

⑪



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5⑪ **CH 664 359 A5**

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 91/00
C 07 C 103/30
C 07 C 131/00
C 07 C 143/72

// A 61 K 31/00, C 09 K 15/24,
C 07 D 295/22

⑳ Gesuchsnummer: 1054/84

㉔ Anmeldungsdatum: 02.03.1984

③⑩ Priorität(en): 04.03.1983 JP 58-36429
11.10.1983 JP 58-190269
29.12.1983 JP 58-245875

㉔ Patent erteilt: 29.02.1988

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 29.02.1988

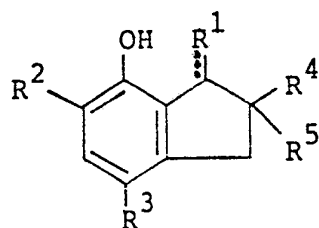
⑦③ Inhaber:
Otsuka Pharmaceutical Company, Limited,
Chiyoda-ku/Tokyo (JP)

⑦② Erfinder:
Oshiro, Yasuo, Tokushima-shi (JP)
Ueda, Hiraki, Tokushima-shi (JP)
Nakagawa, Kazuyuki, Tokushima-shi (JP)

⑦④ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ **Indanderivate und deren Salze.**

⑤⑦ Die neuen Indanderivate der Formel:

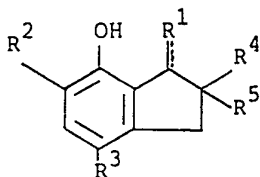


(1)

und Salze davon sind brauchbar für die Prophylaxe und Behandlung zwecks Heilung verschiedener Symptome und Syndrome, die durch im lebenden Körper gebildete, peroxidierte Substanzen und aktive Sauerstoffradikale verursacht werden. Ferner sind sie brauchbar als antiphlogistische Mittel und für andere pharmazeutische Zwecke. In Formel I haben R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die im Anspruch I angegebenen Bedeutungen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Indanderivate der Formel:



worin R¹ eine Aminogruppe, die Niederalkyl als Substituenten haben kann, eine Hydroxyliminogruppe, eine Alkanoylaminogruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, die Halogen als Substituenten haben kann, eine Niederalkylsulfonylaminogruppe, eine Phenylsulfonylaminogruppe, die Niederalkyl als Substituenten am Phenylring haben kann, eine Benzoylaminogruppe mit Niederalkyl als Substituenten am Phenylring oder eine Phenylniederalkylaminogruppe mit Hydroxyl oder Niederalkyl als Substituenten am Phenylring bedeutet, R² Wasserstoff, eine Niederalkylgruppe, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, eine Aminogruppe, eine Aminoniederalkylgruppe, eine Niederalkanoylaminogruppe, eine Niederalkanoylaminoniederalkylgruppe, die Halogen als Substituenten haben kann, eine Niederalkylthiogruppe, eine 1-Piperidinsulfonylgruppe oder eine Niederalkenylgruppe bedeutet, R³ Wasserstoff, eine Niederalkylgruppe oder ein Halogenatom bedeutet und R⁴ und R⁵, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff oder eine Niederalkylgruppe bedeuten, wobei R² und R³ nicht beide Wasserstoffatome sind, wenn R¹ eine Hydroxyliminogruppe darstellt, und R², R³, R⁴ und R⁵ nicht alle Wasserstoff bedeuten, wenn R¹ eine unsubstituierte Aminogruppe darstellt; sowie Salze dieser Indanderivate.

2. Indanderivate der Formel 1, worin R¹ eine Aminogruppe bedeutet und R², R³, R⁴ und R⁵ nicht alle Wasserstoff bedeuten, und deren Salze als Verbindungen nach Anspruch 1.

3. Indanderivate der Formel 1, worin R¹ eine Alkylaminogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, und deren Salze als Verbindungen nach Anspruch 1.

4. Indanderivate der Formel 1, worin R¹ eine Hydroxyliminogruppe, eine Alkanoylaminogruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, die Halogen als Substituenten haben kann, eine Alkylsulfonylaminogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylsulfonylaminogruppe, die Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen als Substituenten am Phenylring haben kann, eine Benzoylaminogruppe mit Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen als Substituenten am Phenylring oder eine Phenyl-C₁₋₆-alkylaminogruppe, die Hydroxyl oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen als Substituenten am Phenylring hat, bedeutet, und worin im Falle, dass R¹ eine Hydroxyliminogruppe ist, R² und R³ nicht beide Wasserstoff bedeuten, und deren Salze als Verbindungen nach Anspruch 1.

