



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **94-00750**

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: **29.10.1992**

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate: **05.11.1991 US 07/787,870;**
20.03.1992 US 07/854,195;

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **US 92 / 09427 29.10.1992**

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 93/08799 13.05.1993**

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.08.2002 BOPI nr. **8/2002**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 3642785; EP 206241

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(71) Solicitant: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA, US;**

(73) Titular: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA, US;**

(72) Inventatori: **RUSSELL DONOVAN COUSINS, OXFORD, PENNSYLVANIA, US; JOHN DUNCAN ELLIOTT,**
WAYNE, PENNSYLVANIA, US; AMPARO MARIA LAGO, AUDUBON, PENNSYLVANIA, US; DALE
JACK LEBER, DOYLESTOWN, PENNSYLVANIA, US; PEISHOFF CATHERINE ELIZABETH,
WEST CHESTER, PENNSYLVANIA, US;

(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A., BUCUREȘTI;**

(54) **DERIVAȚI DE İNDAN, PROCEDU DE PREPARARE, COMPOZIȚIE
FARMACEUTICĂ CARE İI CONȚINE ȘI METODĂ DE TRATAMENT**

(57) **Rezumat:** Prezenta invenție se referă la derivați de indan, la un procedeu de preparare, la o compoziție farmaceutică care îi conține și la o

metodă de tratament a hipertensiunii arteriale. Derivații de indan, conform invenției, sunt utilizați ca receptori antagonici de endotelină.

Revendicări: 8

RO 117847 B1



RO 117847 B1

Prezenta invenție se referă la derivați de indan, la un procedeu de preparare, la o compoziție farmaceutică care îi conține și la o metodă de tratament a hipertensiunii arteriale. Derivații de indan, conform invenției, sunt utilizați ca receptori antagonici de endotelină.

5 Endotelina (ET) este o peptidă vasoconstrictoare foarte activă, sintetizată și eliberată prin endotelium vascular.

Endotelina există sub trei izoforme, ET-1, Et-2 și ET-3. Dintre acestea, s-a constatat că numai Et-1 și ET-3 sunt exprimate în sistemele mamiferelor. În lipsa altor indicații, termenul "endotelină" va însemna oricare sau toate izoformele de endotelină.

10 Endotelina are efecte deosebite asupra sistemului cardiovascular și în special, asupra circulației coronariene, renale și cerebrale. Eliberarea la un nivel înalt sau anormal de endotelină este asociată cu contracția musculaturii netede care este implicată în patogeniza cardiovasculară, cerebrovasculară, respiratorie și patofiziologia renală.

15 Niveluri ridicate de endotelină au fost semnalate în plasma pacienților cu hipertensiune fundamentală, infarct miocardic acut, hemoragie subarahnoidă, arteroscleroză și la pacienții cu uremie supuși la dializă.

20 *In vivo*, endotelina are efecte pronunțate asupra presiunii sângelui și activității cardiace. O injecție intravenosă cu ET (0,1 până la 3 nmol/kg) la șoareci are ca efect un răspuns depresiv, temporar, dependent de doză (durând, între 0,5 până la 2 min) urmat de o creștere susținută a presiunii sângelui arterial, dependent de doză, care rămâne ridicată, timp de 2...3 h, în urma administrării. Doze mai mari de 3 nmol/kg la șoareci adesea pot fi fatale.

25 Endotelina pare să producă un efect preferențial în stratul renal vascular. Ea provoacă o scădere marcantă de lungă durată în fluxul sângelui renal, însoțită de o scădere semnificativă în GFR, volumul urinei, excreția urinară de sodiu și potasiu. Endotelina produce un susținut efect antinatriuretic în ciuda creșterilor semnificative din peptida natriurică atrială. Endotelina, de asemenea, stimulează activitatea reninei din plasmă. Aceste rezultate sugerează că ET este implicată în reglarea funcției renale și este implicată într-o varietate de disfuncții renale, inclusiv disfuncția renală acută, nefrotoxicitatea ciclosporinei și boala renală cronică.

30 Studiile au arătat că *in vivo* vascularizația cerebrală este foarte sensibilă, atât la efectul vasodilatator, cât și la efectul vasoconstrictor al endotelinei. De aceea ET poate fi un important mediator a vasospasmului cerebral, o consecință frecventă și adesea fatală a hemoragiei subarahnoidale.

35 De asemenea, ET are efecte directe asupra sistemului nervos central cum ar fi, apnea severă și leziuni ischemice care sugerează că ET poate contribui la dezvoltarea infarcturilor cerebrale și moartea neuronală.

40 ET a fost, de asemenea, implicată în ischemia cardiacă (Nichols ș.a. Br. J. Pharm. 99: 597-601, 1989 și Clozel și Clozel, Circ. Res., 65: 1193-1200, 1989), vasospasmul coronarian (Fukuda ș.a., Eur. J. Pharm. 165: 301-304, 1989 și Lüscher, Circ. 83: 701, 1991), boala de inimă, proliferarea celulelor vasculare ale musculaturii netede (Takagi, Biochem. & Biophys. Res. Commun.; 168: 537-543, 1990, Bobek ș.a., Am. J. Physiol. 258: 408-C415, 1990) și arteroscleroza (Nakaki ș.a., Biochem. & Biophys. Res. Commun. 158: 880-881, 1989 și Lerman ș.a. New Eng. J. Of Med. 325: 997-1001, 1991). Niveluri crescute de endotelină au fost prezentate după angioplastia bolusului coronarian (Kadel ș.a., Nr 2491 Circ. 82: 627, 1990).

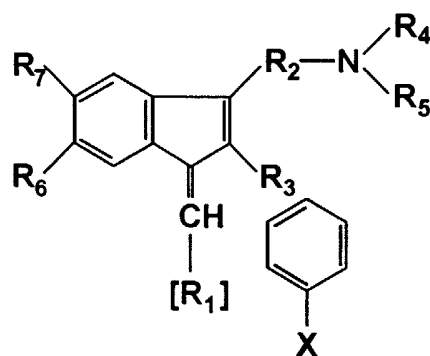
45 În plus, s-a constatat că endotelina este un potențial constrictor al țesutului căilor respiratorii izolate de la mamifere, inclusiv bronhia umană (Unchida ș.a. Eur J. Of Pharm. 154: 227-228 1988, LaGente, Clin. Exp. Allergy 20: 343-348, 1990 și Spingall ș.a., Lancet, 337: 697-701, 1991). Endotelina a fost asociată cu inducerea leziunilor hemoragice și

RO 117847 B1

necrotice în mucoasa gastrică (Whittle ș.a. Br. J. Pharm 95: 1011-1013); fenomenul Raynaud (Cinniniello ș.a., Lancet 337: 114-1115, 1991); migrena (Edmeads, Headache, Feb, 1991, p 127); septicemie (Weitzberg ș.a., Circ Shock 33: 222-227, 1991; Pittet ș.a., Ann. Srug. 213: 262-264, 1991); leziunea renală indusă de ciclosporină sau hipertensiunea (Eur. J. Pharmacol., 180:191-192, 1990, Kidney Int., 37: 1487-1491, 1990) și șocul endotoxinei și alte boli induse de endotoxină (Biochem. Biophys. Res. Commun., 161:1220-1227, 1989, Acta Physiol. Scand. 137:317-318, 1989).

Astfel, receptorii antagonici de endotelină vor oferi cale unică către farmacoterapia hipertensiunii, disfuncției renale, bolii cerebrovasculare, ischemiei miocardice, angină, disfuncției cardiace, astmului, arterosclerozei, fenomenului Raynaud, ulcerelor, septicemiei, migrenei, glaucomului, șocului prin endotoxină, leziuni interne multiple induse de endotoxină, sau coagulare intravasculare diseminată, leziunii renale indusă de ciclosporină și ca adjuvant în anginoplastie și prevenirea restenozei.

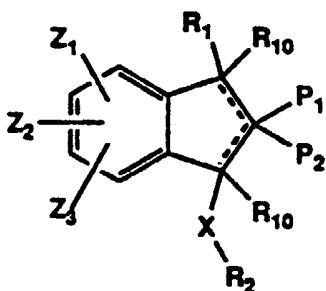
Se cunoaște un compus cu formula:



în care: X este hidrogen, haloalchil inferior, alchil inferior sau sulfinilalchil inferior; R₂ poate fi hidrogen sau alchil inferior; R₃ poate fi hidrogen sau alchil inferior; R₄ poate fi acetil sau toluilsulfonil sau împreună cu R₃ și azotul la care sunt atașați, ftalimido; R₅ este alchil inferior; R₆ poate fi hidrogen, halogen sau trifluormetil și R₇ poate fi hidrogen, halogen, alcoxi inferior sau dialchilamino inferior (US 3642785).

De asemenea, se cunoaște un procedeu de preparare a acidului *cis*-5-fluor-2-metil-1-(4-metiltiobenziliden)-inden-acetic prin reacția unui alchil ester inferior al acidului 5-fluor-2-metil-inden-3-acetic cu o cantitate echimoleculară de 4-metiltio-benzaldehidă într-un sistem în două faze solid-lichid, în care faza solidă este alcoolat sau hidroxid de potasiu și faza lichidă este o soluție de reactivi într-un solvent organic inert în condițiile de reacție, în prezența unui catalizator de transfer de fază și, la o temperatură cuprinsă, între -20 și 20°C (EP 206241).

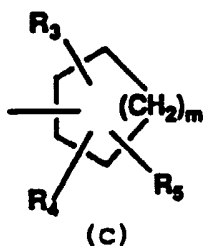
Derivații de indan, conform invenției, au formula generală I:



(I)

în care: R_1 este $-X(CH_2)_nAr$ sau $-X(CH_2)_nR_8$ sau

100



105

R_2 este hidrogen, Ar sau (c)

110

P_1 este $-X(CH_2)_nR_8$,

P_2 este $-X(CH_2)_nR_8$ sau $-XR_9Y$,

R_3 și R_5 reprezintă în mod independent hidrogen, R_{11} , OH, C_{1-8} alcoxi, $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, CF_3 , $NHCOR_6$, $-XR_9Y$ sau $-X(CH_2)_nR_8$, în care grupările metilen ale $-X(CH_2)_nR_8$ pot fi nesubstituite sau substituite prin una sau mai multe grupări $-(CH_2)_nAr$,

115

R_4 este hidrogen, R_{11} , OH, C_{1-5} alcoxi, $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, $-X(R_{11})$, Br, F, I, Cl sau $NHCOR_6$, în care, gruparea C_{1-5} alcoxi poate fi nesubstituită sau substituită prin OH, metoxi sau halogen; R_6 reprezintă în mod independent hidrogen sau C_{1-4} alchil;

R_7 reprezintă în mod independent hidrogen, C_{1-6} alchil sau $(CH_2)_nAr$;

R_8 reprezintă hidrogen, R_{11} , COH_2 , PO_3H_2 , $P(O)(OH)R_7$ sau tetrazol;

120

R_9 este C_{1-10} alchil, C_{2-10} alchenil sau fenil, toate aceste grupări putând fi nesubstituite sau substituite prin unul sau mai multe grupări OH, $N(R_6)_2$, COOH, halogen sau XC_{1-5} alchil;

R_{10} este R_3 sau R_4 ;

R_{11} este C_{1-8} alchil, C_{2-8} alchenil, C_{2-8} alchinil, toate aceste grupări putând fi nesubstituite sau substituite prin unul sau mai multe grupări OH, CH_2OH , $N(R_6)_2$ sau halogen;

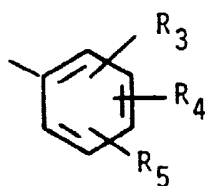
125

X este $(CH_2)_n$, O, NR_6 sau $S(O)_q$;

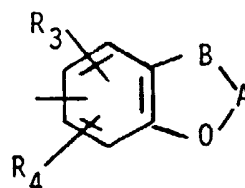
Y este CH_3 sau $-CH_2X(CH_2)_nAr$;

Ar este:

130



(a)



(b)

135

naftil, indolil, piridil sau tienil, oxazolidinil, oxazolil, tiazolil, izotiazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, imidazolil, imidazolidinil, tiazolidinil, izoxazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, morfolinil, piperidinil, piperazinil, pirolil sau pirimidil, toate aceste grupări pot fi nesubstituite sau substituite prin una sau mai multe grupări R_3 sau R_4 ;

140

A este $C=O$ sau $[C(R_6)_2]_m$;

B este $-CH_2-$ sau $-O-$;

Z_1 sau Z_2 reprezintă în mod independent hidrogen, C_{1-8} alchil, C_{2-8} alchenil, C_{2-8} alchinil, OH, C_{1-8} alcoxi, $S(O)_qC_{1-8}$ alchil, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, $NHCOR_6$, $-X(CH_2)_nR_8$, fenil, benzil sau C_{3-6} cicloalchil, în care C_{1-8} alchil, C_{2-8} alchenil sau C_{2-8} alchinil pot fi substituite opțional prin COOH, OH, $CO(CH_2)_nCH_3$, $CO(CH_2)_nCH_2N(R_6)_2$ sau halogen; sau Z_1 și Z_2 împreună pot fi $-O-A-O-$ pe grupări carbonil învecinate;

145

Z_3 este Z_1 sau XR_9Y ;

RO 117847 B1

q este 0, 1 sau 2;

n este un număr întreg, de la 0 la 6;

m este 1, 2 sau 3

150

și linia punctată indică prezența opțională a dublei legături;

și sărurile lor acceptabile din punctul de vedere farmaceutic, cu condiția că, R_2 nu este hidrogen atunci când X este $S(O)_q$; atunci când dubla legătură opțională este prezentă există doar un R_{10} și nu există P_1 ;

derivatul cu formula I nu este acidul (1 RS)-1,3-difenil indan-2-carboxilic; acidul (*cis, cis*)-(1 RS, 3 SR)-1,3-difenil indan-2-carboxilic; acidul (1 RS)-3-[3-metil-1-fenil-(1H)-ind-2-en-1-il] propionic; sau acidul (1 RS)-2[1,3-difenil-(1H)-ind-2-en-2-il] etanoic.

155

Toate grupările alchil, alchenil, alchil și alcoxi pot fi liniare sau ramificate. Termenul "halogen" este utilizat pentru a desemna iod, fluor, clor sau brom. Grupările alchil pot fi substituie prin unul sau mai mulți halogeni până la perhalogenare.

160

Derivații de indan, conform invenției, pot conține unul sau mai mulți atomi de carbon asimetrici și pot exista în formă racemică și optic activă.

Derivații preferați sunt aceia în care, R_1 este $X(CH_2)_nAr$, dihidrobenzofuranil, benzo-dioxanil, ciclohexil sau C_{1-4} alchil, R_2 este o grupare cu formula (a) sau (b), C_{1-4} alchil, indolil sau hidrogen; R_3 și R_5 reprezintă în mod independent hidrogen, OH, C_{1-5} alcoxi, halogen, $-OC_{1-4}$ alchil fenil, $R_{11}CO_2R_7$, C_{1-4} alchil, $N(R_6)_2$, $NH(CO)CH_3$, $-X(CH_2)_nR_8$, $-XR_9$, piridil, fenil sau $S(O)_pC_{1-5}$ alchil; R_4 este hidrogen, OH, C_{1-5} alcoxi, halogen, C_{1-4} alchil, $N(R_6)_2$, $NH(CO)CH_3$ sau $S(O)_pC_{1-5}$ alchil; Z_1 , Z_2 și Z_3 sunt în mod independent XR_9Y , benzil, hidrogen, OH, C_{1-5} alcoxi, $-N(R_6)_2$, $S(O)_qC_{1-8}$ alchil; $NHCOR_6$, $X(CH_2)_nR_8$ sau halogen, sau Z_1 și Z_2 împreună pot fi $-O-A-O$ pe atomii de carbon învecinați; P_1 și P_2 reprezintă în mod independent hidrogen, CO_2H sau tetrazol; Ar este o grupare cu formula (a) sau (b), fenil sau piridil și X este $(CH_2)_n$ sau oxigen.

165

170

Derivații, conform invenției, mai preferați sunt aceia în care, R_3 este hidrogen, $-X(CH_2)_nR_8$ sau $R_{11}CO_2R_7$; R_4 și R_5 reprezintă în mod independent hidrogen, OH, C_{1-5} alcoxi, SC_{1-5} alchil, F, Br, C_{1-3} alchil sau NH_2 ; Z_1 și Z_3 reprezintă hidrogen și Z_2 este hidrogen, OH, C_{1-5} alcoxi, halogen, $X(CH_2)_nR_8$, NH_2 , benzil sau $NH(CO)CH_3$ sau Z_1 și Z_2 împreună pot fi $O-A-O$ pe atomi de carbon învecinați.

175

Derivații cei mai preferați sunt aceia în care, R_1 este o grupare cu formula (b) și R_2 este o grupare cu formula (a) sau (b); A este CH_2 , B este $-O-$; nu există legătura dublă opțională; R_1 și XR_2 sunt *trans* față de P_1 , Z_2 este OH, C_{1-5} alcoxi, $-OCH_2CHCH_2$ sau hidrogen, Z_1 este hidrogen, R_3 este hidrogen, $X(CH_2)_qCO_2H$ sau $CH=CHCO_2H$, R_4 este hidrogen, fenil substituit sau C_{1-2} alcoxi și R_5 , R_{10} și P_2 sunt hidrogen.

180

Derivații, conform invenției, sunt aleși din grupul constând din:

acidul (1RS, 2SR, 3SR)-1-(4-metoxifenil)-3-(3,4-metilendioxifenil)indan-2-carboxilic;

acidul (1RS, 2RS, 3SR)-5-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1-(3,4-metilendioxifenil)indan-2-carboxilic;

185

acidul (1RS, 2SR, 3SR)-5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-1-(3,4-metilendioxifenil)indan-2-carboxilic;

acidul (1RS, 2SR, 3SR)-1,3-bis(3,4-metilendioxifenil)-5,5-hidroxiindan-2-carboxilic;

acidul (1RS, 2SR, 3RS)-3-(2-carboximetoxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-metilendioxifenil)-5-(prop-1-iloxi)-indan-2-carboxilic;

acidul (1RS, 2SR, 3RS)-3-(2-carboximetoxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-metilendioxifenil)-5-(prop-1-iloxi)-indan-2-carboxilic;

190

acidul (1RS, 2SR, 3SR)-3-(2-carboximetoxi-4-metoxifenil)-1-(2-metoxi-4,5-metilen-dioxifenil)-5-(prop-1-iloxi)-indan-2-carboxilic;

acidul (1RS, 2SR, 3RS)-3-[2-(1-carboxiet-2-iloxi)-4-metoxifenil]-1-(3,4-metilendioxifenil)-5-(prop-1-iloxi)-indan-2-carboxilic, sare de bis-diciclohexilamină;

195

RO 117847 B1

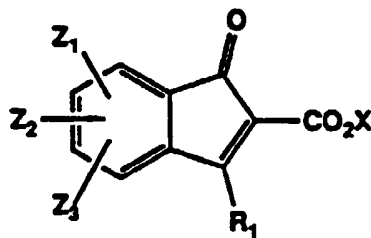
acidul (1RS, 2SR, 3SR)-3-[2-(E)-2--carboxieten-1-il]-4-metoxifenil]-1-(3,4-metilendioxfenil)-5-(prop-1-iloxi)-indan-2-carboxilic;

acidul (1RS, 2SR, 3SR)-3-[2-(2-carboxiet-1-il)-4-metoxifenil]-1-(3,4-metilendioxfenil)-5-(prop-1-iloxi)-indan-2-carboxilic;

200 acidul (1RS, 2SR, 3SR)-3-[2-(3-carboxifenil)-4-metoxifenil]-1-(3,4-metilendioxfenil)-5-(prop-1-iloxi)-indan-2-carboxilic.

Procedeul de preparare a derivaților, conform invenției, cuprinde reacția unui compus cu formula II:

205

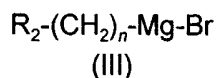


210

(II)

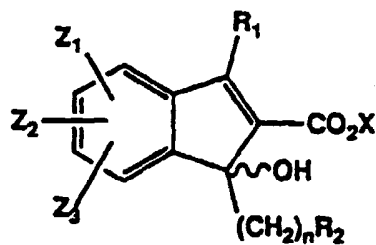
în care: Z_1 , Z_2 , Z_3 și R_1 au semnificația de mai sus sau reprezintă o grupare convertibilă la acestea și X este alchil, cu un compus organomagnezian cu formula III:

215



în care: R_2 are semnificația de mai sus sau este o grupare convertibilă la aceasta, într-un solvent adecvat, obținându-se compusul cu formula IV:

220



225

(IV)

care este apoi redus și ulterior, atunci când se dorește sau este necesar, are loc

230

- inserția lui R_{10} , altul decât hidrogen, prin adiție conjugată și/sau
 - alchilarea sau acilarea pentru a rezulta compuși în care, P_1 și P_2 sunt alții decât CO_2H și/sau
 - conversia lui R_1 , R_2 , Z_1 , Z_2 și Z_3
- pentru a obține derivatul cu formula I.

235

Compoziția farmaceutică, conform invenției, este constituită dintr-o cantitate eficientă terapeutic de derivați cu formula I sau sărurile lor acceptabile, din punct de vedere farmaceutic, calculate ca acizi liberi, în asociere cu un purtător acceptabil, din punct de vedere farmaceutic.

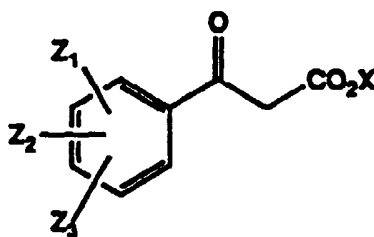
240

Metoda de tratament a hipertensiunii arteriale, insuficienței renale sau bolilor cerebrovasculare prin antagonizarea receptorilor endotelinei, conform invenției, constă în administrarea la un pacient din compoziția definită mai sus, a unei doze zilnice de 0,01...40 mg/kg în cazul administrării orale, 0,001...40 mg/kg, în cazul administrării parenterale și, respectiv, 10...500 mg/persoană în cazul administrării intranazale și inhalării orale, de 1 până la 6 ori pe zi, până la ameliorarea simptomelor.

