyre opløses under svag opvarmning i 175 ml acetone, og der tilsættes en opløsning af 50 g brucin i 185 ml vand og 125 ml acetone, hvorpå der foretages krystallisation ved -15°C.

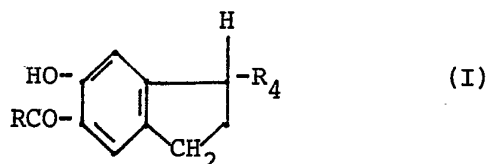


Efter yderligere to ganges omkrystallisation fås det rene diastereoisomere brucinsalt, hvoraf der ved tilsætning af 2 N svovlsyre fås (-)-6-methoxy-1-indancarboxylsyre med  $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1,554 i benzen), som efter forestring  
5 med diazomethan anvendes direkte i det efterfølgende trin.

Fra moderluden fås ved syrning med 2 N svovlsyre (+)-6-methoxy-1-indancarboxylsyre,  $[\alpha]_D^{20} = 15^\circ \pm 1^\circ$  (c = 2,458 i benzen).

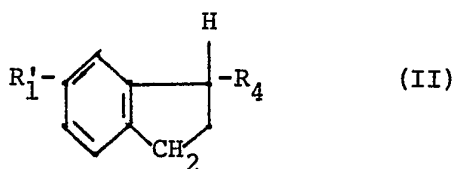
## P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyrederivater med den almene formel



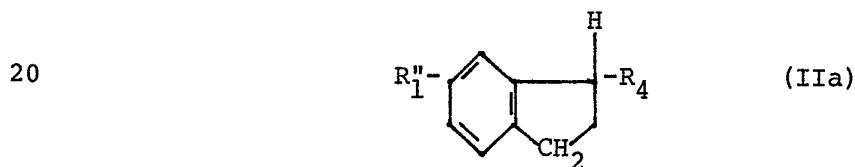
5 hvori R betyder en phenylgruppe, som eventuelt er substitu-  
eret med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, halogen og/eller trifluor-  
methyl, og R<sub>4</sub> betyder carboxy, alkoxy-carbonyl med 1-7 carbon-  
atomer i alkyldelen eller eventuelt med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller  
10 phenyl substitueret carbamyl, herunder deres optiske isome-  
rer, eller farmaceutisk acceptable salte deraf, k e n d e  
t e g n e t ved, at man

a) omsætter en forbindelse med den almene formel



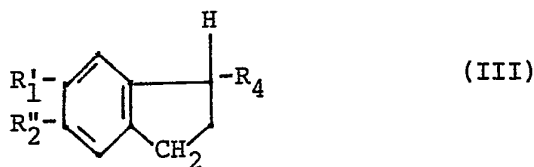
15 hvori R<sub>1</sub>' betyder hydroxy eller C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy, og R<sub>4</sub> har den  
ovenfor angivne betydning, i nærværelse af en sur katalysa-  
tor med en carboxylsyre med formelen R-C(=O)-OH eller for-  
trinsvis et funktionelt derivat deraf, hvori R har den  
ovenfor angivne betydning, eller

b) omlæjrer en forbindelse med formelen



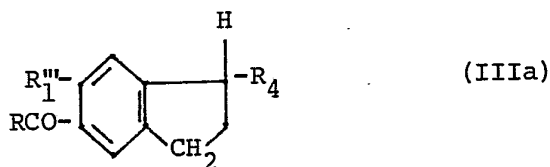
20 hvori R<sub>1</sub>'' betyder en gruppe med formelen R-C(=O)-O-, og R og R<sub>4</sub>  
har de ovenfor angivne betydninger, i nærværelse af en sur  
katalysator eller ad fotokemisk vej, eller