5. Indanderivate und deren Salze nach Anspruch 2, worin R² Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Halogenatom oder eine Nitrogruppe bedeutet und R³ Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein Halogenatom bedeutet.

6. Indanderivate der Formel 1, worin R¹ eine Aminogruppe, R² eine Aminogruppe, eine Aminoalkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkanoylaminogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine C₁₋₆-Alkanoylaminogruppe, die Halogen als Substituenten haben kann, eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine 1-Piperidinsulfonylgruppe oder eine Alkenylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und R³ Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein Halogenatom bedeutet, und deren Salze als Verbindungen nach Anspruch 2.

2

7. Indanderivate und deren Salze nach Anspruch 5, worin R² und R³ Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten.

8. Indanderivate und deren Salze nach Anspruch 7, worin eines der Symbole R² und R³ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und das andere eine Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

9. Indanderivate und deren Salze nach Anspruch 7, worin R² und R³ Alkylgruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten.

10. Indanderivate und deren Salze nach Anspruch 8, worin mindestens eines der Symbole R² und R³ eine verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

11. Indanderivate und deren Salze nach Anspruch 9, worin mindestens eines der Symbole R² und R³ eine verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

12. Indanderivate und deren Salze nach Anspruch 8, worin R² eine Methylgruppe bedeutet und R³ eine Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

13. Indanderivate und deren Salze nach Anspruch 12, worin R² eine Methylgruppe bedeutet und R³ eine verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

14. Indanderivate und deren Salze nach Anspruch 8, worin R² eine Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und R³ eine Methylgruppe bedeutet.

15. Indanderivate und deren Salze nach Anspruch 14, worin R² eine verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und R³ eine Methylgruppe bedeutet.

16. Indanderivate und deren Salze nach Anspruch 9, worin eines der Symbole R² und R³ eine Ethylgruppe bedeutet und das andere eine Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

17. Indanderivate und deren Salze nach Anspruch 16, worin eines der Symbole R² und R³ eine Ethylgruppe bedeutet und das andere eine verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

18. Indanderivate und deren Salze nach einem der Ansprüche 7 bis 15, worin R⁴ und R⁵ beide Wasserstoff bedeuten.

19. Indanderivate und deren Salze nach einem der Ansprüche 7 bis 9, worin R⁴ und R⁵ beide Methylgruppen bedeuten.

20. Indanderivate und deren Salze nach Anspruch 3, worin R² und R³ beide Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten.

21. Indanderivate und deren Salze nach einem der Ansprüche 10, 11, 13, 15 und 17, worin die verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen die Isopropylgruppe, die 2-Methylpropylgruppe, die 1-Methylpropylgruppe, oder die 1,1-Dimethylpropylgruppe ist und R⁴ und R⁵ Wasserstoff bedeuten.

22. 1-Amino-7-hydroxy-4-methyl-6-n-propylindan als Verbindung nach Anspruch 1.

23. 1-Amino-7-hydroxy-4-methyl-6-(1-methylpropyl)indan als Verbindung nach Anspruch 1.

24. 1-Amino-7-hydroxy-4-methyl-6-(2-methylpropyl)indan als Verbindung nach Anspruch 1.

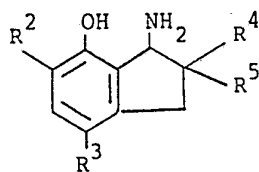
25. 1-Amino-7-hydroxy-4-ethyl-6-(1-methylpropyl)indan als Verbindung nach Anspruch 1.

26. 1-Methylamino-7-hydroxy-4-ethyl-6-methylindan als Verbindung nach Anspruch 1.

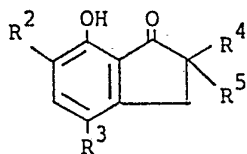
27. 1-Amino-7-hydroxy-2,2,4,6-tetramethylindan als Verbindung nach Anspruch 1.

28. 1-Amino-7-hydroxy-4-ethyl-6-n-propylindan als Verbindung nach Anspruch 1.