RO 117847 B1

Derivații cu formula I de mai sus pot fi preparați prin:

a) reacția unui compus cu formula (2) în care, X este C₁₋₅ alchil:



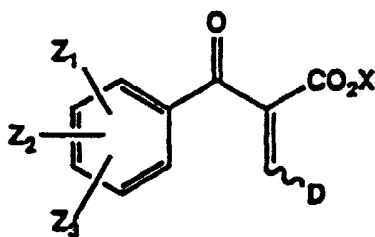
(2)

cu o benzaldehidă substituită sau aldehydă cu formula (3):

D-CHO

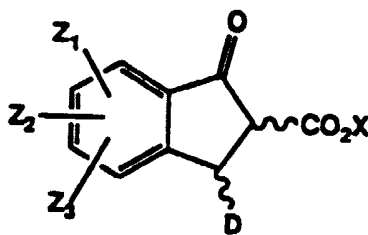
(3)

în care: D este Ar sau (c), așa cum a fost definit în formula I, într-un solvent corespunzător, cum ar fi, benzen, în prezența unui catalizator, cum ar fi, acetat de piperidină, la reflux pentru a rezulta un compus cu formula (4):



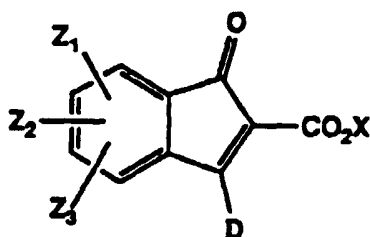
(4)

Compusul (4) este ciclizat în prezența unui acid Lewis corespunzător, cum ar fi, tetraclorură de titaniu sau clorura de aluminiu sau în mod alternativ, atunci când Z₁ este 3-OR (*meta*) (în care, R este C₁₋₅ alchil sau benzil), acid trifluoracetic, rezultând o indanonă cu formula (5):



(5)

Dehidrogenarea cu 2,3-diclor-5,6-diciano-1,4-benzochinină într-un solvent corespunzător sau în mod alternativ, bromurarea cu hidrobromură de piridiniu, perbromură în diclorometan, urmată de tratarea cu 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-enă conduce la indenone cu formula (6):

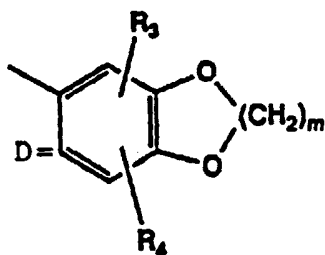


(6)

RO 117847 B1

b) în mod alternativ, un compus cu formula (6) în care, Z_1 , Z_2 și Z_3 sunt hidrogen și

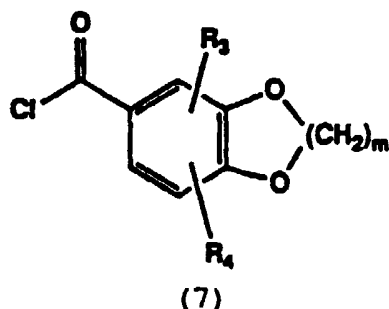
295



300

poate fi preparat prin tratarea acidului 2-brombenzoic cu doi echivalenți de *n*-butillitiu într-un solvent, cum ar fi, tetrahidrofuran sub atmosferă de argon la -78°C urmată de aditia unei cloruri acide cu formula (7):

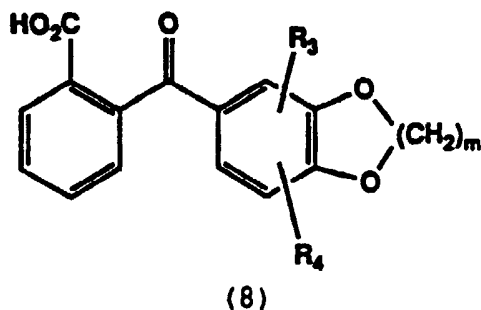
305



310

315

rezultând un compus cu formula (8):

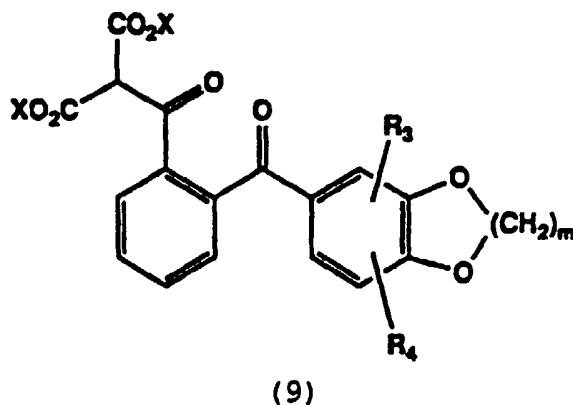


320

325

Tratarea compușilor cu formula (8) cu clorură de tionil la reflux conduce la o clorură acidă care poate fi izolată prin concentrare sub presiune redusă. Această clorură acidă poate fi apoi tratată cu malonat de dietil magneziu într-un solvent, cum ar fi, eter, pentru a rezulta un compus cu formula (9):

330



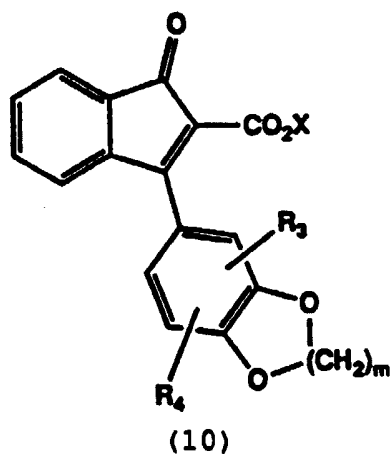
335

340

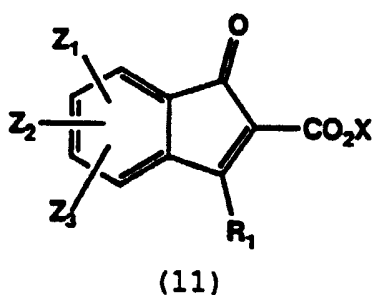
(9)

RO 117847 B1

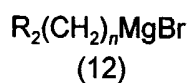
Reacția unui compus cu formula (9) la reflux cu soluție apoasă 5 % carbonat de sodiu conduce la compuși cu formula (10):



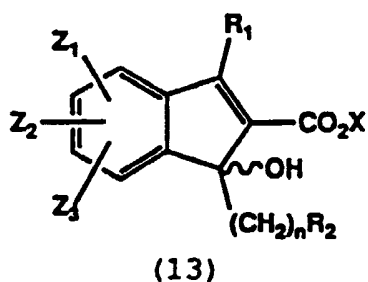
c) tratarea unui indone cu formula (11):



în care: Z_1 , Z_2 , Z_3 și R_1 sunt așa cum au fost definiți în formula I sau un grup convertibil la ei, cu un compus organomagnezian cu formula (12):

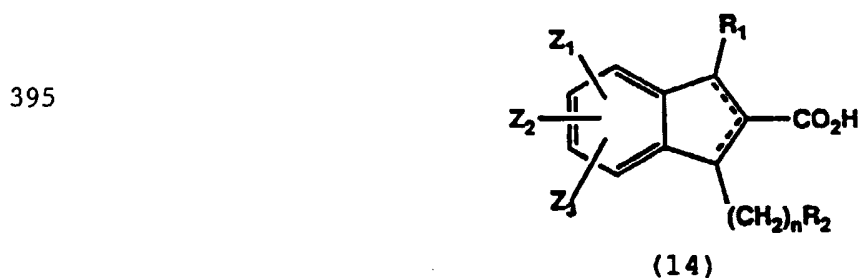


în care: R_2 este definit pentru formula I sau o grupare convertibilă la acesta, într-un solvent corespunzător la 0°C conduce la compușii cu formula (13):



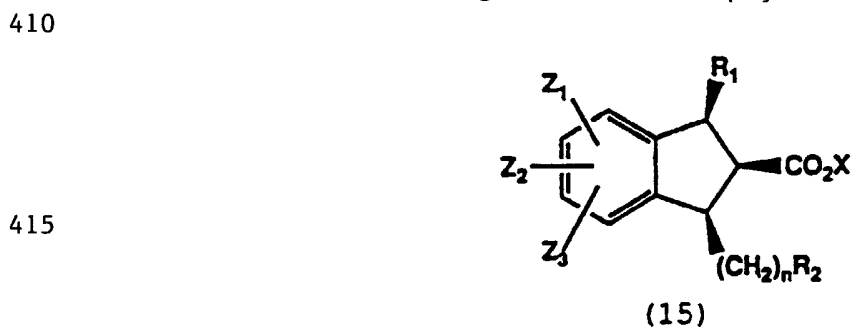
RO 117847 B1

390 Saponificarea compușilor cu formula (13) utilizând hidroxid de sodiu în metanol apos,
urmată de reducerea cu trietil silan și eterat trifluorură de bor într-un solvent corepunzător,
cum ar fi diclormetan, la 0°C conduce la compuși racemici cu formula (14):



400 Adiția conjugată a nucleofililor la un ester derivat din formula (14), urmată de saponi-
ficare conduce la compușii cu formula I, având un R₁₀ altul decât hidrogen. Reintroducerea
unui duble legături într-un ester derivat din astfel de acizi, urmată de adiția conjugată a altor
specii nucleofile și saponificarea ulterioară conduce la compușii cu formula I, în care nici un
405 substituent R₁₀ nu este hidrogen.

Reducerea compușilor cu formula (13) cu trietilsilan și eter trifluorură de bor într-un
solvent corespunzător, cum ar fi, diclormetan la 0°C, urmată de hidrogenarea cu hidrogen
gazos sub presiune, la aproximativ 48 at, în prezența unui catalizator corespunzător, cum
ar fi, paladiu 10 % sau mangal, conduce la compușii cu formula (15):

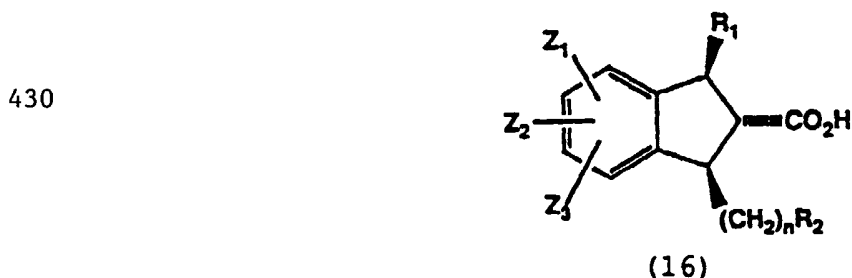


415

Alchilarea sau acilarea enolat esterului derivat din formula (15) conduce la compuși,
420 în care P₁ și P₂ sunt așa cum au fost definiți în formula I.

În mod alternativ, hidrogenarea compușilor cu formula (13) cu hidrogen gazos sub
presiune la aproximativ 48 at, în prezența unui catalizator corespunzător, cum ar fi, paladiu
10 % sau mangal într-un solvent adecvat, cum ar fi, acetat de etil sau metanol conținând
1...5 % acid acetic conduce la compuși cu formula (15).

425 Tratarea acestor compuși cu o bază, cum ar fi, hidroxid de sodiu, într-un solvent
corespunzător, cum ar fi, etanol apos, conduce la compuși racemici cu formula (16):

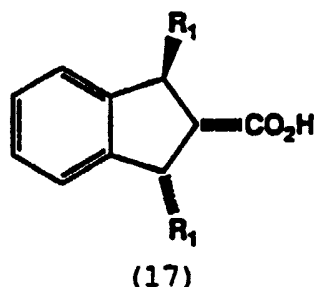


435 în care: Z₁, Z₂ și Z₃ sunt hidrogen, R₁ = R₂ și n este 0.

RO 117847 B1

Tratarea compușilor cu formula (13) cu trietilsilan și eterat de trifluorură de bor într-un solvent corespunzător cum ar fi, diclormetan, la 0°C urmată de reacția cu iodură de samarium II într-un solvent corespunzător, cum ar fi, tetrahidrofuran și apoi, saponificarea conduce la compu și cu formula (17):

440



445

450

Sinteza compușilor care au rămas cu formula I este realizată prin procedee analoge celor de mai sus și celor descrise în secțiunea experimentală cu manipularea adecvată și protecția oricărei funcțiuni chimice.

În scopul utilizării derivaților de indan cu formula I sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestora, pentru tratamentul oamenilor sau a altor mamifere, aceștia sunt formulați în conformitate cu practica farmaceutică standard ca o compoziție farmaceutică.

455

Derivații de indan cu formula I și sărurile lor acceptabile farmaceutic pot fi administrate într-o manieră standard pentru tratamentul bolilor indicate de exemplu, oral, parenteral, sublingual, transdermal, rectal, prin inhalare sau prin administrare bucală.

Derivații de indan cu formula I și sărurile lor acceptabile farmaceutic care sunt active atunci când sunt administrate oral pot fi formulate ca siropuri, tablete, capsule sau pastile.

460

O formulare de sirop va consta în general, dintr-o suspensie sau soluție a compusului sau sării într-un purtător lichid, de exemplu, etanol, ulei de arahide, ulei de măsline, glicerină sau apă, cu agent de colorare și aromatizare.

Când compoziția este sub formă de tabletă, poate fi folosit orice purtător obișnuit pentru prepararea formulelor solide. Exemple de astfel de purtători includ stearatul de magneziu, pământ alb, talc, gelatină, agar, pectină, gumă acacia, acid stearic, amidon, lactoză și zaharoză.

465

Când compoziția este sub formă de capsule, este potrivită orice encapsulare de rutină, utilizând de exemplu, purtătorii menționați mai sus în capsule de gelatină tare.

470

Când compoziția este sub formă de capsule de gelatină moale, poate fi luat în considerare orice purtător acceptabil farmaceutic obișnuit utilizat pentru prepararea dispersiilor sau suspensiilor de exemplu, gume apoase, celuloze, silicați sau uleiuri și sunt încorporate într-o capsulă de galatină moale.

Compozițiile parenterale locale constau din soluția sau suspensia derivatului sau sării într-un purtător steril apos sau neapos conținând opțional un ulei acceptabil parenteral de exemplu, polietilen glicol, polivinil pirolidonă, lecitină, ulei de arahide sau ulei de susan.

475

Compozițiile locale pentru inhalare sunt sub formă de soluție, suspensie sau emulsie care pot fi administrate ca o pudră uscată sau sub forma unui aerosol, folosind un diluant convențional cum ar fi, diclordifluormetan sau triclorfluormetan.

480

O formulare locală sub formă de supozitor este constituită dintr-un derivat cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, care este activă atunci când se administrează în acest mod și un agent de legare și/sau lubrefiere, de exemplu, glicoli polimerici, gelatină, unt de cacao sau alte ceruri vegetale, cu punct de topire scăzut sau grăsimi sau alți analogi sintetici.

485

RO 117847 B1

Formulările transdermale locale sunt constituite dintr-un vehicul convențional apos sau neapos, de exemplu, o cremă, alifie, loțiune sau pastă sau sunt sub formă de plasture, feșe sau membrană cu medicament.

490 Preferabil, compoziția este sub formă de unitate de doză, de exemplu o tabletă, capsulă sau doză măsurată de aerosol, astfel, încât pacientul să-și poată administra el însuși o singură doză.

495 Fiecare unitate de doză pentru administrarea orală conține 0,1...500 mg/kg, de preferință, 1...100 mg/kg și fiecare unitate de doză pentru administrare parenterală conține, de preferință, 0,1...100 mg de derivat cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia calculată ca acid liber.

Regimul de dozare zilnică pentru administrare orală este, de preferință, între 0,01...40 mg/kg de derivat cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia calculată ca acid liber.

500 Regimul de dozare zilnică pentru administrare parenterală este de preferință, între 0,001...40 mg/kg de derivat cu formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, calculată ca acid liber. Regimul de dozare zilnică pentru administrare intranasală și inhalare orală este, de preferință, între aproximativ 10 până la aproximativ 500 mg/pers.

Ingredientul activ poate fi administrat de până de la 6 ori pe zi, suficient pentru a manifesta activitatea dorită.

505 Atunci când derivații, conform invenției, sunt administrați în acord cu prezenta invenție nu apar efecte toxicologice neacceptabile.

Activitatea biologică a derivaților cu formula I este demonstrată prin următoarele teste:

I. Analiza legăturii

510 A). Prepararea:

Membranei:

Cerebelul de șobolan sau cortexul de rinichi sunt rapid disecate și înghețate imediat în azot lichid sau utilizate proaspete.

Țesuturile:

515 1 - 2 g pentru cerebel sau 3 - 5 g pentru cortex de rinichi, sunt omogenizate în 15 ml de tampon conținând 20 mM Tris HCl și mM (EDTA), pH =7,5, la 4°C utilizând un omogenizator condus de un motor.

520 Omogenatele sunt filtrate prin filtru pentru brânză și centrifugate la 20000 x g, timp de 10 min, la 4°C. Supernatantul a fost îndepărtat și centrifugat la 40000 x g, timp de 30 min, la 4°C. Sedimentul rezultat este resuspendat într-un mic volum de tampon conținând 50 mM Tris, 10 mM Cl₂, pH = 7,5, distribuit în porțiuni alignote în sticlute mici, de medicament și înghețate în azot lichid.

Membranele sunt diluate pentru a rezulta 1 și 5 mg de proteină pentru fiecare eprubetă pentru cerebel și cortex de rinichi în analiza legăturii.

525 Artera mesenterică de șoarece, izolată proaspăt și câmpul vascular colateral sunt spălate în soluție salină rece cu gheață (pe gheață) și resturile de limfă sunt îndepărtate din aproape majoritatea vaselor. Apoi, țesutul este omogenizat folosind un politron în tampon conținând 20 m M Tris și 5 mM EDTA, pH =7,5, la 4°C, cu volum de 15 ml pentru ~ 6 mg din stratul arterei mesenterice. Omogenatul este filtrat prin pânză și centrifugat la 2000 x g, timp de 10 min, la 4°C. Supernatantul este îndepărtat și centrifugat la 40000 x g, timp de 30 min, la 4°C. Sedimentul rezultat este resuspendat cum s-a explicat mai sus pentru cerebel și cortex de rinichi. S-au folosit aproximativ 10 mg proteină de membrană pentru fiecare eprubetă în experimentele de legare.

530

RO 117847 B1

B) Protocolul de legare [¹²⁵I] ET - 1

Legarea [¹²⁵I] ET - 1 la membranele din cerebel de șoarece (2...5 mg proteină/eprubetă de analiză) sau cortex de rinichi (3...8 mg proteină/eprubetă analiză) este măsurată după incubare 60 min, la 30°C în Tris HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, 0,05 % BSA, pH = 7,5, tampon într-un volum total de 100 ml. 535

Membrana proteică este adăugată în eprubetele ce conțin, fie tampon, fie concentrația indicată de derivați. 540

[¹²⁵I] ET - 1 (2200 Ci/mmol) este diluat în același tampon conținând BSA pentru a rezulta o concentrație finală de 0,2...0,5 nM Et -1. Legarea totală și nespecifică este măsurată în absența și prezența a 100 nM ET - 1 nemarcat.

După incubare, reacțiile sunt stopate cu 3,0 ml tampon rece conținând Tris 50 mM și Mg Cl₂ 10 mM, pH = 7. 545

Membrana prezentând radioactivitate este separată de ligandul liber prin filtrare prin hârtie de filtru Whatman GF/C și spălarea filtrelor de 5 ori cu 3 ml tampon rece folosind un recoltor de celule Brandel.

Hârțile de filtru sunt măsurate într-un măsurător gamma cu o eficiență de 75 %. IC₅₀ pentru derivații acestei invenții se situează în domeniu, de la 0,1 nM la 50 μm. 550

II. Activitatea in vitro a musculaturii vasculare netede

Aortele de șoarece sunt spălate de țesutul adiacent și grăsimea aderentă și tăiate în segmente sunt formă de inele de aproximativ de 3...4 mm în lungime. Inelele vasculare sunt suspendate în camere de baie de (10 ml) ce conțin soluție de bicarbonat Krebs cu următoarea compoziție (mM): NaCl=1120,0; KCl=4,7; KH₂PO₄=1,2; MgSO₄= 1,2; CaCl₂=2,5; NaHCO₃=25,0; și dextroză=11,0. Soluțiile din baie pentru țesut sunt menținute la 37°C și aerate continuu cu 95% O₂/5 % CO₂. 555

Țesuturile rămase ale aortelor sunt menținute la 1 g și lăsate să se echilibreze, timp de 2 h, timp în care soluția din baie este schimbată la fiecare 15 până la 20 min.

Tensiunile izometrice sunt înregistrate pe dinografe Beckman R - 611 cu traducător de deplasare a forței. 560

Curbele cumulative concentrație răspuns la ET - 1 și alți agonști contractili sunt construite prin metoda adăugării agonistului în trepte. Concentrațiile ET -1 sunt crescute numai după ce concentrația anterioară produce un răspuns de stare sigur contractilă. În fiecare țesut se generează o singură curbă concentrație - răspuns la ET-1. 565

Antagoniștii receptor ET sunt adăugați țesuturilor împerechiate 30 min, înainte de inițierea răspunsului, concentrație la antagoniștii contractili.

Concentrațiile vasculare induse de ET - 1 sunt exprimate ca un procent la răspunsul solicitat prin KCl 60 mM de fiecare țesut individual care este determinat la începutul fiecărui experiment. Datele sunt exprimate prin intermediul ± S.E.M. Constantele de disociere (K_b) ale antagoniștilor competitivi sunt determinate prin metoda Standard a lui Arunlakshana și Schild. Domeniul potențial pentru compușii acestei invenții este în domeniul, de la 0,1 nM la 50 μm. 570

Exemplele următoare sunt ilustrative și nu limitează derivații din această invenție.

Exemplul 1. Acidul (1 RS, 2RS, 3RS) - 1 - (4 -metoxifenil)-3-fenil indan - 2 carboxilic a). (1RS) [1-Hidroxi -1-(4-metoxifenil)]-3-fenilinden -2- carboxilat de etil 575

La 0,88 g (36 mmol) pulbere uscată de magneziu în atmosferă de argon se adaugă în trepte, 4,5 ml (36 mmol), soluție de *p*-bromanisol, în 37 ml THF/Et₂O 5 %.

Soluția rezultată de bromură de *p*-metoxifenil magneziu este adăugată la 5,0 g (18 mmol) soluție de etil 1 - oxo - 3 -fenil inden - 2 -carboxilat în 300 ml Et₂O, în atmosferă de argon, la 0°C. Amestecul rezultat este lăsat să se încălzească, la temperatura camerei și este agitat, timp de 10 min. 580

RO 117847 B1

Amestecul este supus extracției cu 100 ml HCl 3 M și 200 ml EtOAc. Extractul organic este spălat succesiv cu apă, NaHCO₃ apos, H₂O și NaCl soluție apoasă saturată și uscată (Na₂SO₄). Solventul este îndepărtat în vid pentru a produce un ulei galben care este tratat cu Et₂O/hexan.