c) i en forbindelse med den almene formel



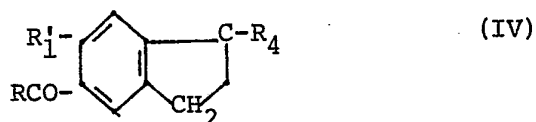
hvor  $R_1'$  har den ovenfor anførte betydning, og  $R_2''$  betyder en gruppe med formelen  $R-CH(OH)-$  eller  $R-CH_2-$ , og  $R$  og  $R_4$  har de ovenfor angivne betydninger, oxiderer gruppen  $R_2''$  til gruppen  $R-C(=O)-$ , eller

d) i en forbindelse med formelen



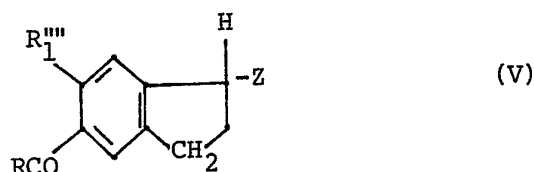
hvor  $R_1'''$  betyder  $C_1-C_7$ -alkoxy eller  $C_2-C_7$ -alkanoyloxy, og  $R$  og  $R_4$  har de ovenfor angivne betydninger, omdanner  $R_1'''$  til hydroxy, eller

e) i en forbindelse med formelen



hvor  $R$ ,  $R_1'$  og  $R_4$  har de ovenfor angivne betydninger, reducerer dobbeltbindingen i  $\alpha, \beta$ -stillingen til  $R_4$ , eller

f) underkaster en forbindelse med formelen



hvor  $Z$  betyder en gruppe  $-CZ_1Z_2Z_3$ , hvor  $Z_1$ ,  $Z_2$  og  $Z_3$

tilsammen betyder en nitrilgruppe, eller  $Z_1$  og  $Z_2$  tilsammen betyder en oxogruppe og  $Z_3$  et halogenatom,  $R_1''''$  betyder hydroxy,  $C_1-C_7$ -alkoxy eller  $C_2-C_7$ -alkanoyloxy, og R har den ovenfor angivne betydning, hydrolyse (omsætning med vand), alkoholyse (omsætning med en  $C_1-C_7$ -alkanol) eller aminolyse (omsætning med ammoniak, en  $C_1-C_4$ -alkylamin, som indeholder mindst ét hydrogenatom, eller anilin), eller g) i en forbindelse med formlen (V), hvori Z betyder en eventuelt på hydratform foreliggende formylgruppe, oxidere gruppen Z til carboxy, idet  $R_1''''$  og R har de ovenfor angivne betydninger,

5  
10  
15  
20

hvorefter i en ved a), c) eller e)-g) fremstillet forbindelse grupperne  $R_1'$  eller  $R_1''''$  om nødvendigt omdannes til en hydroxygruppe, og man i en fremstillet forbindelse om ønsket hydrolyserer alkoxy-carbonyl  $R_4$  eller eventuelt  $C_1-C_4$ -alkyleret eller phenyleret carbamyl  $R_4$  til carboxy, forestrer carboxy  $R_4$  til alkoxy-carbonyl eller omdanner carboxy eller alkoxy-carbonyl  $R_4$  til eventuelt  $C_1-C_4$ -alkyleret eller phenyleret carbamyl og/eller opspalter et fremstillet racemat i de optiske antipoder og/eller omdanner et fremstillet salt til den fri forbindelse eller omdanner en fremstillet fri forbindelse til et farmaceutisk acceptabelt salt.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller forbindelser med formlen I, hvori R betyder phenyl, som eventuelt er monosubstitueret med  $C_1-C_4$ -alkyl,  $C_1-C_4$ -alkoxy eller halogen, og  $R_4$  betyder carboxyl, som eventuelt er esterificeret med en  $C_1-C_4$ -alkanol.

25

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester.

30

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnethet ved, at man fremstiller 5-(o-chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyremethylester.
6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnethet ved, at man fremstiller 5-benzoyl-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyreamid.
7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnethet ved, at man fremstiller 5-(o-chlorbenzoyl)-6-hydroxy-indan-1-carboxylsyre.

Fremdragne publikationer:

DK fremlæggeskrift nr. 130582  
DK patent nr. 125550.