29. Verfahren zur Herstellung von Indanderivaten der Formel:



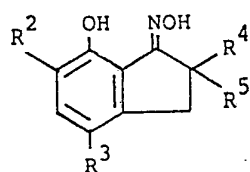
worin die Symbole R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, jedoch nicht alle Wasserstoff bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 7-Hydroxy-1-indanonderivat der Formel:



worin für die Symbole R^2 , R^3 , R^4 und R^5 das bei der Formel 1b Gesagte gilt, mit Hydroxylamin der Formel:

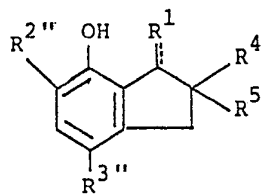


zu einem 7-Hydroxy-1-indanonoxim der Formel:

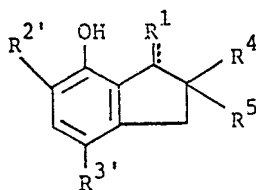


umsetzt und das resultierende Indanonoxim dann zu der Verbindung der Formel 1b reduziert.

30. Verfahren zur Herstellung von Indanderivaten der Formel:



worin R^1 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, $R^{2'}$ eine der in Anspruch 1 für R^2 angegebenen Bedeutungen hat und $R^{3'}$ eine der in Anspruch 1 für R^3 angegebenen Bedeutungen hat, wobei jedoch mindestens eines der Symbole $R^{2'}$ und $R^{3'}$ ein Halogenatom bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Indanderivat der Formel:

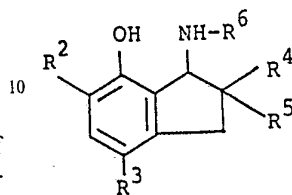


worin R^1 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, $R^{2'}$ eine der in Anspruch 1 für R^2 angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Halogen hat und $R^{3'}$

3

eine der in Anspruch 1 für R^3 angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Halogen hat, wobei jedoch mindestens eines der Symbole $R^{2'}$ und $R^{3'}$ Wasserstoff bedeutet, am Benzolring halogeniert.

(1b) 31. Verfahren zur Herstellung von Indanderivaten der Formel:

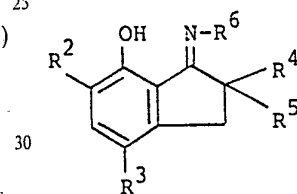


(1e)

15

worin R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R^6 ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe, eine Niederalkylsulfonylgruppe, eine Phenyl-niederalkylgruppe mit Hydroxyl oder Niederalkyl als Substituenten am Phenylring oder eine Phenylsulfonylgruppe, die Niederalkyl als Substituenten am Phenylring haben kann, bedeutet, wobei R^2 , R^3 , R^4 und R^5 nicht alle Wasserstoff bedeuten, wenn R^6 Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Indanderivat der Formel:

(3)

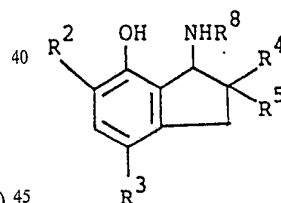


(5)

(1a)

worin für die Symbole R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 das bei Formel 1e Gesagte gilt, reduziert.

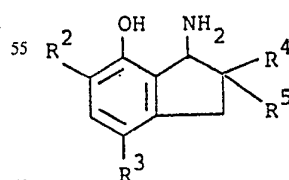
32. Verfahren zur Herstellung von Indanderivaten der Formel:



(1g)

(1d) 45

worin R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R^8 eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, die Halogen als Substituenten haben kann, oder eine Benzoylgruppe mit Niederalkyl als Substituenten am Phenylring bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Indanderivat der Formel:



(1b)

(1c) 60

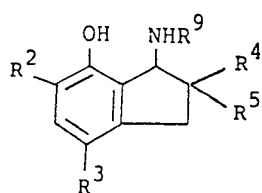
worin R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Carbonsäure der Formel:

65 $R^8\text{-OH}$

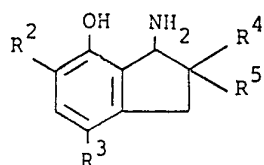
(7)

worin R^8 die obige Bedeutung hat, oder einem Säurederivat derselben umsetzt.