Solidul care se formează (3,4 g) este colectat prin filtrare. Filtratul este concentrat sub presiune redusă și purificat prin cromatografie în strat subțire. Materialul care este izolat este tratat cu Et₂O/hexan și solidul suplimentar care se formează (1,76 g, 75 % producție totală) este colectat prin filtrare pentru a se obține compusul din titlu.

b). (RS) - 1 - (4-Metoxifenil)-3-fenil inden - 2 - carboxilat de etil

La o soluție din 4,65 g (12,0 mmol) de etil (IRS) [1 - hidroxi - 1 - (4-metoxi-fenil) - 3 - fenil inden - 2 - carboxilat în 40 ml CH₂Cl₂, la 0°C, în atmosferă de argon, se adaugă 2,34 ml (14,6 mmol) trietilsilan, urmată de 8,8 ml (71 mmol) eterat de triflorură de bor. Amestecul de reacție este lăsat să se încălzească, la temperatura camerei și amestecat, timp de 10 min, timp în care se adaugă încet 50 ml HCl 3 M.

Amestecul este extras cu 150 ml EtOAc. Extractul organic este spălat în mod succesiv cu apă, NaHCO₃ apos, H₂O și soluție apoasă saturată de NaCl și uscat. Solventul este îndepărtat în vid și reziduul este purificat prin cromatografie în strat subțire pe silicagel, eluare cu 10 % EtOAc/hexan pentru a obține compusul din titlu (4,2 g, 95 %) ca un amestec de izomeri cu dublă legătură Δ_1 și Δ_2 .

c). (1RS, 2 SR, 3 SR) - 1 - (4-Metoxifenil)-3-fenil indan - 2 carboxilat de etil

La o soluție constituită din 5,75 g (15 mmol) în 150 ml) EtOAc se adaugă 600 mg paladiu pe cărbune activ 5 %.

Suspensia rezultată este agitată în atmosferă de H₂ pentru o zi, apoi este filtrată printr-un filtru de celită.

Filtratul este concentrat sub presiune redusă pentru a produce compusul din titlu, care este utilizat fără purificare ulterioară.

d). Acidul (1RS, 2RS, 3SR) - 1-(4-metoxifenil)-3-fenilindan -2-carboxilic

La o soluție constituită din 5,5 g (14,8 mmol) de etil (1RS, 2SR, 3SR)-1-(4-metoxi-fenil) -3- fenilindan -2- carboxilat în 70 ml EtOH se adaugă (9 ml, 45 mmol) NaOH 5 M. Amestecul rezultat este agitat sub atmosferă de argon pentru o zi, timp în care i se adaugă 70 ml apă.

Amestecul este concentrat sub presiune redusă. Reziduul apos este extras cu Et₂O și extractele cu Et₂O sunt îndepărtate.

Faza apoasă este acidificată cu HCl 6 M și extrasă de câteva ori cu EtOAc. Extractele EtOAc combinate sunt spălate în mod succesiv cu H₂O și soluție apoasă de NaCl saturată și uscate. Solventul este îndepărtat în vid pentru a produce un reziduu uleios, care cristalizează în timp. Materialul solid este recristalizat din EtOAc/hexan pentru a produce compusul din titlu (4,25 g, 83 %); punct de topire= 164...166°C.

RMN H¹ (COCl₂): δ 7,35 - 7,18 (m, 9H); 6,92 - 6,88 (m, 4H) 4,68 (d, 1H, J = 10 Hz); 4,64 (d, 1H, J = 10 Hz); 3,81 (s, 3H); 3,34 (t, 1H, J = 10 Hz).

Spectrul de masă: 345 [(M + H)⁺]

Analiza pentru C₂₃H₂₀O₃:

- calculată: C=80,21; H=5,85
- găsită: C=80,21; H=6,03.

Exemplul 2. Acidul (trans, trans) - 1,3 - di(4-metoxifenil) - indan - 2 carboxilic

a). 2 - Benzoil - 3 (4-hidroxifenil) propenoat de etil

La o soluție constituită din 31,7 g (0,26 mol) 4-hidrobenzaldehidă și 45,5 ml (0,26 mol) benzoilacetat de etil în 45 ml EtOH, în atmosferă de argon, se adaugă 2,6 ml (0,026 mol) piperidină și 3 picături acid acetic. După agitare, la temperatura camerei peste noapte, amestecul solid rezultat este tratat cu 700 ml EtOH fierbinte și apoi, lăsat să se răcească.

RO 117847 B1

Cristalele care se formează sunt colectate prin filtrare pentru a rezulta compusul din titlu (61,0 g, 79%).

635

b). (2RS, 3RS) - 3-(4-Hidroxifenil)-1-oxoindan -2-carboxilat de etil

La un amestec constituit din (0,50 g (1,7 mmol) în 15 ml CH₂Cl₂, la 0°C, în atmosferă de argon, se adaugă 0,93 ml (8,3 mmol) tetraclorură de titan. Amestecul rezultat este lăsat să se agite, la temperatura camerei, toată noaptea.

Reacția este încet oprită cu HCl 3 M și apoi, repartizată, între 50 ml EtOAc și HCl 3 M. Faza apoasă este extrasă cu EtOAc și extractele organice combinate sunt spălate în mod succesiv cu apă și soluție apoasă saturată de NaCl și uscate (Na₂SO₄).

640

Solventul este îndepărtat sub vid și reziduul solid este recristalizat din EtOAc/hexan pentru a se obține compusul din titlu (410 mg, 82 %).

c). (2RS, 3SR) - 3-(4-t-Butildimetilsiloxifenil)-1-oxoindan - 2 -carboxilat de etil

645

La o soluție constituită din 3,0 g (10,2 mmol) (4 - hidroxifenil) -1-oxoindan -2-carboxilat de etil în 10 ml DMF, în atmosferă de argon, se adaugă 1,72 g (25,3 mmol) imidazol și 1,82 g (12,1 mmol) t-butildimetil clorosilan.

Amestecul rezultat este lăsat sub agitare, la temperatura camerei, timp de o zi, apoi, este trecut într-o soluție diluată de HCl și extras de 2 ori cu EtOAc. Extractele organice combinate sunt spălate în mod succesiv cu H₂O, soluție apoasă de NaHCO₃, H₂O și soluție apoasă saturată de NaCl și uscate.

650

Solventul este îndepărtat sub vid pentru a rezulta compusul din titlu (5,40 g), care este utilizat fără purificare ulterioară.

d). 3-(4-t-Butildimetilsiloxifenil)-1-oxoindan -2 -carboxilat de etil

655

La o soluție constituită din 130 mg (0,32 mmol) de etil (2 RS, 3SR) - 3 - (4-t-butildimetil-siloxifenil) -1- oxoindan -2-carboxilat în 3 ml CH₂Cl₂, în atmosferă de argon, se adaugă 80 mg (0,35 mmol) 2,3 - dicloro-5,6 -diciano -1,4-benzochinonă. Amestecul rezultat este agitat, timp de 2,5 h. Se adaugă soluția apoasă de NaHSO₃ și EtOAc și amestecul este agitat, timp de 5 min.

660

Faza apoasă a fost separată și extrasă cu EtOAc și extractele organice combinate sunt spălate în mod succesiv cu soluție NaHCO₃ apoasă, H₂O și soluție apoasă saturată de NaCl și uscate.

Solventul este îndepărtat sub vid și reziduul este purificat prin cromatografie în strat subțire pe silicagel pentru a produce compusul din titlu (110 g, 85 %).

665

e). (1RS) - 3 - (4-t Butildimetilsiloxifenil)-1-hidroxi-1-4-metoxifenil) inden - 2 -carboxilat de etil

La 119 mg (4,9 mmol) pulbere uscată de magneziu, în atmosferă de argon, se adaugă, în trepte, 0,61 ml (4,9 mmol) soluție de p-bromanisol în 10 ml Et₂O/THF / 1. Soluția de p-metoxifenil bromură de magneziu rezultată este adăugată la o soluție din 1,00 g (2,5 mmol) 3-(4 - t - butil-dimetilsiloxifenil) -1- oxoinden -2- carboxilat în 60 ml EtO₂ într-o atmosferă de argon, la 0°C. Amestecul rezultat este lăsat să se încălzească, până la temperatura camerei și este agitat, timp de 5 min. Amestecul este repartizat, între HCl 3 M și EtOAc. Extractul organic este spălat în mod succesiv cu H₂O și o soluție apoasă saturată de NaCl, și uscat.

670

Solventul este îndepărtat sub vid pentru a rezulta compusul din titlu (1,47 g) care este utilizat fără purificare ulterioară.

f). (RS) - 1 - (4-t-Butildimetil-siloxifenil -3- 4 - metoxi-fenil) inden -2- carboxilat de etil

La 2,5 mmol etil (1 RS) -3- (4-t-butildimetil-siloxifenil)-1-hidroxi -1-(4-metoxifenil) inden 2-carboxilat preparat ca mai sus în 10 ml CH₂Cl₂, la 0°C, în atmosferă de argon, se adaugă 0,48 ml (3,0 mmol) trietilsilan, urmați de 1,8 ml (14,6 mmol) eterat de triflorură de bor.

680

RO 117847 B1

Amestecul de reacție este lăsat să se încălzească, până la temperatura camerei și agitat, timp de 10 min, timp în care se adaugă încet HCl 3 M. Amestecul este extras cu EtOAc. Extractul organic este spălat în mod succesiv cu H₂O, soluție apoasă de NaHCO₃, H₂O și soluție apoasă saturată de NaCl și uscat. Solventul este îndepărtat în vid și reziduul este purificat prin cromatografie în strat subțire pe silicagel, eluare cu Et₂O/hexan 15 % pentru a obține compusul din titlu ca un amestec de izomeri cu dublă legătură Δ₁ și Δ₂ (820 mg, 67 % pentru două trepte).

685
690 g). (1RS, 2SR, 3SR)-1-(4-t-Butildimetil-siloxifenil)-3-(4-metoxifenil) inden -2- carboxilat de etil

La o soluție constituită din 750 mg (1,5 mmol) (RS) -3- (4-t-butildimetil-siloxifenil) -1- (4-metoxifenil)inden-2- carboxilat de etil (amestec de izomeri Δ₁ și Δ₂ cu dublă legătură), în 25 ml EtOH se adaugă 70 mg paladiu pe cărbune activ 5 %. Suspensia rezultată este agitată în atmosferă de H₂, timp de 18 h, apoi este filtrată printr-un strat de celită. Filtratul este concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (730 mg, 97 %) care este utilizat fără purificare ulterioară.

695
h). (1RS, 2RS, 3SR) -1- (4-Hidroxifenil)-3-(4-metoxi-fenil) indan -2-carboxilat de etil

La o soluție constituită din 723 mg (1,4 mmol) (1RS, 2SR, 3SR) - 1-(4-t-butyl-dimetil-siloxifenil)-3-(4-metoxifenil) indan -2-carboxilat de etil în 20 ml EtOH se adaugă 1,6 ml (1,6 mmol) NaOH, 1 M și amestecul rezultat este agitat, la temperatura camerei, timp de 30 min. Amestecul este apoi repartizat, între HCl 3 M și EtOAc. Faza apoasă este extrasă cu EtOAc și extractele organice combinate sunt spălate în mod succesiv cu H₂O și o soluție apoasă de NaCl saturată și uscată. Solventul este îndepărtat în vid pentru a rezulta compusul din titlu (554 mg, 100 %).

700
705 i). (cis, cis) -1,3 -Di(4-metoxifenil) indan -2-carboxilat de etil

La o soluție constituită din 270 mg (0,7 mmol) (1RS, 2RS, 3SR) -1-(4-hidroxifenil)3-(4-metoxifenil)indan -2-carboxilat de etil în 5 ml acetonitril, la 0°C se adaugă 0,25 ml (1,7 mmol) 1,8 - diazabicyclo [5,4,0], undeca -7 enă, urmată de 0,5 ml (8,0 mmol) iodură de metil.

710 Amestecul rezultat este lăsat la încălzit, la temperatura camerei și este agitat peste noapte. Amestecul este repartizat, între EtOAc și o soluție apoasă de HCl, diluată.

Solventul este îndepărtat în vid și reziduul este purificat prin cromatografie în strat subțire pentru a se rezulta compusul din titlu (40 mg, 32 % bazat pe recuperarea materialului de pornire).

715 j). Acidul (trans, trans) -1,3 di-(4-metoxifenil) indan - 2-carboxilic

La o soluție de (cis, cis)-1,3 -di (4-metoxi-fenil) indan -2- carboxilat de etil, 35 mg (0,09 mmol) în 3 ml EtOH se adaugă 0,25 ml (0,25 mmol) NaOH 1 M și amestecul rezultat este lăsat sub agitare, la temperatura camerei, peste noapte. Analiza cromatografică în strat subțire în acest timp indică faptul că reacția este incompletă, astfel că se adaugă 0,15 ml (0,75 mmol) NaOH 5 M și amestecul este lăsat să stea, la 0°C, timp de 5 zile.

720 Se adaugă apă și amestecul este concentrat la presiune redusă. Reziduul apos este extras de 2 ori cu Et₂O și extractele de Et₂O sunt îndepărtate.

Faza apoasă este acidificată cu HCl 6 M și extrasă de câteva ori cu EtOAc. Extractele cu EtOAc combinate sunt spălate succesiv cu apă și soluție apoasă de NaCl saturată și uscată. Solventul este îndepărtat în vid pentru a rezulta un reziduu uleios care cristalizează în timp.

725 Materialul solid este recristalizat din EtOAc/hexan pentru a se obține compusul din titlu (19 mg, 59%); punct de topire =192...193°C.

730 RMN H¹ (acetonă - d₆): δ 7,25 (dd, 4 H, J = 6,6 Hz; 2,1 Hz); 7,21 - 7,18 (m, 2 H); 4,59 (d, 2H, J = 10 Hz); 3,79 (s, 6 H); 3,26 (t, 1 H; J = 10 Hz)

Spectru de masă: 392 [(m +NH₄)⁺].

RO 117847 B1

Analiza pentru $C_{24}H_{22}O_4$:

- calculat: C=76,99; H=5,92;

- găsit: C=76,74; H=6,15.

- Exemplul 3. Acidul (1RS, 2SR, 3SR) -1-(4-metoxifenil)-3-(3,4-metilendioxfenil) indan -2-carboxilic** 735
- a). *Acidul 2-(3,4-metilendioxibenzoil)benzoic*
- La o soluție constituită din 12 g (0,06 mol) acid 2-brombenzoic în 200 ml THF, la -100°C, în atmosferă de argon, se adaugă în picături 50 ml de soluție 2,5 M în hexan (0,125 mol) *n*-butil litiu, menținând temperatura sub -90°C. Până la completarea adității, soluția rezultată este agitată, la -100°C, timp de o oră, timp în care se adaugă încet o soluție din 11 g (0,06 mol) clorură acidă a acidului piperonilic în 50 ml THF, menținând temperatura sub -90°C. Amestecul rezultat este lăsat să se încălzească, la -80°C și agitat, timp de o oră, apoi este lăsat să se încălzească ușor, până la temperatura camerei și lăsat în repaus, 48 h. Amestecul de reacție este concentrat sub presiune redusă și reziduul este repartizat, între Et_2O și HCl 1 M. Faza organică este extrasă cu o soluție apoasă 10 % de NaOH. Extractul cu NaOH este acidificat cu HCl concentrat și materialul apos combinat este extras cu EtO_2 . Extractul cu Et_2O este uscat ($MgSO_4$) și concentrat la presiune redusă. Reziduul este purificat prin cromatografie în strat subțire pe silicagel, eluare cu un gradient de solvent de 10...30 % $EtOAc$ /0,1 % $HOAc$ /hexan pentru a obține compusul din titlu ca un solid foarte alb (4,5 g, 28 %). 740
- b). *2-[2-(3,4-Metilendioxibenzoil)benzoil]malonat de dietil*
- O soluție constituită din 4,0 g (14,8 mmol) de 2-(3,4 -metilendioxibenzoil) acid benzoic în 30 ml clorură de tionil este încălzit la reflux, timp de două ore, apoi este lăsată să se răcească și este concentrată la presiune redusă. Reziduul este dizolvat în 50 ml EtO_2 și la acesta se adaugă o soluție de dietil malonat de magneziu preparat prin procedeul Walker și Hauser, JACS, 6, 1386 (1946) utilizând 0,8 g (33,3 mmol) magneziu și 4,9 g, (30,6 mmol) dietil malonat în EtO_2 . Amestecul rezultat este încălzit la reflux, timp de o oră, apoi lăsat să se răcească și pus într-o soluție apoasă de H_2SO_4 10 % răcită cu gheață (100 ml). 745
- Faza apoasă este extrasă cu EtO_2 și materialul organic combinat este spălat cu soluție apoasă de NaCl saturată și uscată. Solventul este îndepărtat la presiune redusă pentru a rezulta compusul din titlu ca un ulei portocaliu, care este utilizat fără purificare ulterioară. 760
- c) *3-(3,4 -Metilendioxfenil)-1-oxoinden -2-carboxilat de etil*
- O soluție conținând 2-[2-(3,4- metilen dioxibenzoil) benzoil] malonat de dietil (materialul brut preparat ca mai sus), în 100 ml soluție apoasă 5 % de Na_2CO_3 este încălzită la reflux, timp de 10 min. 765
- Amestecul de reacție este apoi lăsat să se răcească și materialul apos este îndepărtat prin decantare. Reziduul este introdus în 50 ml apă și amestecul este încălzit la reflux, răcit și concentrat la presiune redusă. Reziduul este recristalizat din hexan, obținând compusul din titlu ca un solid galben (5,0 g, 100 % pentru două trepte). 770
- d). *(1RS) -1- Hidroxi -1- (4-metoxifenil)-3-(3,4-metilen dioxifenil) inden -2-carboxilat de etil*
- O soluție constituită din 0,89 g (5,0 mmol) de 4-bromanisol în 10 ml 9/1 EtO_2 / THF se adaugă la 0,105 g (5,0 mmol) pulbere de magneziu și amestecul rezultat este lăsat sub agitare 30 min. 775
- Bromura de 4-metoxifenil magneziu rezultată este adăugată în picături unei soluții din 0,77 g (2,4 mmol) 3-(3,4-metilen-dioxifenil)-1-oxoinden -2- carboxilat de etil în 55 ml 10/1 EtO_2 /THF, la 0°C.

RO 117847 B1

780 Amestecul rezultat este agitat, timp de o oră, la 0°C și este repartizat, între EtOAc și HCl 1 M. Faza apoasă este extrasă cu EtOAc și extractele organice combinate sunt spălate în mod succesiv cu o soluție apoasă 5 % de NaHCO₃ și o soluție apoasă saturată de NaCl și uscate (pe MgSO₄). Solventul este îndepărtat la presiune redusă și reziduul este purificat prin cromatografie în strat subțire pe silicagel, eluare cu 10 % EtOAc/hexan pentru a obține compusul din titlu ca un solid sticlos, galben (0,80 g, 80 %).

785 e). (RS) -1- (4-Metoxifenil)-3-(3,4-metilen-dioxifenil) inden -2- carboxilat de etil

La o soluție constituită din 0,80 g (1,9 mmol) (1RS) - 1- hidroxi -1- (4-metoxifenil)-3-(3,4- metilendioxifenil)-inden -2- carboxilat de etil în 10 ml CH₂Cl₂, la 0°C, în atmosferă de argon se adaugă 0,28 g (2,4 mmol) trietilsilan, urmată de 1 ml (8,1 mmol) eterat de trisulfură de bor.

790 Soluția rezultată este agitată, la 0°C, timp de 10 min și apoi repartizată, între EtOAc și HCl 3 M. Extractul organic este spălat cu soluție apoasă saturată de NaCl și uscat (pe MgSO₄).

Solventul este îndepărtat sub vid și reziduul este filtrat prin strat de silicagel și eluat cu CH₂Cl₂. Se obține compusul din titlu (amestec de izomeri cu dublă legătură Δ₁ și Δ₂ ca un solid galben sticlos (0,72 g, 94 %).

795 f). (1 RS, 2RS, 3SR) -1- (4-Metoxifenil)-3-(3,4-metilen dioxifenil) inden -2-carboxilat de etil

La o soluție din 0,72 g (1,7 mmol) (RS) -1- (4-metoxifenil)-3-(3,4-metilendioxifenil) -inden-2-carboxilat de etil în 30 ml EtOH se adaugă 10 g paladiu pe cărbune activ 10 %. Suspensia rezultată este agitată în atmosferă de H₂, timp de 56 h și filtrată. Filtratul este concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu ca un solid galben (0,70 g, 95 %), care este utilizat fără purificare ulterioară.

800 g). Acidul (1 RS, 2 SR, 3SR)-1-(4-metoxifenil)-3-(3,4-metilen dioxifenil)indan -2-carboxilic

805 La o soluție din 0,10 g (0,2 mmol) (1RS, 2 RS, 3 SR) -1- (4-metoxifenil) -3- (3,4-metilendioxifenil) indan -2- carboxilat de etil în EtOH se adaugă o soluție din 0,10 g (2,5 mmol) hidroxid de sodiu în 2 ml apă.

Amestecul rezultat este agitat, la temperatura camerei peste noapte. Amestecul este acidifiat și solidul care se formează este colectat prin filtrare și este uscat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu ca un tanin solid (0,04 g, 86 %).

810 RMN H' (CDCl₃): δ 7,25 (m, 5 H); 6,90 (m, 4 H); 6,77 (d, 2 H, J=7 Hz); 5,95 (m, 2H); 4,61 (d, 2 H, J = 10 Hz); 3,81 (s, 3H); 3,25 (t, 2H, J = 10 Hz).

Spectru de masă: 387, [(M - H)⁺]

Analiza pentru C₂₄H₂₀O₅. 1/8 H₂O:

815 - calculat: C=73,79; H=5,22;

- găsit: C=76,73; H=5,21.

Exemplul 4. Acidul (1 RS, 2SR, 3 SR) -1- (4-florofenil) -3- (3,4 -metilendioxifenil) indan -2- carboxilic

820 a). (1 RS) -1- (4-Florofenil) -1- hidroxi -3-(3,4-metilen dioxifenil) inden -2-carboxilat de etil

La o soluție constituită din 100 mg (0,31 mmol) 3 - (3,4 -metilendioxifenil) -1- oxo-inden -2-carboxilat de etil, în 5 ml THF, în atmosferă de argon, la 0°C se adaugă o soluție preparată proaspăt de bromură de 4 - fluorofenil magneziu 0,62 mmol. După agitare, timp de 45 min, amestecul este repartizat, între HCl 3 M și EtOAc.

825 Extractul organic este spălat în mod succesiv cu apă, soluție apoasă 5 % de NaHCO₃ și soluție apoasă saturată de NaCl.

Solventul este îndepărtat în vid și reziduul este purificat prin cromatografie în strat subțire, eluare cu 15 % ETOAc/hexan pentru a obține compusul din titlu (45 mg, 35 %).

RO 117847 B1

- b). *(RS) -1-(4-Fluorofenil)-3-(3,4-metilen dioxifenil) inden -2- carboxilat de etil*
La o soluție din 45 mg (0,11 mmol) (1RS) -1- (4-fluorofenil) -1-hidroxi -3- (3,4-metilen-dioxifenil) inden -2-carboxilat de etil în CH₂Cl₂, la 0°C se adaugă 38 μl (0,24 mmol), urmat de 121 μl (0,98 mmol) sterat de trifluorură de bor. Amestecul de reacție este lăsat să se încălzească, la temperatura camerei și agitat, timp de 15 min, timp în care se adaugă încet HCl 3 M. Amestecul este extras cu ETOAc. 830
- Extractul organic este spălat în mod succesiv cu apă, soluție 5 % de NaHCO₃ și soluție apoasă saturată de NaCl. 835
- Solventul este îndepărtat în vid pentru a rezulta compusul din titlu (40 mg, 90 %) ca un amestec de izomeri cu dublă legătură Δ₁ și Δ₂.
- c). *(1 RS, 2 RS, 3 SR) -1- (4-Fluorofenil) -3- (3,4-metilen dioxifenil) indan-2- carboxilat de etil* 840
- La o soluție din 40 mg (0,10 mmol) (RS) -1-(4-fluorofenil) -3- (3,4-metilen dioxifenil) inden -2-carboxilat de etil în 3 ml EtOH se adaugă 45 mg paladiu 10 % pe cărbune activ (45 mg). Suspensia rezultată este agitată în atmosferă de H₂ peste noapte, când se filtrează printr-un strat de celită. Filtratul este concentrat la presiune redusă pentru a rezulta compusul din titlu (40 mg, 100%), care este folosit fără purificare ulterioară. 845
- d). *Acidul (1 RS, 2 SR, 3SR) -1- (4-fluorofenil)-3-(3,4-metilen dioxifenil) indan -2-carboxilic*
- La o soluție din 60 mg (0,15 mmol) (1 RS, 2RS, 3SR) -1-(4-fluorofenil)-3-(3,4-metilen dioxifenil) indan -2-carboxilat de etil în 0,5 ml EtOH se adaugă 0,14 ml (0,84 mmol) KOH 6M. Amestecul rezultat este lăsat sub agitare, la temperatura camerei peste noapte, apoi este concentrat la presiune redusă. Reziduul este repartizat, între apă și EtO₂. 850
- Faza apoasă este acidificată cu HCl 3 M și extrasă de câteva ori cu EtOAc.
- Extractele cu EtOAc combinate sunt spălate în mod succesiv cu apă și soluție apoasă saturată de NaCl și uscate (pe MgSO₄). Solventul este îndepărtat sub vid pentru a obține un ulei care este cristalizat din EtOAc/hexan. Compusul din titlu este obținut ca un solid cristalin foarte alb (22 mg, 39 %); punct de topire=146...149°C. 855
- RMN H' ((CDCl₃): δ 7,23 (m, 4 H); 6,96 (m, 1 H); 6,90 (m, 1H); 6,79 (s, 2H); 6,75 (s, 1 H); 5,96 (m, 2 H); 4,62 (aparent br t, 2 H, J = 10 Hz); 3,25 (t, 1 H, J = 10 Hz).
- Spectru de masă m/e (rel,int): 753[(2M + 1)⁺,3]
- Analiza pentru C₂₃H₁₇FO₄: 860
- calculat: C=73,40; H=4,55;
 - găsit: C=73,19; H=4,45.
- Exemplul 5.** *Acidul (1RS, 2 SR, 3SR) -1-(3-metoxifenil)-3-(3,4-metilendioxifenil) inden -2- carboxilic*
- a). *(1 RS) -1-Hidroxi -1-(3-metoxifenil) -3-(3,4- metilen dioxifenil)inden -2- carboxilat de etil* 865
- La o soluție constituită din 100 mg, (0,31 mmol) 3-(3,4-metilendioxifenil) -1- oxoindan -2- carboxilat de etil în 2 ml THF, în atmosferă de argon, la 0°C se adaugă o soluție preparată proaspăt de bromură de argon, la 0°C se adaugă o soluție preparată proaspăt de bromură de 3-metoxifenil magneziu. După agitare, timp de 15 min se adaugă suplimentar bromură de 3-metoxifenil magneziu 0,06 mmol. Agitarea este continuată, timp de 45 min, timp la care analiza cromatografică în strat subțire indică faptul că reacția este incompletă. Se adaugă suplimentar bromură de 3-metoxifenil magneziu. După agitare mai mult de 2 h, amestecul este repartizat, între HCl 3 M și EtOAc. Extractul organic este spălat în mod succesiv cu apă, soluție apoasă 5 % de NaHCO₃, apă și soluție apoasă saturată de NaCl. 870
- Solventul organic este îndepărtat în vid și reziduul este purificat prin cromatografie în strat subțire, eluare cu ETOAc 15 % /hexan pentru a se obține compusul din titlu (150 mg, 100 %). 875

RO 117847 B1

b). (1 RS)-1-(3-Metoxifenil)-3-(3,4-metilen dioxifenil)indan -2-carboxilat de etil

880 La o soluție constituită din 150 mg (0,35 mmol) (1 RS) -1-hidroxi -1-(3-metoxifenil) -3-(3,4-metilen dioxifenil)indan-2-carboxilat de etil în CH_2Cl_2 se adaugă 67 μl (0,42 mmol) urmată de 213 μl 1 (1,73 mmol) eterat de trifluorură de bor. Amestecul de reacție este lăsat la agitare, timp de 30 min, timp în care se adaugă încet soluție apoasă 5 % de HCl.

885 Amestecul este extras cu EtOAc. Extractul organic este spălat în mod succesiv cu apă, soluție apoasă 5 % de NaHCO_3 , apă și soluție apoasă saturată de NaCl și uscat (pe MgSO_4).

Solventul este îndepărtat în vid și reziduul este purificat prin cromatografie în strat subțire, eluare cu 10 % EtOAc/hexan pentru a se obține compusul din titlu (45 mg, 31 %) ca un amestec de izomeri cu dublă legătură Δ_1 și Δ_2 .

890 c). (RS, 2RS, 3SR) -1- (3-Metoxifenil) -3-(3,4-metilen-dioxifenil) indan -2-carboxilat de etil

895 La o soluție constituită din 45 mg (0,11 mmol) (RS)-1- (3-metoxifenil)-3-(3,4-metilen-dioxifenil) inden -2- carboxilat de etil în 3 ml EtOH se adaugă 45 mg paladiu 10 % pe cărbune activ. Suspensia rezultată este agitată pe un hidrogenerator Parr la 50 psi (3,4 at) H_2 , peste noapte, apoi este filtrată printr-un strat de celită.

Filtratul este concentrat la presiune redusă pentru a rezulta compusul din titlu (43 mg, 94 %), care este utilizat fără purificare ulterioară.

d). Acidul (1 RS, 2 SR, 3SR) -1- (3-metoxifenil) -3-(3,4-metilen dioxifenil) indan -2-carboxilic

900 La o soluție din 43 mg (0,10 mmol) (1 RS, 2 RS, 3 SR) -1- (3 -metoxifenil) -3- (3,4-metilen dioxifenil) indan-2- carboxilat de etil în 1 ml ETOH se adaugă 0,10 ml (0,6 mmol) KOH 6 M. Amestecul rezultat este lăsat sub agitare, la temperatura camerei peste noapte, apoi este repartizat între apă și Et_2O . Faza apoasă este acidificată cu HCl 3 M și extrasă de câteva ori cu EtOAc.

905 Extractele combinate cu EtOAc sunt spălate în mod succesiv cu apă și soluție apoasă saturată de NaCl și uscate (pe MgSO_4).

Solventul este îndepărtat în vid pentru a rezulta un ulei, care este cristalizat din Et_2O /hexan. Compusul din titlu este obținut ca un solid; punct de topire=131...133°C.

910 RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,21 (m, 3H); 6,97 - 6,73 (m, 8H); 5,95 (m, 2 H); 4,61 (apparent brt, 2 H, J = 9 Hz); 3,67 (s, 3H); 3,30 (t, 1 H, J = 9 Hz).

Spectru de masă m/e (rel, int.): 777 [(2 M +1)⁺, 65]

Analiza pentru $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_5$:

- calculat: C=74,21; H=5,19;

- găsit: C=74,71; H=5,47.

915 **Exemplul 6.** Acidul (1RS, 3RS) -1,3 - di - (3,4 -metilendioxifenil)-indan -2- carboxilic

a). (1 RS) -1,3 -Di - (3,4 -metilendioxifenil) - 1 - hidroxiinden -2- carboxilat de etil

920 La 0,25 g (10 mmol) pulbere uscată de magneziu, în atmosferă de argon, se adaugă o soluție din 2,1 g (10 mmol) 4 - bromo - 1,2 - metilendioxibenzen în 22 ml 1/10 THF/ Et_2O . Soluția rezultată este lăsată la agitare, la temperatura camerei, timp de 2 h. În acest timp, se adaugă suplimentar THF. Bromura de 3,4 -metilen dioxifenil magneziu rezultată este adăugată unei soluții din 0,50 g (2 mmol) 3-(3,4-metilen dioxifenil) -1- oxoinden -2- carboxilat de etil în 25 ml THF / Et_2O 1/4, în atmosferă de argon, la 0°C. Amestecul rezultat este agitat, la 0°C, timp de 15 min, timp în care se adaugă 50 ml HCl 1 M. Fazele sunt separate și faza apoasă este extrasă cu Et_2O .

925 Extractele organice combinate sunt spălate cu soluție apoasă saturată de NaCl și uscate (pe MgSO_4). Solventul este îndepărtat în vid și reziduul este purificat prin cromatografie în strat subțire, eluare cu 10 % EtOAc/hexan pentru a rezulta compusul din titlu ca un solid galben (0,29 g, 42 %).

RO 117847 B1

b). (RS) -4,3 - Di - (3,4 -metilendioxfenil) inden - 2-carboxilat de etil

La o soluție din 0,29 g (0,65 mmol) (1RS) - 1,3 - di - (3,4 -metilen dioxifenil -1-hidroxiinden -2- carboxilat de etil în 3 ml CH₂Cl₂, la 0°C, în atmosferă de argon, se adaugă 91 mg (0,78 mmol) trietilsilan, urmat de 0,3 ml (2,4 mmol) eterat de triflorură de bor. Amestecul de reacție este agitat 10 min, timp în care se adaugă HCl 1 M, răcit cu gheață și amestecul este extras cu EtOAc. Extractul organic este spălat cu soluție apoasă saturată de NaCl și uscat (pe MgSO₄). 930

Solventul este îndepărtat în vid și reziduul este introdus pe un strat de silicagel, eluare cu CH₂Cl₂. 935

c). (1 RS, 3RS) - 1,3 - Di - (3,4 -metilendioxfenil) indan -2- carboxilat de etil

163 mg (0,38 mmol) (RS) - 1,3 - Di - (3,4 - metilen dioxifenil) inden - 2 - carboxilat de etil sunt introduși în 0,05 ml MeOH și la acesta se adaugă Sml₂ (10 ml de soluție 0,1 M de THF, 1,0 mmoli). Amestecul rezultat este agitat, în atmosferă de argon, peste noapte, timp în care analiza cromatografică în strat subțire indică faptul că reacția este incompletă. Se adaugă suplimentar 5 ml de soluție 0,1 M în THF Sml₂ și agitarea este continuată, timp de două ore. Amestecul de reacție este repartizat, între Et₂O și soluție apoasă 5 % de Na₂S₂O₃. Extractul organic este spălat cu soluție apoasă saturată de NaCl și uscat (pe MgSO₄). 940

Solventul este îndepărtat la presiune redusă și reziduul este purificat prin cromatografie în strat subțire, eluarea cu 10 % EtOAc/hexan pentru a obține compusul din titlu ca un solid sticlos, fără culoare (125 mg, 78 %). 945

d). Acidul (1 RS, 3RS) - 1,3 - di - (3,4 -metilendioxfenil) indan - 2 - carboxilic

La o soluție din 75 mg (0,17 mmol) (1 RS, 3RS) - 1,3 di - (3,7 - metilen dioxifenil) indan -2- carboxilat de etil, în 20 ml EtOH se adaugă 0,10 g (2,5 mmol) NaOH. 950

Amestecul rezultat este lăsat sub agitare, la temperatura camerei, timp de 3 zile, moment în care analiza cromatografică în strat subțire indică faptul că reacția este incompletă. Amestecul este încălzit la reflux 36 h, lăsat să se răcească și apoi concentrat la presiune redusă. Reziduului i se adaugă HCl concentrat și solidul care se formează este colectat prin filtrare și uscat. Solidul este triturat cu hexan fierbinte pentru a rezulta compusul din titlu ca un solid alb (50 mg, 73 %); punct de topire=182...185°C. 955

RMN H' (COCl₃): δ 7,25 (m, 2H); 7,15 (m, 1 H); 7,00 (m, 1H); 6,76 (s, 2 H); 6,68 (m, 2 H); 6,50 (dd, 1H, J=8,1 Hz); 6,40 (d, 1H, J=2Hz); 5,94 (s, 2H); 5,90 (d, 1H, J= 1 Hz); 5,87 (d, 1H, J=1 Hz); 4,84 (d, 1 H, J=10 Hz); 4,78 (d, 1H, J=10 Hz); 3,63 (dd, 1H, J =10 Hz, 9 Hz). 960

Spectru de masă 402 (M)⁺

Analiza pentru C₂₄H₁₈O₆ · 1/5 H₂O:

- calculat: C=71,00; H=4,52;

- găsit: C=71,13; H=4,46.

Exemplul 7. Acidul (trans, trans) - 1,3 - di - (3,4 - metilen dioxifenil)indan -2- carboxilic 965

a). (cis, cis) - 1,3 - Di - (3,4 - metilendioxfenil) indan 2- carboxilat de etil

La o soluție constituită din 93 mg (0,22 mmol) (RS) - 1,3 - di - (3,4 - metilen dioxifenil)inden -2- carboxilat de etil în 2 ml EtOH se adaugă 0,10 g paladiu 10 % pe cărbune activ. Suspensia rezultată este agitată pe un hidrogenerator Parr, la 3,74 at (55 psi) H₂, timp de două zile, apoi este filtrată printr-un strat de celită. Filtratul este concentrat la presiune redusă pentru a rezulta compusul din titlu (45 mg, 48 %) ca un solid galben, sticlos care este utilizat fără purificare ulterioară. 970

b). Acidul (trans, trans) - 1,3 - di - (3,4 - metilen dioxifenil) -indan - 2 carboxilic

La o soluție constituită din 45 mg (0,1 mmol) (cis, cis) - 1,3 - di -(3,4 - metilen dioxifenil) indan - 2 - carboxilat de etil, în 1,2 mmol / 15 ml EtOH/H₂O i se adaugă 50 mg, (1,2 mmol) hidroxid de sodiu. 975

RO 117847 B1

Soluția rezultată este lăsată sub agitare, la temperatura camerei peste noapte, apoi este concentrată la presiune redusă. Reziduul este tratat cu HCl concentrat și solidul care se formează este colectat prin filtrare și uscat.

980

Solidul este recristalizat din Et₂O/hexan pentru a rezulta compusul din titlu ca un tanin luminos (12 mg, 30 %); punct de topire=188...191°C.

Exemplul 8. Acidul (1 RS, 2 RS, 3 SR) -1- (3,4 -metilendioxifenil) -3- fenil indan -2 carboxilic

985

a). (1 RS) - 1- Hidroxi -1- (3,4 - metilen dioxifenil) -3- fenil inden -2- carboxilat de etil

La o soluție constituită din 1,0 g (3,6 mmol) 1 - oxo - 3 - fenil inden -2- carboxilat de etil în THF, în atmosferă de argon, la 0°C se adaugă o soluție proaspăt preparată din 5,4 mmol 3,4 - metilen dioxifenil bromură de magneziu.

După agitare, timp de 30 min, amestecul este repartizat, între HCl 3 M și EtOAc. Extractul organic este spălat în mod succesiv cu apă, soluție apoasă 5 % de NaHCO₃ și soluție apoasă saturată de NaCl și uscat (pe MgSO₄). Solventul este îndepărtat în vid și reziduul este purificat prin cromatografie în strat subțire, eluare cu 10 % EtOAc/hexan pentru a obține compusul din titlu (1,03 g, 72 %).

990

b). (RS) -1- (3,4 - Metilendioxifenil)-3-fenil -inden - 2 carboxilat de etil

995

La o soluție constituită din 1,03 g (2,58 mmol) (1 RS) - 1 - hidroxi -1- (3,4 - metilendioxifenil) -3- fenilinden -2- carboxilat de etil, în 40 ml CH₂Cl₂ se adaugă 0,49 ml (3,07 mmol) trietilsilan urmată de 1,55 ml (12,6 mmol) eterat de triflorură de bor.

Amestecul de reacție este lăsat sub agitare, timp de 15 min, timp în care se adaugă încet HCl 3 M. Amestecul este extras cu EtOAc. Extractul organic este spălat în mod succesiv cu apă, soluție apoasă 5 % de NaHCO₃ și soluție apoasă saturată de NaCl. Solventul este îndepărtat în vid pentru a se obține compusul din titlu (1,00 g, 100 %) ca un amestec de izomeri cu dublă legătură Δ₁ și Δ₂.

1000

c). (1 RS, 2 SR, 3SR) -1- (3,4 - Metilendioxifenil) -3- fenil indan -2- carboxilat de etil

1005

La o soluție din 1,00 g (2,60 mmol) (RS) -1- (3,4 - metilendioxifenil) -3- fenilinden -2- carboxilat de etil în 25 ml EtOH se adaugă 30 mg paladiu 10 % pe cărbune activ. Suspensia rezultată este agitată în atmosferă de H₂ peste noapte. Analiza cromatografică în strat subțire indică faptul că reacția este incompletă, astfel că se adaugă suplimentar 30 mg paladiu 10 % pe cărbune activ și amestecul este agitat pe un hidrogenator Parr, la 2 at (30 psi) H₂, timp de două zile. După acest timp, analiza cromatografică în strat subțire indică faptul că reacția este incompletă.

1010

Amestecul de reacție este filtrat printr-un strat de celită și se adaugă 250 mg paladiu 10 % pe cărbune activ.

Amestecul de reacție este agitat peste noapte într-un hidrogenator Parr, la 4,08 at (60 psi) H₂. Filtrarea și repetarea ultimelor condiții de hidrogenare conduc la consumarea completă a materialului de pornire. Amestecul de reacție este filtrat printr-un strat de celită și filtratul este concentrat la presiune redusă pentru a rezulta compusul din titlu (650 mg, 65 %), care este folosit fără purificare ulterioară.

1015

d). Acidul (1 RS, 2RS, 3 SR) -1- (3,4 - metilendioxifenil)- 3-fenilindan -2- carboxilic

1020

La o soluție constituită din 650 mg (1,68 mmol) de (1 RS, 2SR, 3SR)- 1 - (3,4 - metilendioxifenil)-3-fenil indan -2-carboxilat în EtOH, conținând câteva picături de THF se adaugă 1,68 ml (10,1 mmol) KOH 6 M. Amestecul rezultat este lăsat sub agitare, la temperatura camerei peste noapte, apoi este concentrat la presiune redusă. Reziduul este repartizat între apă și Et₂O.

1025

Faza apoasă este acidificată cu HCl 3 M și extrasă de câteva ori cu EtOAc. Extracțiile cu EtOAc combinate sunt spălate succesiv cu apă și soluție apoasă saturată de NaCl și uscate (pe MgSO₄). Solventul este îndepărtat în vid pentru a rezulta un ulei, este obținut ca un solid (305 mg, 51 %); punct de topire=186...187°C.

RO 117847 B1

Analiza pentru $C_{23}H_{18}O_4$:

- calculat: C=77,08; H=5,06;

- găsit: C=76,60; H=5,08.

1030

Exemplul 9. (1RS, 2SR, 3SR)-1-(4-Metoxifenil) -3- (3,4 - metilen dioxifenil) -2-(tetrazol -5-il) indan

a). (1RS, 2SR, 3SR) -1-(4-Metoxifenil) -3-(3,4-metilendioxifenil) indan -2-carboxamidă

Un amestec constituit din 250 mg (0,64 mmol) de acid (1RS, 2SR, 3 SR) -1-(4-metoxifenil) -3- (3,4 - metilendioxifenil) indan - 2 carboxilic în 2,5 ml $SOCl_2$. $SOCl_2$ este lăsat sub agitare peste noapte, în atmosferă de argon. Amestecul de reacție este concentrat la presiune redusă și reziduul este dizolvat în 5 ml benzen. Amestecului rezultat în atmosferă de argon i se adaugă 5 ml NH_4OH concentrat.

1035

Solidul care se formează este colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat în vid pentru a produce compusul din titlu (185 mg, 75 %).

1040

b). (1RS, 2SR, 2 SR) -1- (4-Metoxifenil)-3- (3,4 -metilen dioxifenil) indan -2- carbonitril

La 1 ml DMF răcită cu gheață, în atmosferă de argon, se adaugă 68 μ l, (0,78 mmol) clorură de oxalil. După agitare, timp de 5 min, la 0°C, se adaugă o soluție constituită din 150 mg (0,39 mmol) (1 RS, 2 SR, 3 SR) -1- (4-metoxifenil) -3- (3,4 - metilendioxifenil) indan -2- carboxamidă în 2 ml DMF și agitarea este continuată, încă 10 min, la 0°C.

1045

Amestecul de reacție este repartizat, între EtOAc și HCl 3 M. Faza apoasă este extrasă cu EtOAc și extractele organice combinate sunt spălate în mod succesiv cu apă, soluție apoasă de $NaHCO_3$, H_2O și soluție apoasă saturată de NaCl și uscate. Solventul este îndepărtat în vid pentru a se obține compusul din titlu ca un solid alb (135 mg, 94 %) care este utilizat fără purificare ulterioară.

1050

c). (1RS, 2SR, 3SR) -1- (4 -Metoxifenil) -3-(3,4 -metilendioxifenil) -2- (tetrazol -5 il) indan

La 2,5 ml THF, la 78°C, în atmosferă de argon, se adaugă 90 mg (0,67 mmol) clorură de aluminiu. După o încălzire ușoară, la temperatura camerei se adaugă 130 mg (2,2 mmol) azidă de sodiu și amestecul rezultat este încălzit, la 70°C, timp de 5 min, apoi răcit, la temperatura camerei. Amestecului de reacție i se adaugă o soluție constituită din 125 mg (0,34 mmol) de (1 RS, 2 SR, 3 SR)-1-(4-metoxifenil) -3- (3,4-metilendioxifenil) - indan 2-carbonitril în 2,5 ml THF. După încălzire la 70°C peste noapte, analiza cromatografică în strat subțire a amestecului de reacție indică prezența materialului de pornire, astfel că se prepară suplimentar $Al(N_3)_3$ ca mai sus (1,34 mmol) în THF. Acesteia i se adaugă amestecul de reacție și încălzirea, la 70°C este reluată pentru, încă 5 h. Amestecul este repartizat, între EtOAc și HCl 3 M. Faza apoasă este extrasă cu EtOAc și extractele organice combinate sunt spălate succesiv cu apă și soluție apoasă saturată de NaCl și uscate.