33. Verfahren zur Herstellung von Indanderivaten der Formel:



worin R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R^9 eine Niederalkylgruppe, eine Niederalkylsulfonylgruppe, eine Phenylniederalkylgruppe mit Hydroxyl oder Niederalkyl als Substituenten am Phenylring oder eine Phenylsulfonylgruppe, die eine oder mehrere Niederalkylgruppen als Substituenten am Phenylring haben kann, bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Indanderivat der Formel:

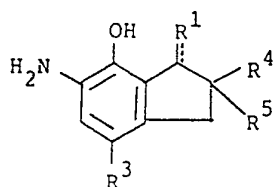


worin R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:

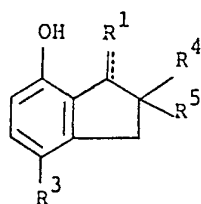


worin R^9 die obige Bedeutung hat und X^1 ein Halogenatom bedeutet, umsetzt.

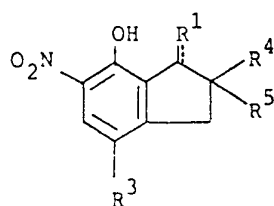
34. Verfahren zur Herstellung von Indanderivaten der Formel:



worin R^1 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Indanderivat der Formel:



worin R^1 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zu einer Nitroverbindung der Formel:



4

nitriert und die so erhaltene Nitroverbindung zu dem Aminoderivat der Formel 1n reduziert.

35. Pharmazeutisches Präparat zur Verbesserung von anoxämischen und hypoxischen Symptomen und damit verbundenen Syndromen, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff ein Indanderivat oder ein Säureadditionssalz davon nach einem der Ansprüche 1 bis 28 enthält.

36. Antioxidierendes Präparat, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff ein Indanderivat oder ein Säureadditionssalz davon nach einem der Ansprüche 1 bis 28 enthält.

BESCHREIBUNG

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Indanderivate und deren Salze, die hervorragende antiinflammatorische, hypotensive und die Magensaftsekretion hemmende Wirkungen sowie immunsuppressive Wirkung haben und ausserdem eine hervorragende Verbesserungswirkung auf anoxämische und hypoxische Symptome und diese begleitende Syndrome haben. Somit sind die neuen Indanderivate und deren Salze brauchbar als antiphlogistische Mittel, hypotensive Mittel, Mittel für die Behandlung von anoxämischen und hypoxischen Symptomen und damit verbundenen Syndromen, als Cerebralaktivatoren, als Amnesie heilende Mittel, als Demenz heilende Mittel, als Behandlungsmittel für den Atemstillstand und als Mittel zur Behandlung der Hypoxie, die von Kaliumcyanidvergiftung begleitet ist, sowie für die Prophylaxe von durch Hypoxie hervorgerufenen Arrhythmien und Herzversagen.

Sauerstoff ist für den lebenden Körper wesentlich, um das Leben durch Freisetzung von Energien und Stoffwechsel zu unterhalten. Sauerstoff wird in verschiedenen biochemischen Reaktionen, wie Energiefreisetzungsreaktionen, enzymatischen Reaktionen und anderen Reaktionen, die durch Einwirkung von ultravioletter Strahlung und verschiedenen anderen Strahlungen verursacht werden, in sogenannte «aktive Sauerstoffradikale», z.B. das Sauerstoffradikal, das Peroxidion, das Hydroxylradikal usw., übergeführt.

Die aktiven Sauerstoffradikale sind in der Tat brauchbar für die Wirkungen der Oxygenase und der Phagozytose, die durch Leukozyten ausgeführt wird. Andererseits fördern die aktiven Sauerstoffradikale die Peroxidationsreaktion von ungesättigten Fettsäuren, wie Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure und Arachidonsäure usw. Diese ungesättigten Fettsäuren kommen reichlich im lebenden Körper vor und sind die Hauptbestandteile der Biomembranen. Die Peroxidationsreaktion von ungesättigten Fettsäuren liefert peroxidierte Substanzen, wie peroxidierte Lipide. Ähnlich wie die aktiven Sauerstoffradikale erzeugen auch die peroxidierten Substanzen Alkoxyradikale und Hydroxylradikale, die die Biomembranen angreifen und Störungen der Biomembranen und Entaktivierung verschiedener nützlicher Enzyme, die im lebenden Körper wirken, verursachen [«TAISHA» (Stoffwechsel), Band 15, Nr. 10 (1978), Spezialausgabe über aktiven Sauerstoff].