1055

1060

Solventul este îndepărtat în vid și reziduul este cristalizat din EtOAc/hexan pentru a rezulta compusul din titlu (78 mg, 56 %). O parte a acestui material este mai departe purificată prin MPLC (Lichroprep RP-18, MeOH/ H_2O = 60/40 și apoi recristalizată; punct de topire=155...157°C (EtOAc/hexan).

1065

RMN H' ($COCl_2$): δ 7,28 - 7,15 (m, 4 H); 7,03 - 6,95 (m, 2H); 6,87 - 6,84 (m, 2 H); 6,74 (s, 3 H); 5,94 (d, 1H, J = 1,2 Hz); 5,92 (d, 1 H, J = 1,2 Hz); 4,79 (d, 1 H, J = 11,6 Hz); 4,73 (d, 1 H, J=11,6 Hz); 3,79 (s, 3H); 3,65 (t, 1 H, J = 116 Hz).

1070

Spectru de masă (m/e: 413,2 [(M + H)⁺].

Exemplul 10. Acidul (1RS, 2SR, 3RS) -1-(2-metoxifenil) -3-(3,4 -metilendioxifenil) indan -2- carboxilic

a). (1RS) -1- Hidroxi -1- (2-metoxifenil) -3-(3,4-metilen dioxifenil) inden -2- carboxilat de etil

1075

La 81 mg (3,4 mmol) pulbere uscată de magneziu, în atmosferă de argon, se adaugă o soluție constituită din 0,64 g (3,4 mmol) 2 - bromanisol în 3 ml THF/ Et_2O 5/1.

RO 117847 B1

1080 O parte din soluția de bromură de 2 -metoxifenil magneziu rezultată (0,45 ml, 0,51 mmol) este adăugată în picătura unei soluții constituită din 100 mg, 0,34 mmol de etil -3- (3,4 -metilendioxfenil) -1- oxoinden -2- carboxilat în 6 ml THF, în atmosferă de argon, la 0°C.

După agitare, timp de 15 min amestecul este repartizat, între HCl 3 M și EtOAc.

1085 Extractul organic este spălat în mod succesiv cu apă, soluție apoasă de NaHCO₃ 5 % și soluție apoasă saturată de NaCl.

Solventul este îndepărtat în vid și reziduul este purificat prin cromatografie în strat subțire, eluare cu 15 % EtOAc/hexan pentru a produce compusul din titlu (100 mg, 68 %).

b). (RS) -1-(2-Metoxifenil) -3-(3,4-metilendioxi -fenil) inden -2- carboxilat de etil

1090 La o soluție constituită din 100 mg (0,23 mmol) (1 RS) -1- hidroxil-1- (2-metoxifenil) -3- (3,4-metilendioxfenil) inden -2-carboxilat de etil în 5 ml CH₂Cl₂ se adaugă 32 mg (0,28 mmol) trietilsilan, urmat de 0,13 ml (1,05 mmol) eterat de triflorură de bor. Amestecul de reacție este lăsat să se încălzească, la temperatura camerei și agitat timp de 10 min, timp în care i se adaugă încet HCl 3 M.

1095 - Amestecul este extras cu EtOAc. Extractul organic este spălat în mod succesiv cu apă, soluție apoasă 5 % de NaHCO₃, apă și soluție apoasă saturată de NaCl și uscat (pe MgSO₄). Solventul este îndepărtat în vid pentru a rezulta compusul din titlu (91 mg, 36%) ca un amestec de izomeri cu dublă legătură Δ₁ și Δ₂.

c). (1RS, 2RS, 3RS) -1-(2-Metoxifenil)-3-(3,4-metilen dioxifenil) indan -2- carboxilat de etil

1100 La o soluție constituită din 90 mg (0,22 mmol) (RS) -1- (2-metoxifenil) -3- (3,4-metilendioxfenil) inden -2- carboxilat de etil în 10 ml EtOH se adaugă 90 mg paladiu 10 % pe cărbune activ. Suspensia rezultată este agitată într-un hidrogenerator Parr 4,0 at (60 psi) H₂ peste noapte, apoi este filtrată printr-un strat de celită.

1105 Filtratul este concentrat la presiune redusă pentru a obține compusul din titlu (90 mg, 100 %) care este utilizat fără purificare ulterioară.

d). Acidul (1RS, 2SR, 3RS) -1-(2-metoxifenil)-3-(3,4-metilen dioxifenil) indan -2-carboxilic

1110 La o soluție constituită din 90 mg (0,22 mmol) (1RS, 2RS, 3RS) -1- (2-metoxifenil) -3- (3,4-metilen dioxifenil) indan -2- carboxilat de etil în 2 ml EtOH conținând câteva picături de THF i se adaugă 0,22 ml, 1,32 mmol KOH 6 M.

Amestecul rezultat este lăsat sub agitare, la temperatura camerei peste noapte, apoi este concentrat la presiune redusă.

1115 Reziduul este repartizat între apă și EtO₂. Faza apoasă este acidificată cu HCl 3 M și extrasă cu EtOAc. Extractul cu EtOAc este spălat succesiv cu apă și soluție apoasă saturată de NaCl și uscat (pe MgSO₄). Solventul este îndepărtat în vid pentru a rezulta compusul din titlu (40 mg, 49 %).

RMN H¹ (COCl₂): δ 7,37 - 6,73 (m, 11 H); 5,93 (m, 2H); 5,03 (d, 1H), H = 10 Hz); 4,67 (d, 1H, J=10 Hz); 3,70 (s, 3 H); 3,38 (t, 1H, J=10 Hz).

1120 **Exemplul 11. Sarea de sodiu a acidului (1RS, 2SR, 3SR) -5- hidroxi -3- (4-metoxifenil)-1-(3,4 -metilendioxfenil) indan -2- carboxilic**

a). 3-Benzoiloxiacetofenonă

1125 La un amestec constituit din 4,5 g dispersie de ulei mineral 80 %, 0,15 mol de hidrură de sodiu care este spălată liber de uleiul mineral, în 25 ml DNF i se adaugă, în picătură cu răcire, 20,5 g (0,15 mol) soluție de 3 - hidroxi acetofenonă în 25 ml. Până la completarea aditiei, amestecul este lăsat să se agite, la temperatura camerei, timp de 15 min, timp în care se adaugă 25,6 g (0,15 mol) bromură de benzil.

RO 117847 B1

Amestecul rezultat este lăsat sub agitare, la temperatura camerei, peste noapte, apoi este repartizat, între EtOAc și HCl 3M. Faza apoasă este extrasă cu ETOAc și extractele organice combinate sunt spălate în mod succesiv cu NaOH 1 M, H₂O și soluție apoasă saturată de NaCl și uscate.

1130

Solventul este îndepărtat sub vid pentru a rezulta compusul din titlu (33 g, 97 %), care este utilizat fără purificare ulterioară.

b). *2-(3-Benziloxi) benzoilacetat de metil*

La un amestec constituit din 28,3 g de dispersie de ulei mineral 80 % (0,94 mol) hidrură de sodiu, care a fost spălată liber de uleiul mineral, în 100 ml dimetil carbonat în atmosferă de carbon, se adaugă, în decurs de 30 min, o soluție constituită din 92,3 g (0,41 mol) de 3-benziloxiacetofenonă în 150 ml dimetilcarbonat. Până la completarea aditiei, amestecul este încălzit la reflux, timp de 30 min, apoi este răcit într-o baie de gheață și reacția este stinsă prin aditia de HCl 3 M. Amestecul este repartizat, între ETOAc și HCl 3 M și faza apoasă este extrasă cu ETOAc. Extractele organice sunt spălate în mod succesiv cu apă, soluție apoasă de NaHCO₃, apă și soluție apoasă saturată de NaCl și uscate. Solventul este îndepărtat în vid pentru a rezulta compusul din titlu (112,5 g, 97 %).

1135

c). *2-(3-Benziloxibenzoil)-3-(3,4-metilendioxfenil) propenoat de metil*

Se încălzește la reflux un amestec conținând 75,0 g (0,26 mol) 2-(3-benziloxi) benzoilacetat de metil, 43,6 g (0,29 mol) piperonal, 3,6 ml acid acetic și 1,2 ml piperidină, în 70 ml benzen, cu îndepărtarea amestecului azeotrop de apă.

1145

După încălzire la reflux, timp de 4 h, amestecul de reacție este concentrat sub vid și reziduul este cristalizat din EtOH pentru a rezulta compusul din titlu (93,5 g, 85 %); punct de topire=116...118°C.

d). *(1 RS, 2SR) -5- Benziloxi-1-(3,4-metilendioxfenil) -3- oxoindan -2- carboxilat de etil*

1150

La 150 ml acid trifluoracetic, la 0°C, în atmosferă de argon, i se adaugă 80,0 g, (0,19 mol) 2-(3-benziloxibenzoil)-3-(3,4 -metilen dioxifenil) propenoat de metil. Amestecul este lăsat să se încălzească, la temperatura camerei, și agitat timp de 30 min, timp în care amestecul este concentrat la presiune redusă.

1155

Reziduul este dizolvat în EtOAc și spălat în mod succesiv cu soluție apoasă de NaHCO₃, apă și soluție apoasă saturată de NaCl și uscat. Solventul este îndepărtat sub vid, și reziduul uleios este cristalizat din EtOAc/hexan pentru a rezulta compusul din titlu (51,3 g, 64 %); punct de topire=148...150°C.

c). *5- Benziloxi -1- (3,4 -metilendioxfenil) - 3-oxoindan 2-carboxilat de metil*

1160

La o soluție constituită din 27,3 g, 65,6 mmol 5-benziloxi -1- (3,4 -metilen dioxifenil) -3-oxoindan -carboxilat de metil, în 90 ml benzen, răcită în baie de apă cu gheață, i se adaugă 15,4 g (67,8 mmol) 2,3 - dicloro -5,6-diciano -1,4 -benzochinonă. Amestecul rezultat este agitat, la 0°C, timp de o oră, lăsat să se încălzească, la temperatura camerei, timp de 1,5 h și în final, încălzit la 40°C, timp de o oră.

1165

Solidul care se formează este îndepărtat prin filtrare și spălat cu benzen. Filtratul combinat și apele de spălare sunt introduse în 200 ml EtOAc și spălate în mod succesiv cu soluție apoasă de NaCO₃, de 3 ori, apă de 3 ori, HCl 3 M, H₂O (de 3 ori) și soluție saturată de NaCl și uscate. Solventul este îndepărtat în vid și reziduul este cristalizat din EtOAc/hexan pentru a rezulta compusul din titlu (16,4 g, 60 %) ca un solid cristalin roșu; punct de topire=140...141°C.

1170

f). *(3RS) -5- Benzoiloxi -3-hidroxi -3- (4-metoxifenil) -1-(3,4-metilen dioxifenil) inden -2-carboxilat de metil*

La 0,96 g (40 mmol) pulbere uscată de magneziu, în atmosferă de argon, i se adaugă o soluție constituită din 7,48 g, 40 mmol de 4-bromanisol în 50 ml Et₂O/THF 9 / 1.

1175

RO 117847 B1

Soluția de 4-metoxi fenil bromură de magneziu rezultată este adăugată în trepte unei soluții constituită din 8,29 g (20 mmol) 5 - benziloxi -1- (3,4 -metilendioxfenil) -3-oxo-inden -2- carboxilat de metil în 250 ml THF, în atmosferă de argon. La completarea adiiției, reacția este stinsă prin adiiție de HCl 3M și extrasă cu EtOAc.

1180 Extractul organic este spălat în mod succesiv cu apă, soluție apoasă de NaHCO_3 , apă și soluție apoasă saturată de NaCl. Solventul este îndepărtat în vid pentru a rezulta compusul din titlu (11,58 g, 100 %), care este utilizat fără purificare ulterioară.

g). *(RS) -5-Benziloxi-3-(4-metoxifenil)-1-(3,4-metilen dioxifenil)inden -2- carboxilat de metil*

1185 La o soluție constituită din (3 RS) -5- benziloxi -3-hidroxi -3-(4-metoxifenil) -1-(3,4-metilen -dioxifenil) inden -2-carboxilat de metil (material brut preparat mai sus) în 75 ml CH_2Cl_2 , în atmosferă de argon, la 0°C i se adaugă 3,9 ml (23,6 mmol) trietilsilan, urmată de 14,7 ml (120 mmol) eterat de triflorură de bor. Amestecul de reacție este agitat, timp de 10 min, la 0°C, timp în care amestecul este repartizat, între HCl 3 M și EtOAc. Extractul

1190 organic este spălat în mod succesiv cu apă, soluție apoasă de NaHCO_3 , apă, soluție apoasă saturată de NaCl și uscat.

Solventul este îndepărtat în vid și reziduul este purificat prin cromatografie în strat subțire, eluare cu un gradient de solvent 25...45 % EtO_2 /hexan. Compusul din titlu (8,41 g, 83 % pentru două trepte) este izolat ca un amestec de izomeri cu dublă legătură Δ_1 și Δ_2 .

1195 h). *(1 RS, 2 RS, 3SR) -5- Hidroxi -3- (4-metoxifenil) -1- (3,4 -metilendioxfenil) indan -2- carboxilat de metil*

La o soluție degazată constituită din 6,60 g (13,0 mmol) (RS) -5- benziloxi -3-(4-metoxifenil) -2- (3,4-metilendioxfenil)inden -2- carboxilat de metil în 25 ml EtOAc și 175 ml EtOH se adaugă 0,6 g paladiu 5 % pe cărbune activ.

1200 Suspensia rezultată este agitată într-un hidrogenerator Parr, la 4,0 at (60 psi) H_2 , timp de 20 h, timp în care analiza RMN a amestecului de reacție indică faptul că reacția este incompletă. Catalizatorul este îndepărtat prin filtrare printr-un strat ce celită și se adaugă 0,6 g paladiu 5 % pe cărbune activ proaspăt preparat.

1205 Amestecul este agitat într-un hidrogenerator Parr, la 4,0 at (60 psi) H_2 , un timp suplimentar de 48 h. Catalizatorul este îndepărtat prin filtrare printr-un strat de celită și filtratul este concentrat la presiune redusă. Reziduul este cristalizat din EtOAc/hexan pentru a rezulta din titlu (4,83 g, 89 %); punct de topire=187...188°C.

i). *Sarea de sodiu a acidului (1 RS, 2 SR, 3SR) -5- hidroxi -3-(4-metoxifenil)-1-(3,4-metilendioxfenil)indan -2- carboxilic*

1210 La o soluție constituită din 150 mg (0,36 mmol) (1RS, 2RS, 3SR) -5- hidroxi -3-(4-metoxifenil)-1- (3,4-metilendioxfenil) indan - 2 carboxilat de etil în 4 ml EtOH i se adaugă 4 ml NaOH 10 % și amestecul rezultat este lăsat sub agitare, în atmosferă de argon peste noapte. Se adaugă 5 ml apă și amestecul este concentrat la presiune redusă. Concentratul este extras cu EtO_2 și fază apoasă este acidificată și extrasă cu EtOAc. Extractul EtOAc este

1215 spălat în mod succesiv cu apă și soluție apoasă saturată de NaCl și uscat. Solventul este îndepărtat sub vid. Se prepară sarea de sodiu și o parte a acesteia (100 g) este purificată prin cromatografie de fază inversă pentru a rezulta compusul din titlu (73 mg, 48 %). Triturarea acestui material cu EtOAc conduce la un solid cristalin alb; punct de topire=198°C (dec.)

1220 RMN ^1H (MeOH - d_4): δ 7,20 (dd, 2H, J=6,80 Hz, 2,0 Hz); 6,85 (dd, 2H, J=6,8 Hz, 2,0 Hz); 6,80 - 6,64 (m, 5 H); 6,25 (s, 1H); 5,88 - 5,87 (m, 2 H); 4,47 (d, 1H, J=10 Hz); 4,43 (d, 1H, J=10 Hz); 3,76 (s, 3H); 3,03 (t, 1 H, J=10 Hz).
Spectru de masă (m/c): 427 [(m+H) $^+$].

RO 117847 B1

Exemplul 12. Acidul (1RS, 2SR, 3RS) -3-(2-carboximetoxi -4- metoxifenil)-1- (3,4 -metilendioxfenil) -5-(prop -1-iloxi)-indan -2- carboxilic

1225

a). 3- (Prop -1- iloxi)acetofenonă

La o suspensie constituită din 13,84 g (0,58 mol) NaOH în 50 ml DMF, la 0°C se adaugă 50 g (0,37 mol) soluție de 3 - hidroxiacetofenonă. După agitare, timp de 30 min se adaugă 70 ml (0,72 mol) 1- iodopropan și amestecul este agitat peste noapte, la temperatura camerei.

1230

Amestecul este diluat cu 50 ml DMF uscată și mai departe i se adaugă 2,77 g (0,12 mol) NaH urmată de 23 ml (0,24 mol) 1-iodopropan. După o oră cromatografia în strat subțire indică faptul că reacția este completă și produsul este stins cu atenție cu HCl 6 M și extras cu EtOAc. Extractul cu EtOAc este spălat în mod succesiv cu apă, soluție apoasă de NaOH 10 % și apoi, cu soluție de clorură de sodiu.

1235

După uscare (pe MgSO₄), filtrare și evaporare rezultă compusul din titlu (65 g, 98%) sub forma unui ulei galben care este utilizat fără purificare ulterioară.

b). 3 -(Prop-1-iloxi) benzoilacetat de metil

Unei suspensii constituită din 12 g (0,5 mol) de NaH în 50 ml dimetilcarbonat i se adaugă încet o soluție constituită din 65 g, 0,37 mol de 3-(Prop -1- iloxi) acetofenonă în 100 ml dimetilcarbonat uscat. În timpul adității, exotermicitatea reacției determină refluxarea.

1240

După adității amestecul este agitat mecanic peste noapte și apoi este stins cu atenție cu HCl 3 M și extras cu EtOAc. Extractul EtOAc este spălat în mod succesiv cu apă, soluție apoasă 5 % de NaHCO₃, apă și soluție apoasă de NaCl.

După uscare (pe MgSO₄), filtrare și evaporare rezultă un ulei galben (82 g cantitativ) care este folosit fără purificare ulterioară.

1245

c). (1 RS, 2 SR) -1-(3,4 -Metilendioxfenil) -5- (prop -1-iloxi) 3 -oxo-indan -2- carboxilat de metil

Unei soluții constituită din 10 g (4,2 mmol) 3- (prop -1- iloxi) benzoilacetat de metil în 50 ml benzen i se adaugă 6,36 g, 4,2 mmol 3,4 -metilendioxi-benzaldehidă, urmată de 0,42 ml (0,42 mmol) piperidină și aproximativ 8 picături acid acetic glacial.

1250

Amestecul este refluxat, timp de 2 h și substanțele volatile sunt îndepărtate sub vid pentru a rezulta (z) -3- (3,4-metilendioxfenil) -2-[3-(prop -1-iloxi) -benzoil] propenoat de metil ca un ulei galben.

Acest reziduu este dizolvat în 50 ml acid trifluoracetic și amestecul este agitat, la temperatura camerei, timp de 20 min. Acidul trifluoracetic este îndepărtat sub vid pentru a rezulta compusul din titlu ca un reziduu de culoare închisă (16 g) care este utilizat în treapta următoare fără purificare.

1255

RMN H' (CDCl₃) δ inter alia 7,85 (1 H, s); 7,56 - 7,30 (3 H,m); 7,08 - 7,15 (1H,m); 6,95 (1H, dd, J=8,2 Hz); 6,78.

1260

d). 3- (3,4 -Metilendioxfenil)-6-(prop -1- iloxi) -1- oxo -inden -2- carboxilat de metil

16 g (1RS, 2 SR)-1-(3,4-Metilen-dioxifenil) -5- (prop -1-iloxi) -3-oxo -indan -2- carboxilat de metil brut din experimentul anterior sunt dizolvate în 150 ml dioxan și se adaugă 22 g (0,097 mol) DDQ.

Amestecul este refluxat, timp de 2 h, apoi răcit, filtrat și solventul îndepărtat sub vid. Produsul este purificat prin cromatografie în strat subțire pe silicagel (eluent EtOAc/hexan 20: 80) pentru a rezulta compusul din titlu ca un solid portocaliu (5,2 g, 31 % peste două trepte); punct de topire=125...126°C.

1265

e). (1RS) -1- (2-Benziloxi -4- metoxifenil) -1-hidroxi -3- (3,4 -metilendioxfenil) -6-(prop -1-iloxi) inden -2- carboxilat de metil

1270

La 0,15 g (6,25 mg atomi) pulbere uscată de magneziu, în atmosferă de argon, se adaugă în trepte, o soluție constituită din 1,80 g (6,15 mmol) de 2-benziloxi -4-metoxi - brombenzen (pentru preparare vezi mai jos) în 7 ml THF/eter 5 %.

RO 117847 B1

1275 Bromura de 2-benziloxi -4- metoxifenil magneziu rezultată este adăugată unei soluții constituită din 1,5 g, (4,1 mmol) de metil -3- (3,4-metilendioxfenil) -6-(prop -1-iloxi) -1-oxo-inden -2-carboxilat în 65 ml EtO₂, în atmosferă de argon, la 0°C. Amestecul rezultat este lăsat să se încălzească, la temperatura camerei și agitat, timp de 10 min.

1280 Amestecul este repartizat între HCl 3 M (30 ml) și EtOAc (75 ml). Extractul organic este spălat în mod succesiv cu: apă soluție apoasă de NaHCO₃ și soluție apoasă saturată de NaCl și uscat (pe Na₂SO₄). Solventul este îndepărtat la presiune redusă și reziduul este purificat prin cromatografie în strat subțire pe silicagel (eluent: EtOAc/hexan, 30 / 70) pentru a rezulta compusul din titlu ca un ulei galben pal (1,4 g, 59 %).

f). *(RS)-3-(2-Benziloxi) -4- metoxifenil) -1-(3,4 -metilendioxfenil) -5-(prop-1-iloxi) inden -2-carboxilat de metil*

1285 Unei soluții de 1,35 g, (2,33 mmol) în 20 ml CH₂Cl₂, la 0°C, în atmosferă de argon, i se adaugă 0,47 ml (2,94 mmol) trietilsilican urmat de 1,4 ml (11,4 mmol) eterat de trifluorură de bor. Soluția rezultată este agitată, la 0°C, timp de 10 min și este repartizată, între HCl 1 M și EtOAc. Extractul organic este spălat în mod succesiv cu apă, soluție apoasă 5 % de NaHCO₃, apă și soluție de NaCl. După uscare (pe NaSO₄) solventul este îndepărtat în vid și produsul purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluent: EtOAc/hexan 25: 75). Compusul din titlu (ca un singur izomer cu dublă legătură nedefinită) rezultă ca un ulei galben (0,65 g, 50 %).

g). *(1RS, 2RS, 3RS) -3- (2-Hidroxi -4- metoxifenil)-1- (3,4 -metilendioxfenil) -5- (prop -1-iloxi) indan -2*

1295 Se dizolvă 0,64 g, 1,13 mmol (3,4 -metilendioxfenil) -5- (prop -1- iloxi) inden -2-carboxilat de metil în 25 ml EtOAc și EtOH după care se adaugă 0,2 g paladiu 10 % pe cărbune activ. Soluția rezultată este agitată, în atmosferă de hidrogen, timp de 5 zile și filtrată. Filtratul este concentrat la presiune redusă și produsul purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluent: EtOAc, /hexan, 30: 70) pentru a rezulta compusul din titlu ca un solid fără culoare (0,21 g, 39 %); punct de topire=155...156°C.

h). *(1 RS, 2RS, 3RS) - 3 - (2-Carboetoximetoxi - 4-metoxifenil) -1- (3,4 -metilendioxfenil) -5-prop -1-iloxi)-indan -2 carboxilat de metil*

1300 O soluție constituită din 0,05 g (0,11 mmol) (1 RS, 2 RS, 3 RS) -3- (2-hidroxi-4-metoxifenil) -1- (3,4-metilendioxfenil) -5- (prop -1- iloxi) -indan -2- carboxilat de metil în 1 ml DMF uscată este adăugată la 4 mg (0,17 mmol) NaH într-un mic volum de DMF uscată. Amestecul este agitat, la temperatura camerei, timp de 10 min și se adaugă 0,016 ml (0,14 mmol) bromacetat de etil. După 20 min, reacția este stinsă cu HCl 3 M și extrasă cu EtOAc.

1310 Extractul cu EtOAc este spălat cu apă apoi cu soluție de NaCl, uscat (pe MgSO₄) filtrat și evaporat.

Produsul este purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluent: L EtOAc /hexan, 30: 70) pentru a rezulta compusul din titlu ca un ulei galben pal (0,05 g, 85 %).

i). *Acidul (1 RS, 2SR, 3RS) -3- (2-carboximetoxi-4-metoxifenil) -1-(3,4-metilendioxfenil) -5- (prop -1-iloxi) indan -2- carboxilic*

1315 Unei soluții constituită din 0,05 g (0,089 mmol) - (1 RS, 2 RS, 3RS) -3- (2-carboetoximetoxi -4- metoxifenil) -1-(3,4-metilendioxfenil) -5- (prop -1- iloxi) indan 2-carboxilat de etil în 1 ml EtOH (încălzire necesară) i se adaugă 0,089 ml, 0,53 mmol NaOH 6 M. După agitare peste noapte produsul este repartizat, între EtOAc și HCl 3 M. Extractul organic este spălat cu apă, apoi cu soluție salină, uscat (pe MgSO₄), filtrat și evaporat pentru a rezulta un ulei fără culoare. Produsul este cristalizat din EtO₂/hexan pentru a rezulta compusul din titlu ca un solid foarte alb (0,03 g, 65 %); punct de topire=195...198°C.

1320

RO 117847 B1

RMN H' [(CO₃)₂CO] δ 7,17 (1 H,d, J=9,1 Hz); 6,8 - 6,71 (5 H,m); 6,55 - 6,47 (3M, m); 5,94 (2 H,S); 4,97 (1 H,br.d); 4,73 (1H, d, J= 16,5 Hz); 4,63 (1 H, d, J=16,5 Hz); 4,52 (1 H,d, J=7 Hz); 3,80 - 3,76 (2 H, m); 3,76 (3 H,S); 3,48 - 3,35 (1 H, br,m); 1,65 (2 H, sextet, J=7,4 Hz); 0,92 (3 H,t, J=7,4 Hz).

1325

Spectru de masă: 538 [(M+NH₄)⁺]

Analiza pentru C₂₉H₂₈O₉:

- calculat: C=66,92; H=5,42;

- găsit: C=67,37; H=5,32.

Exemplul 12 a. Prepararea de 2- benziloxi -1-brom-4- metoxi -benzen

1330

a). 1 - Brom -2- hidroxi -4- metoxibenzen

Se încălzesc 5 g (0,02 mol) acid 3-brom -2 hidroxi -6-metoxibenzoic [T.de Paulis și colab., *J.Med.Chem* (1985), 28, 1263 - 1269 în 200 ml chinolină, la 160°C, timp de o oră. La răcire, produsul este repartizat, între EtO₂ și HCl 3 M. Extractul organic este spălat cu apă, și soluție salină apoi uscat (pe MgSO₄), filtrat și evaporat pentru a rezulta compusul din titlu ca un ulei maro - strălucitor (4 g, 97%). Acest material este utilizat fără purificare ulterioară.

1335

RMN H' (CDCl₃) δ 7,32 (1H, d, J= 9 Hz); 6,60 (1 H, d, J=1,5 Hz; 6,43 (1 H,dd, J=9; 1,5 Hz).

b). 2 -Benziloxi -1- brom -4- metoxibenzen

Unei suspensii constituită din 1,01 g (0,042 mol) de NaH în 1 ml DMF uscată, la 0°C se adaugă 7 g (0,035 mol) soluție de 1 - brom -2- hidroxi -4- metoxibenzen.

1340

După agitare, la temperatura camerei, timp de 30 min soluția este răcită, la 0°C și se adaugă 6,24 ml, 0,052 mmol) bromură de benzil. Amestecul este încălzit, la temperatura camerei, timp de peste 20 min și apoi reacția este stinsă cu grijă prin adăugare de HCl 3 M și amestecul este extras cu EtOAc. Extractul cu EtOAc este spălat în mod succesiv cu: H₂O, soluție apoasă 5 % de NaHCO₃, apă și în final soluție salină. După uscare (pe MgSO₄) filtrare și evaporare se obține un ulei închis la culoare. Produsul este purificat prin cromatografie pe coloană (eluent: EtOAc/hexan, 20: 80) pentru a rezulta compusul din titlu ca un ulei slab colorat (7,5 g, 73 %)

1345

RMN H' (CDCl₃) δ 7,50 - 7,25 (6 H,m); 6,51 (1 H, d, J= 1,5 Hz); 6,39 (1 H, d, J=9 Hz); 5,09 (2 H,s); 3,72 (3 H,S).

1350

Exemplul 13. Sarea de dicitlohexilamină a acidului (1 RS, 2SR, 3RS) -3-[2-(3-Hidroxi-prop -1- iloxi)4-metoxifenil] -1-(3,4-metilendioxifenil)-5-(prop -1- iloxi) -indan -2-carboxilic

0,14 g (0,29 mmol) (1 RS, 2RS, 3RS) -3- (2-Hidroxi-4-metoxifenil) -1-(3,4-metilendioxifenil)-5-(prop-1-iloxi) -indan -2- carboxilat de metil în 1 ml DMF uscată sunt adăugați la 9 mg, (0,38 mmol) NaH într-un volum mic de DMF uscată.

1355

Amestecul este agitat, la temperatura ambiantă, timp de 20 min, apoi se adaugă 37 μl 0,41 mmol 3 brompropan -1- ol. După agitare, timp de o oră produsul este repartizat, între HCl soluție apoasă 3 M și acetat de etil.

1360

Stratul organic este spălat cu apă apoi cu soluție salină, apoi uscat (pe MgSO₄ anhidru) filtrat și evaporat pentru a rezulta un ulei. Produsul este purificat prin cromatografie pe coloană pentru a se obține (1 RS, 2 SR, 3 RS) -3-[2-(3-(Hidroxi-prop -1- iloci) -4-metoxifenil] -1-(3,4-metilen -dioxifenil) -5-(prop-1-iloxi) indan -2- carboxilat de metil (0,1 g, 65 %).

(RMN- H¹ indică faptul că a apărut o oarecare epimerizare la C -2). Acest material este utilizat fără purificare ulterioară.Se dizolvă 0,04 g (0,075 mmol) (1RS, 2SR, 3RS) -3-[2-(3-Hidroxi-prop -1- iloxi)-4-metoxifenil] -1-(3,4- metilendioxifenil) -5- (prop -1- iloxi -indan - 2 -carboxilat de metil în 2 ml metanol și se adaugă 0,22 ml (0,44 mmoli) soluție apoasă 2 M, de hidroxid de potasiu. Amestecul este agitat peste noapte sub reflux apoi răcit, diluat cu apă acidifiat cu acid clorhidric apos 3 M și extras cu acetat de etil.

1365

1370

RO 117847 B1

Extractul organic este spălat cu apă și soluție salină, uscat (pe $MgSO_4$, anhidru), filtrat și evaporat pentru a rezulta un ulei. Produsul este purificat prin cromatografie pe silicagel (eluent: acetat de etil/hexan/acid acetic 3 %) pentru a da 12 mg acid liber care este convertit la sarea lui de diciclohexilamină.

1375 **Exemplul 14.** Sarea de bis-diciclohexilamină a acidului (1RS, 2 SR, 3RS) -3- [2-(1-carboxiet -2- iloxi) -4- metoxifenil] -1- (3,4 -metilendioxfenil) -5 - (prop -1- iloxi) -indan -2- carboxilic

Se dizolvă 0,07 g (0,13 mmol) acid (1 RS, 2 SR, 3 RS) -3- [2 -(3-hidroxi-prop-1-iloxi) -4- metoxifenil] -1-(3,4 -metilendioxfenil) -5- (prop -1-iloxi)indan -2- carboxilic în 0,5 ml diclorometan uscat și se adaugă 0,07 g (0,17 mmol) periodinan în 1 ml diclorometan uscat.

1380 După două ore produsul este repartizat între eter și soluția apoasă saturată de carbonat de sodiu conținând tiosulfat de sodiu.

1385 Extractul eteric este spălat cu apă, apoi cu soluția salină, uscat (pe $MgSO_4$ anhidru), filtrat și evaporat pentru a rezulta un ulei care este utilizat fără purificare. Produsul brut este dizolvat în 5 ml t-butanol și la acesta se adaugă o soluție constituită din 18 mg (0,2 mmol) clorură de sodiu și 21 mg,(0,22 mmol) acid sulfamic în 1,5 ml apă. După o oră de agitare, la temperatură ambiantă, produsul este extras în acetat de etil. Stratul organic este spălat cu apă, apoi cu soluție salină, apoi uscat (pe $MgSO_4$), filtrat și evaporat pentru a rezulta un ulei. Produsul este purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluent: acetat de etil/hexan/ acid acetic 3 %) pentru a rezulta 12 mg de acid liber care este convertit la sarea lui de bis-diciclohexilamină; punct de topire=160...162°C

1390 Spectru de masă (masa exactă) M^+ : 534, 1879 (fără di-acid) ($\Delta = +1,1$ m Da pentru $C_{30}H_{30}O_9$).

Prin procedeele prezentate mai sus, s-au obținut următorii compuși:

1395 **Exemplul 15.** Acidul (1 RS) -1-(4-metoxifenil) -3-fenilinden -2- carboxilic
Punct de topire: 191...193°C

Analiza pentru $C_{23}H_{18}O_3$:

- calculat: C=80,68 ; H=5,30;

- găsit: C=80,54; H=5,33.

1400 **Exemplul 16.** Acidul (trans, trans) -1,3 - difenilinden -2- carboxilic
Punct de topire: 164...165°C

Spectru de masă (m/e): 332 [(M+NH₄)⁺].

Exemplul 17. Acidul (1RS, 2RS, 3 SR) -1-(4-hidroxifenil) -3- fenilindan -2- carboxilic
Spectru de masă (m/e): 331 [(M + H)⁺].

1405 **Exemplul 18.** Acidul (1RS, 2RS,3SR) -1-(4-carboxifenil) -3- fenilindan -2- carboxilic
Spectru de masă (m/e): 359 [(M+h)⁺].

Exemplul 19. Acidul (1RS, 2RS, 3SR) -1- (3-metoxifenil) -3-fenilindan -2- carboxilic
Spectru de masă (m/e): 362 [(m + NH₄)⁺].

1410 **Exemplul 20.** Acidul (1 RS, 2 RS, 3SR) -1- (4-etilfenil)-3-fenilindan -2- carboxilic
Punct de topire: 163...164°C.

Spectru de masă (m/e) 360 [(M + NH₄)⁺].

Analiza pentru $C_{24}H_{22}O_2$:

- calculat: C=84,18; H=6,48;

- găsit: C=84,24; H=6,73.

1415 **Exemplul 21.** Acidul (1RS, 3RS) - 1,3 -difenilindan -2-carboxilic
Punct de topire: 210...211°C

Exemplul 22. Acidul (1 RS, 2 RS, 3SR) -1- (4-but-4-iloxifenil) -3- 4- metoxifenil) indan -2- carboxilic

RO 117847 B1

RMN H¹ (CDCl₃) δ 7,26 - 7,17 (m, 6H); 6,93 - 6,87 (m, 6 H); 4,62 (d, 2H, J=10,1 Hz); 3,96 (t, 2H, J = 6,5 Hz); 3,81 (s, 3H); 3,29 (t, 1H, J = 10,1 Hz); 1,80 - 1,73 (m, 2 H); 1,54 - 1,45 (m, 2 H); 0,98 (t, 3 H, J = 7,3 Hz). 1420

Exemplul 23. Acidul (1 RS, 2RS, 3SR) -1- (4-acetamidofenil) -3- (4-metoxifenil) indan -2- carboxilic

Punct de topire: 231...232°C. 1425

Spectru de masă (m/e, rel.int): 803 [(2 M + 1)*100].

Analiza pentru C₂₅H₂₃NO₄ · 1/2 H₂O:

- calculat: C=73,12; H=5,85; N=3,14;

- găsit: C=72,92; H=5,61; N=3,24.

Exemplul 24. Acidul (1 RS, 2RS, 3 SR) -1-(4-aminofenil) -3-(4-metoxifenil)indan - carboxilic, sarea diciclohexilanină 1430

Punct de topire: 187...190°C.

Spectru de masă (m/e, rel. int): 1076,2 [(2M + 1)⁺, 25].

Exemplul 25. Acidul (1RS, 2 SR, 3SR) -1- (4-hidroxifenil)-3- (3,4 -metilendioxfenil) indan -2- carboxilic 1435

Punct de topire: 94...96°C.

Spectru de masă: 392,4 [(M+NH₄)⁺].

Exemplul 26. Acidul (1 RS, 2RS, 3 SR) -1-(3,4 -di- metoxifenil) -3- (4-metoxifenil) indan -2- carboxilic

Punct de topire: 126...128°C. 1440

Spectru de masă (m/e, rel. int): 807[(2M + 1)⁺, 35]; 403 [(M - H)⁻, 100].

Analiza pentru C₂₅H₂₄O₅:

- calculat: C=74,24; H=5,98;

- găsit: C=74,10; H=5,99.

Exemplul 27. Acidul (1 RS, 2RS, 3 SR) -1-(3,4 -metilen dioxifenil) -3-(4-metiltofenil) indan -2- carboxilic 1445

Spectru de masă (masa exactă) (M)⁺ = 404, 1074 (Δ = + 0,8 mDa pentru C₂₄ H₂₀ O₄S).

Exemplul 28. Acidul (1 RS, 2RS, 3SR) -5- metoxi -3- (4-metoxifenil) -1-(3,4 -metilendioxfenil) indan -2- carboxilic 1450

Punct de topire: 129...131°C.

Spectru de masă (m/e): 441,2 [(M + Na)⁺].

Exemplul 29. Acidul (1 RS, 2 SR, 3SR) -1,3 - bis(3,4-metilen-dioxifenil) -5- hidroxi-indan -2- carboxilic

Spectru de masă: 436,2 [(M + NH₄)⁺]. 1455

Exemplul 30. Acidul (1RS, 2 SR, 3 SR) -3- (2-carboximetoxi -4- metoxifenil) -1-(2-metoxi -4,5- metilendioxfenil) -5- (prop -1- iloxi) - indan -2- carboxilic

Se prepară, acidul metil (1 RS, 2RS, 3 SR) -5- hidroxi -3 (2-metoxi -metoxi -4-metoxifenil) -1-(2-metoxi -4,5-metilen -dioxifenil) indan -2- carboxilic cu un randament general de 23 % din 2-(3-benziloxi) benzoilacetat de metil, conform procedurii din exemplul 11. Radicalul 5- hidroxiil este apoi propilat, conform procedurii prezentat în exemplul 12 și acest material brut este tratat, conform procedurii din exemplul 70 pentru a îndepărta radicalul metoximetil în proporție de 55 %. Compusul din titlu este obținut urmând procedura prezentat în exemplul 12, în proporție de 42 %. 1460

Punct de topire: 188...190°C. 1465

RO 117847 B1

Analiza pentru $C_{30}H_{30}O_{10}$:

- calculat: C=65,45; H=5,49;

- găsit: C=65,38; H=5,49.

1470 **Exemplul 31.** Acidul (1RS, 2 SR, 3RS) -3- (2-metoximetil) -4-metoxifenil) -1-(3,4-metilendioxifenil) -5- (prop -1-iloxi)indan -2- carboxilic

Punct de topire: 161...163°C.

Exemplul 32. Acidul (1 RS, 2 SR, 3 RS) -3- (2-hidroxi-4-metoxifenil) -1-(3,4-metilen-dioxifenil) -5-(prop) -1- iloxi)indan -2-carboxilic

(Masa exactă) M^+ : 462, 1673 ($\Delta = -0,4$ mDa pentru $C_{27}H_{26}O_7$)

1475 **Exemplul 33.** Acidul (1 RS, 2SR, 3SR) -3- (2-carboxi-metoxi -4- metoxifenil) -1-[(2-prop-1-iloxi) -4,5 - metilendioxifenil] -5- (prop -1- iloxi) indan -2- carboxilic

Analiza pentru $C_{32}H_{34}O_{10}$. $0,5 H_2O$:

- calculat: C=65,41; H=6,00;

- găsit: C=65,27; H=5,99.

1480 Punct de topire: 196...197°C.

Exemplul 34. Acidul (1RS, 2SR, 3RS) -1-(2-carboximetoxi -4,5 - metilen - dioxifenil) -3-(4-metoxifenil) -5-(prop-1-iloxi) indan -2-carboxilic

Spectru de masă (D CI NH_3) m/e: 538,2 ($M + MH_3$) +, 520,2 ($M + H$)⁺ (masa exactă) M^+ : 520,1733 ($\Delta = 0,0$ m Da pentru $C_{29}H_{28}O_9$)

1485 **Exemplul 35.** Acidul (1RS, 2 SR, 3 RS) -1-(3,4-metilen-dioxifenil) -3- [(2-prop -1-iloxi) fenil] -5-(prop -1-iloxi) indan -2- carboxilic

Punct de topire: 179...180°C.

Spectru de masă (D CI CH_4) m/e: 503,2 ($M + C_2H_5$)⁺, 474,1

($M + H$)⁺ (masa exactă) M^+ : 474,2034 ($\Delta = + 0,8$ mDa pentru $C_{29}H_{30}O_6$)

1490 **Exemplul 36.** Acidul (1RS, 2 SR, 3 RS) -3- (2-hidroxi-fenil) -1-(3,4-metilendioxifenil)-5-prop-1-iloxi)indan -2-carboxilic

Punct de topire: 97...98°C.

Spectru de masă (masa exactă) M^+ : 432, 1568 ($\Delta = 0, 5$ mDa pentru $C_{26}H_{24}O_6$).

1495 **Exemplul 37.** Acidul (1RS, 2SR, 3 RS) -3- (2-carboxi-metoxifenil) -1-(3,4 -metilen-dioxifenil) -5-(prop-1-iloxi)indan -2- carboxilic

Punct de topire: 169...180°C.

Analiza pentru $C_{28}H_{26}O_8$. $0,25 H_2O$:

- calculat: C=67,94; H=5,40;

- găsit: C=67,75; H=5,37.

1500 **Exemplul 38.** Acidul (1RS, 2SR, 3RS) -3- (2-benziloxi -4-metoxifenil) -1-(3,4- metilen-dioxifenil) -5- (prop -1- iloxi)indan -2- carboxilic

Spectru de masă (masa exactă) M^+ : 552,2149 ($\Delta = -0,1$ mDa pentru $C_{34}H_{32}O_7$)

1505 **Exemplul 39.** Acidul (1 RS, 2SR, 3RS) -3-[2-(2-hidroxi-1-iloxi) -4- metoxifenil] -1-(3,4 -metilendioxifenil) -5- (prop -1-iloxi) indan -2- carboxilic, sarea diciclohexilamina

Punct de topire: 182...184°C.

Analiza pentru $C_{41}H_{53}NO_8$:

- calculat: C=71,59; H=7,77; N=2,04;

- găsit: C=71,67; H=7,66; N=2,42.

1510 **Exemplul 40.** Acidul (1 RS, 2SR, 3RS) -3-(2-etoxi-4-metoxifenil) -1- (3,4-metilen-dioxifenil) -5-(prop-1-iloxi) indan -2- carboxilic

Analiza pentru $C_{29}H_{30}O_7$:

- calculat: C=71,01; H=6,16;

- găsit: C=70,71; H=6,01.