Andererseits existieren einige andere Enzyme, wie Superoxiddismutase (die im folgenden als SOD bezeichnet wird), Katalase, Glutathionperoxidase usw., im lebenden Körper; diese Enzyme verhindern die Entaktivierung des Stoffwechsels in Bezug auf den Angriff von aktiven Sauerstoffradikalen. Ausserdem existieren verschiedene Vitamine, wie die Tocopherole (Vitamin-E-Gruppe) mit antioxidativen Wirkungen im lebenden Körper.

Im allgemeinen wird die normale Homöostase des lebenden Körpers durch die Wirkungen dieser Enzyme und Vitamine mit antioxidativen Wirkungen unterhalten. Manchmal können jedoch die Phylaxiemechanismen des lebenden Körpers, die in geeigneter Weise durch die Wirkungen dieser

Enzyme und Vitamine aufrechterhalten werden, aus bestimmten Gründen mangelhaft werden, und die Bildung der aktiven Sauerstoffradikale in einer Menge, die die Fähigkeiten der Phylaxiemechanismen des lebenden Körpers übersteigt, sowie die Bildung und Anreicherung der peroxidierten Substanzen werden beobachtet. Wenn der Phylaxiemechanismus des lebenden Körpers mangelhaft ist, treten verschiedene schwere Störungen, wie verschiedene Krankheiten, die durch Thrombozytenaggregation, Entzündungen, Störungen der Leber, Arteriosklerose, Hämolyse, Seneszenz oder Demenz, Retinose, Störungen der Lungen, Störungen des Herzens und der Lungen, die durch die Wirkung bestimmter Arzneimittel hervorgerufen werden, ischämische koronare Herzkrankheit und dergleichen, auf, die von den fortschreitenden Kettenreaktionen der Peroxidation begleitet werden.

Bisher wurden Verbindungen bekannt, deren Wirkung darin besteht, dass sie die aktiven Sauerstoffradikale entfernen, die als Hauptfaktoren der oben genannten verschiedenen Krankheiten gelten, und dass sie die Bildung und Anreicherung der peroxidierten Substanzen im lebenden Körper verhindern oder verringern; diese Verbindungen werden als Antioxidantien bezeichnet. In der einschlägigen Literatur wurde über eine Anzahl von Untersuchungen über die Prophylaxe und die heilenden Wirkungen bei Verwendung dieser Antioxidantien berichtet. Über enzymatische Präparate, die SOD und andere vorstehend erwähnte Enzyme enthalten, wird in «Superoxide to Igaku» (Superoxid und Medizin) von Yokshihiko Ohyanagi, Seiten 137 bis 141 (1981), Kyoritsu Publishing Co., Ltd. berichtet. Ferner wird über andere Antioxidantien, wie Butylhydroxytoluol (BHT), Butylhydroxyanisol (BHA), α -Tocopherol (Vitamin E) und andere, in «Iyaku Journal» (Pharmazeutisches Journal), Band 19, Nr. 12, Seiten 2351 bis 2359 (1983) von Makoto Mino und Hidetaka Tanaka, sowie Ibid., Band 19, Nr. 5, Seiten 909 bis 914 (1983) von Toshihiko Suematsu berichtet.

Die Zeichnung zeigt ein Fließdiagramm, das eine Vorrichtung zur Bestimmung der antioxidativen Wirkung von erfindungsgemässen Indanderivaten und Vergleichsverbindungen darstellt.

In der Zeichnung bedeutet die Bezugsziffer 1 ein Photozählwerk, die Bezugsziffer 2 eine Zelle, die Bezugsziffer 3 einen Mischer, die Bezugsziffer 4 eine Testverbindungslösung, die Bezugsziffer 5 eine Luminollösung (chemolumineszierende Lösung), die Bezugsziffer 6 eine FCS-Lösung (Katalysatorlösung), die Bezugsziffer 7 eine Pufferlösung zum Waschen, die Bezugsziffer 8 eine Spritze, die Bezugsziffer 9 eine Flasche zur Aufnahme des Abflusses und die Bezugsziffer 10 ein Absperrventil.