RO 117847 B1

- Exemplul 41.** Acidul (1 RS, 2SR, 3RS) -3-[4-metoxi- 2- (prop -1-iloxi)] -1-(3,4 -metilendioxfenil) -5-(prop-1-iloxi)indan -2- carboxilic 1515
 Analiza pentru $C_{30}H_{32}O_7$:
 - calculat: C=71,41; H=6,39;
 - găsit: C=71,43; H=6,31.
- Exemplul 42.** Acidul (1RS, 2SR, 3RS) -3- [4-metoxi -2- (prop -2- iloxi)fenil] -1-(3,4-metilendioxfenil) -5(prop -1-iloxi) indan -2- carboxilic 1520
 Punct de topire: 75...79°C.
- Exemplul 43.** Acidul (1 RS, 2 SR, 3RS) -3-[4-metoxi-2(2-metilprop -1- iloxi) -fenil] -1-(3,4 -metilendioxfenil) -5- (prop -1-iloxi) indan -2- carboxilic
 Punct de topire: 85...89°C.
- Exemplul 44.** Acidul (1RS, 2 SR, 3 RS) -3-[4-metoxi -2-(3-metilbut -1-iloxi) - fenil] -1-(3,4-metilendioxfenil) -5(prop -1- iloxi)indan -2- carboxilic, sarea dicitlohexilamina 1525
 Punct de topire: 150...155°C.
- Exemplul 45.** Acidul (1 RS, 2SR, 3RS) -3- [4-metoxi -2- (3-piridil - metoxi) -fenil] -1-(3,4-metilendioxfenil)-5- (prop -1-iloxi)indan -2- carboxilic 1530
 Analiza pentru $C_{33}H_{31}NO_7 \times 0,5 H_2O$:
 - calculat: C=71,02; H=5,78; N=2,51;
 - găsit: C=71,02; H=5,53; N=2,30.
- Exemplul 46.** Acidul (1RS, 2 SR, 3RS) -3- [4-metoxi-2-(4-piridilmetoxi) -fenil] -1- (3,4 -metilendioxfenil) -5-(prop -1-iloxi)indan -2- carboxilic 1535
 Analiza pentru $C_{33}H_{31}NO_7 \times 0,5 H_2O$:
 - calculat: C=71,02; H=5,78; N=2,51;
 - găsit: C=70,89; H=5,59; N=2,37.
- Exemplul 47.** Acidul (1RS, 2SR, 3RS) -3-[4-metoxi -2-(2-piridil - metoxi) -fenil] -1-(3,4 -metilendioxfenil) -5- (prop - 1 -iloxi) 1540
 Punct de topire: 153...155°C.
- Exemplul 48.** Acidul (1 RS, 2 SR, 3RS) -3- !2-(Hept - 1 - iloxi) -4- metoxifenil] -1- (3,4 -metilendioxfenil) -5- (prop -1- iloxi)indan -2- carboxilic
 Punct de topire: 70...73°C.
- Exemplul 49.** Acidul (1 RS, 2 SR, 3 RS) -3- [4 -metoxi-2- (5-tetrazolilmetoxi) -fenil] -1-(3,4- metilendioxfenil) -5-(prop -1-iloxi) -indan -2- carboxilic 1545
 Punct de topire: 102...105°C.
- Exemplul 50.** Acidul (1RS, 2SR, 3RS) -3- (2-cianometoxi -4- metoxifenil) -1-(3,4 -metilendioxfenil) -5-(prop-1-iloxi) -indan -2- carboxilic
 Punct de topire: 199...201°C.
- Exemplul 51.** Acidul (1RS, 2SR, 3 RS) -3-(2- carboxi-amidometoxi -4- metoxifenil) -1-(3,4 -metilendioxfenil) -5- (prop -1- iloxi) indan -2- carboxilic 1550
 Analiza pentru $C_{29}H_{29}NO_8 \times 0,5 C_4H_8O$:
 - calculat: C=67,02; H=5,99; N=2,52;
 - găsit: C=67,76; H=5,96; H=2,56.
- Exemplul 52.** Acidul (1RS, 2 SR, 3 SR) -5- acetamido -1,3 -bis (3,4 -metilen - dioxifenil) indan -2- carboxilic 1555
 Spectru de masă m/e: [(M + H)⁺].
- Exemplul 53.** (1RS, 2 SR, 3SR) -5- Amino -1,3 - bis (3,4 -metilendioxfenil) -indan -2- carboxilat, sarea dicitlohexilamină 1560
 Spectru de masă m/e 418 [(M + H)⁺].

RO 117847 B1

Exemplul 54. Acidul (1 RS, 2 SR, 3 RS) -3- [2-(3-carboxifenil) -4 metoxifenil] -1-(3,4-metilendioxifenil) -5-(prop-1 -iloxi)indan -2- carboxilic

a). 3 -[Tri(but-1-il)-staniil]benzoat de etil

1565

Se amestecă 2,0 g (8,7 mmol) 3-brombenzoat de etil, 5,51 ml (10,9 mmol) hexabutil distanin, 0,08 g (0,07 mmol) tetrakis (trifenil fosfură) de paladiu(O) și 0,19 g, 0,85 mmol acetat de paladiu (II) în 25 ml toluen uscat și se refluxează amestecul, timp de 72 h, în argon. Solventul este îndepărtat sub vid și reziduul purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluant hexan). Compusul din titlu rezultă ca un ulei fără culoare (1,1 g, 30 %).

1570

b) (1 RS, 2 SR, 3RS) -3- [2-(3-Carbometoxifenil) -4- metoxifenil] -1-(3,4-metilen-dioxifenil) -5-(prop-1-iloxi) indan -2- carboxilat de metil

1575

Se amestecă 0,118 g (0,19 mmol) (1 RS, 2 SR, 3 RS) -3- (4-metoxi -2-trifluorometan sulfonil oxifenil) -1-(3,4-metilendioxifenil) -5- (prop-1-iloxi) indan -2- carboxilat de metil, 0,058 g (1,37 mmol) clorură de litiu, 0,018 g (0,016 mmol) tetrakis (trifenilfosfură) de paladiu (O) și 0,253 g (0,58 mmol) 3 [tri-(în 5 ml dimetilformamidă uscată și amestecul este refluxat, timp de 24 h. Produsul este filtrat prin celită și celita spălată cu acetat de etil.

1580

Filtratul combinat este evaporat sub vid și cromatografia TLC indică faptul că este un amestec de doi componenți. Purificarea prin cromatografie pe coloană de silicagel conduce la o fracțiune mai puțin polară: (1 RS, 2 SR, 3 SR) -3- [2-but-1-il) -4- metoxifenil) -1-(3,4-metilendioxifenil) -5-(prop -1-iloxi) -indan -2- carboxilat de metil (0,038 g) care se obține ca un ulei fără culoare. Compusul din titlu este un component mai polar (0,08 g) care în timp este contaminat cu reziduuri de staniu (RMN-H') și este utilizat fără purificare ulterioară.

1585

c). Acidul (1 RS, 2SR, 3RS) -3-[2-(3-carboxifenil) -4-metoxifenil] -1-(3,4-metilen-dioxifenil) -5- (prop-1-iloxi) -indan -2- carboxilic

Se dizolvă 0,08 g (1RS, 2SR, 3RS) -3-[2-(3-carbometoxifenil)-4- metoxifenil] -1- (3,4-metilendioxifenil) -5-(prop -1- iloxi) indan -2- carboxilat de metil, brut în 1 ml propan -2-ol și se adaugă 1 ml (1 mmol) soluție apoasă de hidroxid de sodiu. Amestecul este refluxat, timp de 12 h, apoi răcit, diluat cu apă, acidificat cu soluție apoasă de HCl 3 M și extras cu acetat de etil (de 3 ori).

1590

Extractul organic combinat este purificat prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eluent: 30% EtOAc/ hexan/ 5 % AcoH) pentru a rezulta compusul din titlu ca un solid fără culoare (20 mg).

Punct de topire: 257...268°C.

Exemplul 55. Sarea de dicitlohexilamină a acidului (1 RS, 2SR, 3 SR) -3- [2-(but-1-il) -4-metoxifenil -1- (3,4-metilendioxifenil)] -5- (prop -1-iloxi) - indan -2- carboxilic

1595

Se dizolvă 0,038 g (0,074 mmol) (1 RS, 2 SR, 3 SR) -3-[2-(but -i-il) - 4- metoxifenil -1(3,4 -metilendioxifenil)] -5(prop -1-iloxi) indan -2- carboxilat de metil în 1 ml propan -2- ol și se adaugă 0,75 ml (0,75 mmol) soluție apoasă de hidroxid de sodiu.

1600

Amestecul este refluxat, timp de 12 h, apoi răcit, diluat cu apă, acidificat cu acid clorhidric 3 M și extras cu acetat de etil (de 3 ori). Extractul organic este purificat prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eluent: 30 % EtOAc/ hexan, apoi 30 % EtOAc/hexan/ 5 % AcOH). Conversia produsului la sarea lui de dicitlohexilamina conduce la compusul din titlu.

Punct de topire: 179...182°C.

Analiza pentru C₄₁H₅₃NO₈:

1605

- calculat: C=71,59; H=7,77; N=2,04;
- găsit: C=71,67; H=7,66; N=2,42.

RO 117847 B1

Exemplul 56. Acidul (1 RS, 2 SR, 3 SR) -3-(4-metoxi -2-fenil-fenil 3, 4-metilendioxi-fenil) -5-)prop -1-iloxi)indan -2- carboxilic

a). (1 RS, 2RS, 3 SR) -3- (4-Metoxi -2- fenil-fenil) -1- (3,4- metilendioxi-fenil) -5- (prop -1-iloxi) indan 2-2- carboxilat de metil

La o suspensie constituită 46 mg (1,1 mmol) de LiCl anhidră și 24 mg (0,02 mmoli) tetrakis (trifenil fosfură) de paladiu (O) în 3 ml dioxan uscat se adaugă o soluție constituită din 95 mg (0,16 mmol) (1 RS, 2RS, 3SR) -3- (4-metoxi -2- triflormetansulfoniloxifenil) -1-(3,4-metilendioxi-fenil) -5- (prop -1-iloxi) indan -2- carboxilat de metil și 319 mg, (0,87 mmol) tri (but-1-il) stanilbenzen în 1 ml dioxan. Amestecul este refluxat în argon, timp de 17 h, răcit la temperatura camerei, diluat cu acetat de etil (5 ml) și soluția rezultată spălată succesiv cu soluție salină și apă. Stratul organic este uscat (pe MgSO₄ anhidru), filtrat printr-un mic strat de silicagel și concentrat în vid pentru a rezulta un ulei. 1610

Produsul este purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (gradient de eluție din hexan la 10 % acetat de etil/ hexan) pentru a rezulta compusul din titlu ca un solid alb (92 mg, 86 %). 1615

b). Acidul (1 RS, 2 SR, 3 SR) -3- (4-metoxi -2- fenil-fenil) -1- (3,4 - metilendioxi-fenil) -5-(prop -1-iloxi) indan -2- carboxilic 1620

La o soluție constituită din 80 mg (0,12 mmol) (1 RS, 2 RS, 3 SR) -3- (4-metoxi -2-fenil-fenil) -1-(3,4-metilendioxi-fenil) -5-(prop 1-iloxi)indan -2- carboxilat de metil în 2 ml dioxan se adaugă 0,3 ml, 0,3 mmol soluție apoasă de NaOH 1 M. 1625

Amestecul rezultat este încălzit la reflux, timp de 48 h, apoi concentrat la presiune redusă. Reziduul este repartizat, între soluție apoasă diluată cu HCl și acetatul de etil. Extractul cu acetat de etil spălat cu apă și uscat (pe MgSO₄ anhidru). Solventul este îndepărtat în vid și reziduul purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (20 % acetat de etil/ hexan conținând 5 % acid acetic) pentru a rezulta compusul din titlu (36 mg, 46 %). 1630

Punct de topire: 199...200°C.

RMN H¹ (COCl₂) δ 7,18 - 7,09 (m, 6 H); 6,85 (dd, 1H, J = 8,6; 2,1 Hz); 6,71 - 6,65 (m, 6 H), 6,36 (b s, 1 H), 5,85 (s, 2 H), 4,59 (d, 1H, J= 10,2 Hz); 3,75 (t, 2 H, J = 7,3 Hz); 3,73 (s, 3H); 3,14 (dd, 1H, J=10,2, 10,2 Hz); 1,68 (sextet, 2H, J=7,3 Hz); 0,93 (t, 3H, J=7,3 Hz). 1635

Spectru de masă m/e: 540 (M + NH₄)⁺.

Analiza pentru C₃₃H₃₀O₆ x 3/4 H₂O:

- calculat: C=73,93; H=5,90;

- găsit: C=74,12; H=5,80.

Exemplul 57. Acidul (1RS, 2 SR, 3 SR) -3- [2-[(E) - 2-carboxieten -1- il] -4- metoxi-fenil] -1-(3,4 -metilendioxi - fenil) -5- (prop -1-iloxi)indan -2- carboxilic 1640

a). (1 RS, 2 SR, 3 SR) -3- [2 - [(E) -2- Carbometoxieten -1- il] -4- metoxifenil] -1-(3,4 -metilendioxi-fenil) -5- (prop -1- iloxi)indan -2- carboxilat de metil

În 5 ml amestec 4/1 trietilamină/acetonitril, în atmosferă de argon, se dizolvă 0,066 mmol 1,3 -bis (difenil fosfură) propan, 0,026 mmol tris (dibenziliden acetonă) dipaladiu (O) și 18 mg (0,026 mmol) clorură de bis (trifenilfosfură) de paladiu (II). 1645

După menținere 10 min, la temperatura camerei, în 3 ml amestec de solvenți de mai sus, se adaugă o soluție constituită din 160 mg (0,26 mmol) (1 RS, 2SR, 3 RS) -3- (4-metoxi-2-triflormetansulfoniloxifenil) -1- (3,4 -metilendioxi-fenil) -5- (prop -1- iloxi) indan - 2 -carboxilat de metil și 679 mg, 7,89 mmol acrilat de metil. Amestecul de reacție este încălzit la reflux, în atmosferă de argon, timp de două ore, răcit la temperatura camerei și o porțiune alicotă analizată prin RMN H¹ care indică faptul că nici o reacție nu are loc. Se adaugă apoi 6 mg (0,025 mmol) acetat de paladiu (II) și 679 mg, 7,89 mmol acrilat de metil în 5 ml DMF uscată. Amestecul de reacție este încălzit la reflux peste noapte. La răcire soluția este filtrată printr-o coloană scurtă de silicagel și concentrată pentru a rezulta un ulei. Produsul brut este purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (gradient de eluție: 10 la 20 % acetat de etil/(hexan) pentru a rezulta compusul din titlu ca un tanin solid (87 mg, 62 %). 1650 1655

RO 117847 B1

RMN H¹ (CDCl₃) δ 8,17 (d, 1 H, J = 15,7 Hz); 7,44 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,11 - 7,07 (m, 2 H); 6,90 - 6,70 (m, 6 H); 6,42 (d, 1H, J = 15,7 Hz); 5,94 (b s, 2H); 5,04 (d, 1 H, J= 7,5 Hz); 4,75 (d, 1H, J=7,6 Hz); 3,89 (t, 2 H, J=6,7 Hz); 3,85 (s, 3H); 3,85 (dd, 1H, J= 7,5, 7,4 Hz); 3,83, (s, 3 H); 2,96 (s, 3 H), 1,79 (sextet, 2H, J=6,7 Hz); 1,03 (t, 3 H, J=6,7 Hz).

1660 b). *Acidul (1 RS, 2SR, 3SR) -3-[2-(E) -2- carboxietan - 1 - il] -4- metoxifenil] -1-(3,4 -metilendioxfenil) -5- (prop -1- iloxi) indan -2- carboxilic*

1665 La o soluție constituită din 80 mg (0,15 mmoli) (1 RS, 2 SR, 3SR) -3- [2-(E) -2- carbo- metoxieten -1- il]-4- metoxifenil] -1-(3,4 -metilendioxfenil) -5- (prop -1- iloxi) indan -2- carboxilat de metil în 2 ml dioxan se adaugă 0,5 ml (0,5 mmol), NaOH 1 N. Amestecul rezultat este încălzit la reflux, timp de 3 h, apoi răcit și concentrat la presiune redusă. Reziduul este repartizat între soluția apoasă diluată de HCl și acetatul de etil.

1670 Extractul cu acetat de etil este spălat cu apă și uscat (pe MgSO₄ anhidru). Solventul este îndepărtat în vid și compusul din titlu se obține ca un solid alb (73 mg, 96 %).

RMN H¹ (CDCl₃) δ 8,32 (d, 1H, J= 15,6 Hz); 7,24 - 6,55 (m, 9H); 6,29 (d, 1 H, J=15,6 Hz); 5,94 (b s, 2 H), 5,18 (d, 1H, J = 9,9 Hz); 4,69 (d, 1 H, J= 9,9 Hz); 3,85 (s, 2 H); 3,84 (t, 2H, J= 6,9 Hz); 2,94 (dd, 1H, J=9,9, 9,9 Hz); 1,79 (sextet, 2H, J= 6,9 Hz); 1,00 (t, 3H, J= 6,9 Hz).

Spectru de masă m/e: [(M + H)⁺].

1675 Analiza pentru C₃₀H₂₈O₈:

- calculat: C=69,76; H=5,46;

- găsit: C=69,73; H=5,26.

Exemplul 58. *Acidul (1 RS, 2 SR, 3SR) -3- [2-(2-carboxiet -1- il) -4-metoxifenil] -1-(3,4 - metilendioxi-fenil) -5- (prop -1- iloxi) -indan -2- carboxilic.*

1680 La o soluție constituită din 43 mg (0,08 mmol) acid (1 RS, 2SR, 3SR) -3-[(E) - 2 - carboxieten -1- il] -4- metoxifenil] -1- (3,4-metilendioxi-fenil) -5- (prop -1- iloxi) indan -2- carboxilic în 5 ml etanol se adaugă 40 mg paladiu 10 %, pe cărbune activ. Suspensia rezultată este agitată peste noapte într-o atmosferă de hidrogen, apoi filtrată printr-un strat de celită.

1685 Filtratul este concentrat la presiune redusă pentru a rezulta compusul din titlu (35 mg, 82 %) ca un solid alb.

1690 RMN H¹ (CDCl₃) δ 6,99 (d, 1H, J=8,6 Hz); 6,78 - 6,66 (m, 7H); 6,23 (b s, 1 H); 5,88 - 5,87 (m, 2H); 4,88 (d, 1 H, J = 9,7 Hz); 4,54 (d, 1H, J=9,7 Hz); 3,72 (s, 3H); 3,70 (t, 2 H, J = 7 Hz); 2,98 - 2,90 (m, 1 H); 2,68 - 2,51 (m, 2 H); 1,65 (sextet 2 H, J = 7,0 Hz); 0,89 (t, 3 H, J = 7,0 Hz).

Spectru de masă (masa exactă) M⁺: 518, 1930 (Δ = +1, 1 mDa pentru C₂₇H₂₆O₇).

Prin procedeele prezentate mai sus în exemplele 54 - 58, s-au obținut următorii compuși:

1695 **Exemplul 59.** *Acidul (1 RS, 2SR, 3RS) -3- (2-carboximetiltio -4- metoxifenil) -1- (3,4 -metilendioxfenil) -5- (prop -1- iloxi) indan -2- carboxilic*

Punct de topire: 242...246°C (dec).

Exemplul 60. *Acidul (1RS, 2RS, 3SR) -3-[4-metoxi -2- (prop -2- en 1-il) fenil] -1- (3,4 -metilendioxfenil) -5- (prop -1-iloxi) indan -2- carboxilic*

Punct de topire: 126...127°C.

1700 (Masa exactă) M⁺: 486,2021 (Δ= +2,1 mDa pentru C₃₀H₃₀O₆)

Exemplul 61. *Acidul (1 RS, 2 SR, 3SR) -3- [4-metoxi -2- (prop -1-il) fenil] -1-(3,4 -metilendioxfenil) -5- (prop -1- iloxi) indan -2- carboxilic*

Punct de topire: 155...156°C.

RO 117847 B1

- Analiza pentru $C_{30}H_{32}O_6$:
- calculat: C=73,75; H=6,60; 1705
 - găsit: C=73,45; H=6,43.
- Exemplul 62.** Acidul (1 RS, 2SR, 3 RS) -3- [2-(carboxi-4-metoxifenil) -1- (3,4 - metilendioxifenil) -5- (prop -1- iloxi) indan -2- carboxilic
- Analiza pentru $C_{28}H_{26}O_8$:
- calculat: C=68,56; H=5,34; 1710
 - găsit: C=68,61; H=5,68.
- Exemplul 63.** Acidul (1RS, 2 SR, 3SR) -3-[2-(2-hidroxietyl -4- metoxifenil) -1- (3,4 - metilendioxifenil) -5- (prop -1- iloxi) indan -2- carboxilic
(Masa exactă) M^+ : 490, 1994 ($\Delta = 0,3$ mDa pentru $C_{29}H_{30}O_7$).
- Exemplul 64.** Acidul (1 RS, 2SR, 3SR) -3-(2-carboximetil -4- metoxifenil) -1- (3,4 - metilendioxifenil) -5-(prop-i-iloxi) indan -2- carboxilic 1715
(Masa exactă) m^+ ; 504, 1788 ($\Delta = -0,4$ mDa pentru $C_{29}H_{28}O_8$).
- Exemplul 65.** Acidul (1 RS, 2SR,3 SR) -3- [2-(3-hidroxi-prop -1-il) -4- metoxi -fenil] -1-(3,4 -metilen - dioxifenil) -5- (prop -1-iloxi) indan -2- carboxilic
- Spectru de masă (masa exactă) M^+ : 504, 2143 ($\Delta = + 0,5$ mDa pentru $C_{30}H_{32}O_7$). 1720
- Exemplul 66.** Acidul (1RS, 2 SR, 3 SR) -5-(4-carboxifenil) -1,3 - bis (3,4- metilen-dioxifenil) -1-indan -2- carboxilic
- Punct de topire: 230...231°C.
- Exemplul 67.** Acidul (1RS, 2SR, 3SR) -5-(4-benziloxi-fenil) -1,3 -bis (3,4 - metilen-dioxifenil) indan -2- carboxilic 1725
- Punct de topire: 105...106°C.
- Exemplul 68.** Acidul (1 RS, 2SR, 3SR) -5- [(4-hidroxi-fenil) -1,3 -bis (3,4 - metilen-dioxifenil)]indan -2- carboxilic
- Spectru de masă m/e : 512 $[(M + NH_4)^+]$.
- Exemplul 69.** Acidul [trans - trans -1,3,5 - tris (3,4 - metilendioxifenil)]indan -2- carboxilic 1730
- Analiza pentru $C_{31}H_{22}O_8 \times 5/8 H_2O$:
- calculat: C=69,76; H=4,39;
 - găsit: C=69,81; H=4,46.
- Exemplul 70.** (1 RS, 3 RS) -3- (2-Hidroxi -4-metoxifenil) -1-(3,4 - metilendioxifenil) -5- (prop -1-iloxi) indan 1735
- a). (1 RS, 3 RS) -3- [(2 -Metoximetoxi) -4- metoxi-fenil] -1- (3,4 -metilendioxifenil) -5- (prop -1-iloxi) indan
- Se răcește o soluție constituită din 0,2 g (0,39 mmol) acid (1RS, 2 SR, 3RS) - 3-[(2-metoximetoxi)-4-metoxifenil]-1-(3,4- metilendioxifenil) -5-(prop-1-iloxi) indan -2- carboxilic în 4 ml diclorometan și 28 μ l (1,6 mmol) piridină, la 0°C, în argon. Acestei soluții i se adaugă 60 μ l, (0,8 mmol) clorură de tionil. Amestecul este lăsat să se încălzească, până la temperatura ambiantă în decursul a peste 20 min și substanțele volatile sunt îndepărtate sub vid. Reziduul este redizolvat în toluen și evaporat în vid (de două ori). Reziduul este dizolvat în 4 ml diclorometan și se adaugă 250 μ l trietilamină. Acestei soluții, la temperatura camerei, în argon i se adaugă 120 mg (0,8 mmol) 2-mercaptopiridină -N - oxid dizolvată în 1 ml diclorometan. 1740
- După agitare, timp de 20 min, la temperatura camerei se adaugă 450 μ l (4 mol) t-butiltio și amestecul este iradiat, timp de 20 min (spot luminos de 150 w). 1745
- Substanțele volatile sunt îndepărtate în vid și produsul este repartizat, între acetatul de etil și soluție apoasă de HCl 3 M. 1750

RO 117847 B1

Extractul organic este spălat cu apă, soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și în final soluție salină. După uscare (pe MgSO_4 anhidru) produsul este filtrat și evaporat.