Die Wirkung der erfindungsgemässen Indanderivate und ihrer Salze besteht darin, dass sie die aktiven Sauerstoffradikale abfangen und die Bildung von peroxidierten Lipiden im lebenden Körper verringern. Daher sind die erfindungsgemässen Indanderivate und ihre Salze brauchbar als Vorbeugungs- und Heilmittel für verschiedene Krankheiten und Störungen, die durch die übermäßige Bildung und Anreicherung von aktiven Sauerstoffradikalen und von peroxidierten Substanzen, wie peroxidierten Lipiden, im lebenden Körper verursacht werden, und/oder für Mängel des Phylaxiemechanismus des lebenden Körpers z.B. als antiarteriosklerotische Mittel, als Mittel zur Prophylaxe der Karzinogenese, als Karzinostatika, als antiphlogistische Mittel, als Analgetika, als Heilmittel für Autoimmunkrankheiten, als Hemmstoffe für die Thrombozytenaggregation, als hypotensive Mittel, als antihyperlipämische Mittel und als Mittel zur Prophylaxe und Heilung von Retinose bei Frühgeburten und Katarakt.

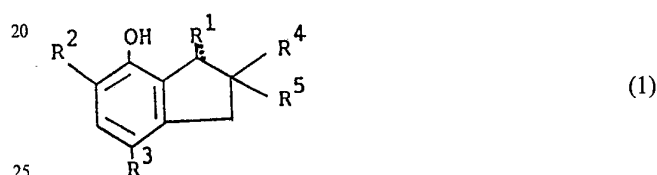
Die Indanderivate und ihre Salze sind auch als Antioxantien für Öle und Fette, die in verarbeiteten Nahrungsmitteln enthalten sind, brauchbar.

Ziel der Erfindung ist es, neue Indanderivate und deren Salze, die durch die weiter unten folgende allgemeine Formel 1 wiedergegeben werden, mit hervorragender antiphlogistischer Wirkung, hypotensiver Wirkung, die Magensaftsekretion hemmender Wirkung, immunsuppressiver Wirkung und Wirkung zur Behandlung anoxämischer und hypoxischer Symptome und diese begleitender Syndrome zur Verfügung zu stellen.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung besteht darin, Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel 1 und ihrer Salze zur Verfügung zu stellen.

Ein letztes Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, ein pharmazeutisches Präparat zur Verfügung zu stellen, das Indanderivate der allgemeinen Formel 1 als Wirkstoff enthält.

Die erfindungsgemässen Indanderivate und ihre Salze sind neu und wurden bisher nicht aus der einschlägigen Literatur bekannt; sie entsprechen der Formel:



worin R¹ eine Aminogruppe, die Niederalkyl als Substituenten haben kann, eine Hydroxyliminogruppe, eine Alkanoylaminogruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, die Halogen als Substituenten haben kann, eine Niederalkylsulfonylaminogruppe, eine Phenylsulfonylaminogruppe, die Niederalkyl als Substituenten am Phenylring haben kann, eine Benzoylaminogruppe mit Niederalkyl als Substituenten am Phenylring oder eine Phenylniederalkylaminogruppe mit Hydroxyl oder Niederalkyl als Substituenten am Phenylring bedeutet, R² Wasserstoff, eine Niederalkylgruppe, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, eine Aminogruppe, eine Aminoniederalkylgruppe, eine Niederalkanoylaminogruppe, eine Niederalkanoylaminoniederalkylgruppe, die Halogen als Substituenten haben kann, eine Niederalkylthiogruppe, eine 1-Piperidinsulfonylgruppe oder eine Niederalkenylgruppe bedeutet, R³ Wasserstoff, eine Niederalkylgruppe oder ein Halogenatom bedeutet und R⁴ und R⁵, die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff oder eine Niederalkylgruppe bedeuten, wobei R² und R³ nicht gleichzeitig Wasserstoffatome sein dürfen, wenn R¹ eine Hydroxyliminogruppe darstellt, und R¹ keine Aminogruppe darstellt, wenn R², R³, R⁴ und R⁵ Wasserstoffatome bedeuten.

Die vom Schutzbereich ausgeschlossenen Verbindungen sind als solche durch J. Amer. Chem. Soc. 98 (1976), 258-259 bereits bekannt.

Im folgenden werden spezifische Beispiele von Bedeutungen der Symbole R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ angegeben.

Beispiele von Niederalkylgruppen sind unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl oder 1-Ethylbutyl.

Beispiele von Halogenatomen sind Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Beispiele von Aminogruppen, die Niederalkylgruppen als Substituenten haben können, sind unsubstituierte Aminogruppen und Aminogruppen, die unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen als Substituenten haben, wie N-Methylamino, N-Ethylamino, N-Propylamino, N-Isopropylamino, N-Butylamino, N-tert.-

Butylamino, N-Pentylamino, N-Hexylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Dipropylamino, N,N-Dibutylamino, N,N-Dihexylamino, N-Methyl-N-ethylamino, N-Methyl-N-isopropylamino, N-Methyl-N-tert.-butylamino, N-Methyl-N-pentylamino, N-Ethyl-N-pentylamino und N-tert.-Butyl-N-ethylamino.

Beispiele von Alkanoylaminogruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, die Halogenatome als Substituenten haben können, sind unverzweigte oder verzweigte Alkanoylaminogruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, die Halogenatome als Substituenten haben können, wie Formylamino, Acetylamino, Propionylamino, Butyrylamino, tert.-Butylcarbonylamino, Pentanoylamino, Hexanoylamino, Heptanoylamino, Octanoylamino, Nonanoylamino, Decanoylamino, 2,2,2-Trifluoracetylaminomino, 2,2,2-Trichloracetylaminomino, 2-Chloracetylaminomino, 2-Bromacetylaminomino, 2-Fluoracetylaminomino, 2-Iodacetylaminomino, 2,2-Difluoracetylaminomino, 2,2-Dibromacetylaminomino, 3,3,3-Trifluorpropionylaminomino, 3,3,3-Trichlorpropionylaminomino, 3-Chlorpropionylaminomino, 2,3-Dichlorpropionylaminomino, 4,4,4-Trichlorbutyrylamino, 4-Fluorbutyrylamino, 5-Chlorpentanoylamino, 3-Chlor-2-methylpropionylaminomino, 6-Bromhexanoylamino, 7-Jodheptanoylamino, 8-Fluoroctanoylamino, 9-Chlornonanoylamino, 10-Bromdecanoylamino, 5,6-Dibromhexanoylamino und 2,2-Dichlorheptanoylamino.

Beispiele von Niederalkylsulfonylaminogruppen sind unverzweigte oder verzweigte Alkylsulfonylaminogruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, Propylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, Butylsulfonylamino, tert.-Butylsulfonylamino, Pentylsulfonylamino und Hexylsulfonylamino.

Beispiele von Phenylsulfonylaminogruppen, die Niederalkylgruppen als Substituenten am Phenylring haben können, sind Phenylsulfonylaminogruppen, die unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen als Substituenten am Phenylring haben können, wie Phenylsulfonylamino, 2-, 3- oder 4-Methylphenylsulfonylamino, 2-, 3- oder 4-Ethylphenylsulfonylamino, 4-Propylphenylsulfonylamino, 3-Isopropylphenylsulfonylamino, 2-Butylphenylsulfonylamino, 4-Hexylphenylsulfonylamino, 3-Pentylphenylsulfonylamino, 4-tert.-Butylphenylsulfonylamino, 3,4-Dimethylphenylsulfonylamino, 2,5-Dimethylphenylsulfonylamino und 3,4,5-Trimethylphenylsulfonylamino.

Beispiele von Benzoylaminogruppen mit Niederalkylgruppen als Substituenten am Phenylring sind Benzoylaminogruppen mit unverzweigten oder verzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen als Substituenten am Phenylring, wie 2-, 3- oder 4-Methylbenzoylamino, 2-, 3- oder 4-Ethylbenzoylamino, 4-Propylbenzoylamino, 3-Isopropylbenzoylamino, 2-Butylbenzoylamino, 4-Hexylbenzoylamino, 3-Pentylbenzoylamino und 4-tert.-Butylbenzoylamino.