Purificarea prin cromatografie pe coloană conduce la compusul din titlu (0,075 g, 41 %).

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,13 (d, 1H, $J=8,5$ Hz); 6,83 (d, 1H, $J=8,3$); 6,79 - 6,69 (m, 5H), 6,54 (dd, 1H, $J=8,5, 2,5$ Hz), 6,51 (br, s, 1H), 5,92 (br, s, 2 H), 5,18 (d, 1 H, $J=6,7$ Hz), 5,15 (d, 1H, $J=6,7$ Hz), 4,66 (dd, $J=10,5, 7,6$ Hz, 1 H, $J=6,7$ Hz), 4,22 (dd, 1 H, $J=10,5, 7,4$ Hz), 3,81 (m, 2H), 3,80 (s, 3 H), 3,43 (s, 3H), 2,90 - 2,83 (m, 1 H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,73 (sextet, 1H, $J=7,1$ Hz), 0,92 (t, 3 H, $J=7,1$ Hz).

b). (1RS, 3 RS) -3- (2-Hidroxi -4- metoxifenil) -1- (3,4 -metilendioxfenil) -5- (prop -1- iloxi) indan

La o soluție constituită din 0,075 g (0,16 mmol) (1RS, 3 RS) -3- [(2-metoximetoxi) -4- metoxifenil] -1- (3,4-metilendioxfenil) -5- (prop -1- iloxi) indan în 5 ml metanol i se adaugă 4 - 5 picături de HCl 6 M și amestecul este îndepărtat sub vid și produsul repartizat între EtOAc și apă. Extractul organic este spălat cu apă și apoi, cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și în final, cu soluție salină.

- După uscare (pe MgSO_4 anhidru), filtrare și evaporare se obține compusul din titlu (0,064 g, 94 %).

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,11 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 6,87 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,77 - 6,74 (4 H, m), 6,61 (br, s, 1H), 6,50 (dd, 1H, $J=8,4, 2,5$ Hz), 6,42 (d, 1H, $J=2,5$ Hz), 5,94 (d, 1H, $J=1,2$ Hz), 5,93 (d, 1H, $J=1,2$ Hz), 4,74 (s, 1H), 4,43 (dd, 1H, $J=10,4, 7,6$ Hz), 4,20 (dd, 1H, $J=10,7, 7,3$ Hz), 3,82 (t, 2H, $J=6,7$ Hz), 3,79 (s, 3H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 2,15 - 2,08 (m, 1 H), 1,77 - 1,71 (sextet, 2H, $J=7,2$ Hz), 0,99 (t, 3H, $J=2,5$ Hz).

Spectru de masă (masa exactă) M^+ , găsit: 418, 1782 ($\Delta = -0,2$ mDa pentru $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_5$).

Exemplul 71. (1RS, 2 RS) -3- (2-Carbometoxi -4- metoxi - fenil) -1- (3,4 - metilendioxfenil) -5- (prop -1-iloxi) indan

La o suspensie constituită din 5 mg (0,21 mmol) de hidrură de sodiu în 0,5 ml dimetilformamidă se adaugă 0,058 g (0,14 mmol) (1 RS, 3RS) -3- (2-hidroxi -4- mmetoxifenil) -1- (3,4 - metilendioxfenil) -5- (prop-1-iloxi) indan, la temperatura băii de gheață sub argon. După agitare, timp de 15 min se adaugă 50 μl (0,2 mmol) bromoacetat de etil și soluția este agitată, timp de o oră, la temperatura camerei. Produsul este repartizat între acetatul de etil și soluția apoasă saturată de NaHCO_3 și în final cu soluție salină. După uscare (pe MgSO_4 anhidru) filtrare și evaporare urmată de cromatografie s-a obținut 0,041 g (1 RS, 3 RS) -3- (2-carboetoximetoxi -4- metoxifenil) -1- (3,4 -metilendioxfenil) -5-(prop -1-iloxi) indan. Produsul este dizolvat în 10 ml etanol fierbinte și se adaugă 1 ml soluție apoasă de NaOH 1 M.

Amestecul este refluxat, timp de o oră, apoi răcit, acidifiat cu HCl soluție apoasă 6 M și extras cu acetat de etil.

După evaporare, reziduu este cristalizat din acetat de etil/hexan pentru a rezulta compusul din titlu (0,035 g, 93 %).

Punct de topire: 177 - 178°C.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,18 (d, 1H, $J=8,5$ Hz), 6,87 (d, 1 H, $J=8,4$ Hz), 6,88 - 6,71 (4 H, m), 6,56 (dd, 1 H, $J=8,4, 2,3$ Hz), 6,53 (br, s, 1H), 6,41 (d, 1H, $J=2,3$ Hz), 5,91 (br. S 2 H), 4,68 - 4,60 (m, 3 H), 4,61 (dd, 1 H, $J=10,7, 7,2$ Hz), 3,83 - 3,80 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,86 (dt, 1H, $J=12,4, 7,2$ Hz), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,73 (sextet, 2 H, $J=7,2$ Hz), 0,98 (t, 3 H, $J=7,4$ Hz).

Spectru de masă (masa exactă) M^+ = 476, 1829 ($\Delta = +0,6$ mDa pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_7$).

Exemplele 72 - 84. Următorii compuși sunt preparați prin procedeele prezentate mai sus:

Acidul (1RS, 2SR, 3SR)-1-(4-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)indan-2- carboxilic;
Acidul (1RS, 2SR, 3SR) -1-(4-etoaxifenil) -3-(3,4-metilen-dioxfenil)indan-2- carboxilic;
Acidul (1RS, 2SR, 3SR)-5-carboxi -1,3 -bis(3,4-metilen-dioxfenil)indan-2- carboxilic;

RO 117847 B1

Acidul (1RS, 2SR, 3SR) -3-(4-metoxifenil) -1-(3,4-metilen-dioxifenil) -5-(prop-2-eniloxi)indan -2-carboxilic;

Acidul (1RS, 2 SR, 3RS) -3-(2,3 -dimetoxifenil) -5- hidroxi -1- (3,4-metilendioxifenil) -indan -2- carboxilic; 1805

Acidul (1 RS, 2 SR, 3SR)-3-[5-(2,3-dihidro)-benzofuranil]-5-hidroxi-1-(3,4-metilendioxifenil)indan-2-carboxilic;

Acidul (1RS, 2 SR, 3RS)-5-hidroxi-3-(3,4-metilen dioxifenil) -1-(2,4,6 -trimetoxifenil) indan -2- carboxilic; 1810

Acidul (1 RS, 2 SR, 3 SR) -1-[5-(2,3-dihidro)-benz-furanil] -1-(4-metoxifenil)indan -2-carboxilic;

Acidul (1RS, 2SR, 3RS) -1-[3,4-(1,2-etilendioxi)-fenil] -3-(4-metoxifenil)indan -2-carboxilic;

Acidul (1 RS, 2 SR, 3 SR) -5- hidroxi -3-(3,4-metilen - dioxifenil) -1-(4-metoxifenil) indan -2- carboxilic; 1815

Acidul (1 RS, 2 SR, 3 RS) -5-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1-(2-metoxi-4,5 - metilendioxi-fenil)indan-2- carboxilic;

Acidul (1RS, 2SR, 3SR) -1-(3,4-metilendioxifenil) - 3-(4- metoxifenil) -5-(propil -1- iloxi)indan -2- carboxilic; 1820

Acidul (1RS, 2SR, 3RS)-5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-1-(2-metoxi-4,5- metilendioxi-fenil)indan-2-carboxilic).

Exemplul 85. Compozițiile farmaceutice care încorporează compușii prezentei invenții pot fi preparate sub diferite forme și cu numeroase excipiente.

Exemple de astfel de compoziții sunt prezentate mai jos: 1825

Compoziție sub formă de Inhalant

Un compus de formula I (1 mg la 100 mg) este aerosolizat dintr-un inhalant cu doza măsurată pentru a produce cantitatea dorită de medicament per utilizare.

Tablete/Ingrediente	Per tabletă
1. Ingredient activ (compus cu formula I)	40 mg
2. Amidon de porumb	20 mg
3. Acid alginic	20 mg
4. Alginat de sodiu	20 mg
5. Stearat de Mg	<u>1,3 mg</u> 2,3 mg

1830

Mod de lucru pentru compoziții sub formă de tablete:

Treapta 1. Se amestecă ingredientele nr. 1, 2, 3 și 4 într-un amestecător/agitator adecvat

1840

Treapta 2. Se adaugă suficientă apă în trepte la amestecul din treapta 1 cu agitare cu grijă după fiecare adăugare. Astfel, adăugările de apă și amestecările se fac până când masa este de o consistență ce permite conversia ei la granule umede.

Treapta 3. Masa umedă este convertită la granule prin trecerea printr-un granulator oscilator utilizând sita cu ochiuri nr. 8 (2,38 mm).

1845

Treapta 4. Granulele umede sunt apoi uscate într-un cuptor la 140°F (60°C) până la uscare.

RO 117847 B1

Treapta 5. Granulele uscate sunt unse cu ingredientul nr.5.

Treapta 6. Granulele lubrefiante sunt comprimate la o presă de tabletare potrivită.

1850

Compoziție farmaceutică pentru administrare parenterală

O compoziție farmaceutică pentru administrare parenterală este preparată prin dizolvarea unei cantități adecvate de compus de formula I în polietilen glicol cu încălzire.

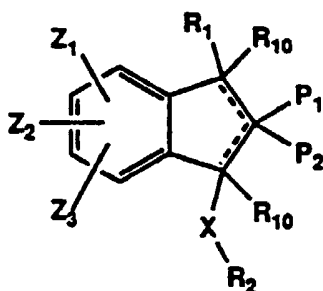
Această soluție este apoi diluată cu apă pentru injecții Ph.Eur. (la 100 ml). Soluția este apoi sterilizată prin filtrare printr-o membrană filtrată de 0,22 μ și închisă în dispozitive sterile.

1855

Revendicări

1. Derivați de indan cu formula generală I:

1860



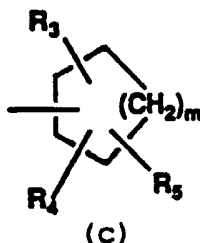
1865

(I)

1870

caracterizați prin aceea că, R₁ este -X(CH₂)_nAr sau -X(CH₂)_nR₈ sau

1875



1880

R₂ este hidrogen, Ar sau (c)

P₁ este -X(CH₂)_nR₈.

P₂ este -X(CH₂)_nR₈ sau -XR₉Y,

1885

R₃ și R₅ reprezintă în mod independent hidrogen, R₁₁, OH, C₁₋₈ alcoxi, S(O)_qR₁₁, N(R₆)₂, Br, F, I, Cl, CF₃, NHCOR₆, -XR₉-Y sau -X(CH₂)_nR₈, în care, grupările metilen ale -X(CH₂)_nR₈ pot fi nesubstituite sau substituite prin una sau mai multe grupări -(CH₂)_nAr,

R₄ este hidrogen, R₁₁, OH, C₁₋₅ alcoxi, S(O)_qR₁₁, N(R₆)₂, -X(R₁₁), Br, F, I, Cl sau NHCOR₆, în care, gruparea C₁₋₅ alcoxi poate fi nesubstituită sau substituită prin OH, metoxi sau halogen;

R₆ reprezintă în mod independent hidrogen sau C₁₋₄ alchil;

1890

R₇ reprezintă în mod independent hidrogen, C₁₋₆ alchil sau (CH₂)_nAr;

R₈ reprezintă hidrogen, R₁₁, COH₂, PO₃H₂, P(O)(OH)R₇ sau tetrazol;

R₉ este C₁₋₁₀ alchil, C₂₋₁₀ alchenil sau fenil, toate aceste grupări putând fi nesubstituite sau substituite prin unul sau mai multe grupări OH, N(R₆)₂, COOH, halogen sau XC₁₋₅ alchil;

R₁₀ este R₃ sau R₄;

1895

R₁₁ este C₁₋₈ alchil, C₂₋₈ alchenil, C₂₋₈ alchinil, toate aceste grupări putând fi nesubstituite sau substituite prin unul sau mai multe grupări OH, CH₂OH, N(R₆)₂ sau halogen;

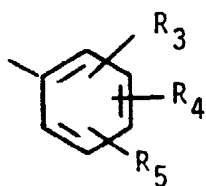
RO 117847 B1

X este $(CH_2)_n$, O, NR_6 sau $S(O)_q$;

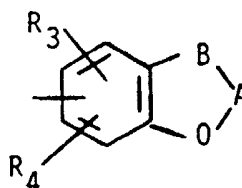
Y este CH_3 sau $-CH_2X(CH_2)_nAr$;

Ar este:

1900



(a)



(b)

1905

naftil, indolil, piridil sau tienil, oxazolidinil, oxazolil, tiazolil, izotiazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, imidazolil, imidazolidinil, tiazolidinil, izoxazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, morfolinil, piperidinil, piperazinil, pirolil sau pirimidil, toate aceste grupări pot fi nesubstituie sau substituie prin una sau mai multe grupări R_3 sau R_4 ;

1910

A este $C=O$ sau $[C(R_6)_2]_m$;

B este $-CH_2-$ sau $-O-$;

Z_1 sau Z_2 reprezintă în mod independent hidrogen, C_{1-8} alchil, C_{2-8} alchenil, C_{2-8} alchinil, OH, C_{1-8} alcoxi, $S(O)_qC_{1-8}$ alchil, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, $NHCOR_6$, $-X(CH_2)_nR_8$, fenil, benzil sau C_{3-6} cicloalchil, în care C_{1-8} alchil, C_{2-8} alchenil sau C_{2-8} alchinil pot fi substituie opțional prin $COOH$, OH, $CO(CH_2)_nCH_3$, $CO(CH_2)_nCH_2N(R_6)_2$ sau halogen; sau Z_1 și Z_2 împreună pot fi $-O-A-O-$ pe grupări carbonil învecinate;

1915

Z_3 este Z_1 sau XR_9Y ;

1920

q este 0, 1 sau 2;

n este un număr întreg, de la 0 la 6;

m este 1, 2 sau 3;

linia punctată indică prezența opțională a dublei legături;

și sărurile lor acceptabile din punctul de vedere farmaceutic cu condiția că R_2 nu este hidrogen atunci când X este $S(O)_q$; atunci când dubla legătură opțională este prezentă există doar un R_{10} și nu există P_1 ;

1925

derivatul cu formula I nu este acidul (1 RS)-1,3-difenil inden-2-carboxilic; acidul (*cis, cis*)-(1 RS, 3 SR)-1,3-difenil indan-2-carboxilic; acidul (1 RS)-3-[3-metil-1-fenil-(1H)-ind-2-en-1-il]propionic; sau acidul (1 RS)-2[1,3-difenil-(1H)-ind-2-en-2-il]etanoic.

1930

2. Derivați, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, R_1 este $X(CH_2)_nAr$, dihidrobenzofuranil, benzodioxanil, ciclohexil sau C_{1-4} alchil, R_2 este o grupare cu formula (a) sau (b), C_{1-4} alchil, indolil sau hidrogen; R_3 și R_5 reprezintă în mod independent hidrogen, OH, C_{1-5} alcoxi, halogen, $-OC_{1-4}$ alchil fenil, $R_{11}CO_2R_7$, C_{1-4} alchil, $N(R_6)_2$, $NH(CO)CH_3$, $-X(CH_2)_hR_8$, $-XR_9$, piridil, fenil sau $S(O)_pC_{1-5}$ alchil; R_4 este hidrogen, OH, C_{1-5} alcoxi, halogen, C_{1-4} alchil, $N(R_6)_2$, $NH(CO)CH_3$ sau $S(O)_pC_{1-5}$ alchil; Z_1 , Z_2 și Z_3 sunt în mod independent XR_9Y , benzil, hidrogen, OH, C_{1-5} alcoxi, $-N(R_6)_2$, $S(O)_qC_{1-8}$ alchil; $NHCOR_6$, $X(CH_2)_hR_8$ sau halogen, sau Z_1 și Z_2 împreună pot fi $-O-A-O-$ pe atomii de carbon învecinați; P_1 și P_2 reprezintă în mod independent hidrogen, CO_2H sau tetrazol; Ar este o grupare cu formula (a) sau (b), fenil sau piridil și X este $(CH_2)_n$ sau oxigen.

1935

1940

3. Derivați, conform revendicării 2, **caracterizați prin aceea că**, R_3 este hidrogen, $-X(CH_2)_nR_8$ sau $R_{11}CO_2R_7$; R_4 și R_5 reprezintă în mod independent hidrogen, OH, C_{1-5} alcoxi, SC_{1-5} alchil, F, Br, C_{1-3} alchil sau NH_2 ; Z_1 și Z_3 reprezintă hidrogen și Z_2 este hidrogen, OH, C_{1-5} alcoxi, halogen, $X(CH_2)_nR_8$, NH_2 , benzil sau $NH(CO)CH_3$ sau Z_1 și Z_2 împreună pot fi $O-A-O$ pe atomii de carbon învecinați.

1945

RO 117847 B1

4. Derivați, conform revendicării 3, **caracterizați prin aceea că**, R_1 este o grupare cu formula (b) și R_2 este o grupare cu formula (a) sau (b); A este CH_2 , B este $-O-$; nu există legătura dublă opțională; R_1 și XR_2 sunt *trans*, față de P_1 , Z_2 este OH, C₁₋₅ alcoxi, $-OCH_2CHCH_2$ sau hidrogen, Z_1 este hidrogen, R_3 este hidrogen, $X(CH)_2COH_2$ sau $CH=CHCO_2H$, R_4 este hidrogen, fenil substituit sau C₁₋₂ alcoxi și R_5 , R_{10} și P_2 sunt hidrogen.

1950

5. Derivați, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** sunt aleși din grupul constând din:

acidul (1RS, 2SR, 3SR)-1-(4-metoxifenil)-3-(3,4-metilendioxfenil)indan-2-carboxilic;

acidul (1RS, 2RS, 3SR)-5-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1-(3,4-metilendioxfenil)indan-2-carboxilic;

1955

acidul (1RS, 2SR, 3SR)-5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-1-(3,4-metilendioxfenil)indan-2-carboxilic;

acidul (1RS, 2SR, 3SR)-1,3-bis(3,4-metilendioxfenil)-5-hidroxiindan-2-carboxilic;

acidul (1RS, 2SR, 3SR)-3-(2-carboximetoxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-metilendioxfenil)-5-(prop-1-iloxi)-indan-2-carboxilic;

1960

acidul (1RS, 2SR, 3SR)-3-(2-carboximetoxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-metilendioxfenil)-5-(prop-1-iloxi)-indan-2-carboxilic;

acidul (1RS, 2SR, 3SR)-3-(2-carboximetoxi-4-metoxifenil)-1-(2-metoxi-4,5-metilen-dioxfenil)-5-(prop-1-iloxi)-indan-2-carboxilic;

acidul (1RS, 2SR, 3SR)-3-[2-(1-carboxiet-2-iloxi)-4-metoxifenil]-1-(3,4-metilendioxfenil)-5-(prop-1-iloxi)-indan-2-carboxilic, sare de bis-diclohexilamină;

1965

acidul (1RS, 2SR, 3SR)-3-[2-(E)-2-carboxieten-1-il]-4-metoxifenil]-1-(3,4-metilendioxfenil)-5-(prop-1-iloxi)-indan-2-carboxilic;

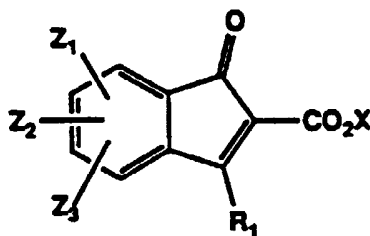
acidul (1RS, 2SR, 3SR)-3-[2-(2-carboxiet-1-il)-4-metoxifenil]-1-(3,4-metilendioxfenil)-5-(prop-1-iloxi)-indan-2-carboxilic;

1970

acidul (1RS, 2SR, 3SR)-3-[2-(3-carboxifenil)-4-metoxifenil]-1-(3,4-metilendioxfenil)-5-(prop-1-iloxi)-indan-2-carboxilic.

6. Procedeu de preparare a derivaților, definiți în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că**, cuprinde reacția unui compus cu formula II:

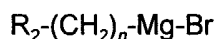
1975



(II)

1980

în care: Z_1 , Z_2 , Z_3 și R_1 au semnificația din revendicarea 1 sau reprezintă o grupare convertibilă la acestea și X este alchil, cu un compus organomagnezian cu formula III:

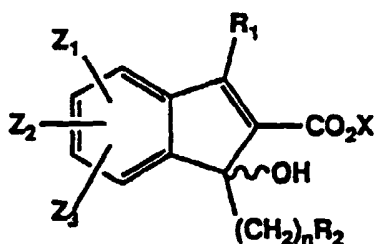


(III)

1985

în care: R_2 are semnificația din revendicarea 1 sau este o grupare convertibilă la aceasta, într-un solvent adecvat, obținându-se compusul cu formula IV:

1990



(IV)

1995

RO 117847 B1

care este apoi redus și ulterior, atunci când se dorește sau este necesar, are loc

- a). inserția lui R_{10} , altul decât hidrogen, prin adădire conjugată și/sau
- b). alchilarea sau acilarea pentru a rezulta compuși, în care P_1 și P_2 sunt alții decât CO_2H și/sau
- c). conversia lui R_1 , R_2 , Z_1 , Z_2 și Z_3
pentru a obține derivatul cu formula I.

2000

7. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că** este constituită dintr-o cantitate eficientă terapeutic de derivați cu formula I, definiți în revendicarea 1, sau sărurile lor acceptabile din punctul de vedere farmaceutic calculate ca acizi liberi, în asociere cu un purtător acceptabil din punctul de vedere farmaceutic.

2005

8. Metodă de tratament a hipertensiunii arteriale, insuficienței renale sau bolilor cerebrovasculare prin antagonizarea receptorilor endotelinei, **caracterizată prin aceea că**, constă în administrarea la un pacient a unei compoziții, definită în revendicarea 7, a unei doze zilnice, de 0,01...40 mg/kg în cazul administrării orale, 0,001...40 mg/kg în cazul administrării parenterale și, respectiv, 10...500 mg/persoană, în cazul administrării intranazale și inhalării orale, de 1 până la 6 ori pe zi, până la ameliorarea simptomelor.

2010

Președintele comisiei de examinare: **chim. Gruia Amelia**

Examinator: **ing. Bondar Daniela**