Beispiele von Phenylniederalkylaminogruppen mit Hydroxylgruppen oder Niederalkylgruppen als Substituenten am Phenylring sind Phenylalkylaminogruppen mit Hydroxylgruppen oder unverzweigten oder verzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen als Substituenten am Phenylring, wie 2-, 3- oder 4-Hydroxybenzylamino, 2-(3-Hydroxyphenyl)-ethylamino, 1-(2-Hydroxyphenyl)-ethylamino, 3-(2-Hydroxyphenyl)-propylamino, 4-(4-Hydroxyph-

nyl)-butylamino, 1,1-Dimethyl-2-(3-hydroxyphenyl)-ethylamino, 5-(2-Hydroxyphenyl)-pentylamino, 6-(4-Hydroxyphenyl)-hexylamino, 2-Methyl-3-(4-hydroxyphenyl)-propylamino, 2-, 3- oder 4-Methylbenzylamino, 2-, 3- oder 4-Ethylbenzylamino, 4-Propylbenzylamino, 3-Isopropylbenzylamino, 2-Butylbenzylamino, 4-Hexylbenzylamino, 3-Pentylbenzylamino, 4-tert.-Butylbenzylamino, 2-(3-Methylphenyl)-ethylamino, 1-(2-Ethylphenyl)-ethylamino, 3-(2-Propylphenyl)-propylamino, 4-(4-Butylphenyl)-butylamino, 1,1-Dimethyl-2-(3-hexylphenyl)-ethylamino, 5-(2-Pentylphenyl)-pentylamino, 6-(4-tert.-Butylphenyl)-hexylamino, 2-Methyl-3-(4-methylphenyl)-propylamino, 2-Methyl-3-hydroxybenzylamino, 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylamino, 3-Ethyl-5-hydroxybenzylamino, 4-(2-Hydroxy-4-propylphenyl)-butylamino, 6-(2,3-Dimethyl-4-hydroxyphenyl)-hexylamino, 3,5-, 3,4- oder 2,6-Dihydroxybenzylamino, 3,4,5-Trihydroxybenzylamino, 3,4-, 2,5- oder 2,6-Dimethylbenzylamino und 3,4,5-Trimethylbenzylamino.

Beispiele von Aminoniederalkylgruppen sind Aminoniederalkylgruppen mit unverzweigten oder verzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 1-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl, 1,1-Dimethyl-2-aminoethyl, 5-Aminopentyl, 6-Aminohexyl und 2-Methyl-3-aminopropyl.

Beispiele von Niederalkanoylaminogruppen sind unverzweigte oder verzweigte Alkanoylaminogruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Formylamino, Acetylaminomino, Propionylaminomino, Butyrylamino, tert.-Butylcarbonylamino, Pentanoylamino und Hexanoylamino.

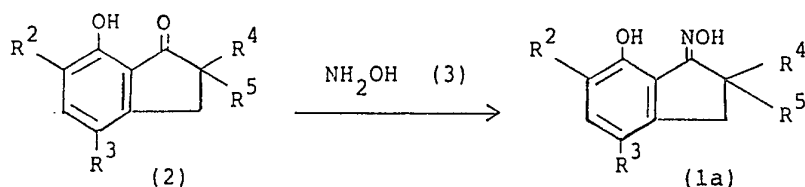
Beispiele von Niederalkanoylaminoniederalkylgruppen, die Halogenatome als Substituenten haben können, sind unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch eine unverzweigte oder verzweigte Alkanoylaminogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkanoylrest substituiert sind und Halogenatome als Substituenten enthalten können, wie 2,2,2-Trifluoracetylaminomethyl, 2,2,2-Trichloracetylaminomethyl, 2-Chloracetylaminomethyl, 2-(2-Bromacetylaminomethyl)-ethyl, 1-(2-Fluoracetylaminomethyl)-ethyl, 3-(2-Iodacetylaminomethyl)-propyl, 4-(2,2-Difluoracetylaminomethyl)-butyl, 1,1-Dimethyl-2-(2,2-dibromacetylaminomethyl)-ethyl, 5-(3,3,3-Trifluorpropionylaminomethyl)-pentyl, 6-(3,3,3-Trichlorpropionylaminomethyl)-hexyl, 2-Methyl-3-(3-chlorpropionylaminomethyl)-propyl, 2,3-Dichlorpropionylaminomethyl, 2-(4,4,4-Trichlorbutyrylamino)-ethyl, 1-(4-Fluorbutyrylamino)-ethyl, 3-(5-Chlorpentanoylamino)-propyl, 4-(3-Chlor-2-methylpropionylaminomethyl)-butyl, 1,1-Dimethyl-2-(6-bromhexanoylamino)-ethyl und 5-(5,6-Dibromhexanoylamino)-pentyl.

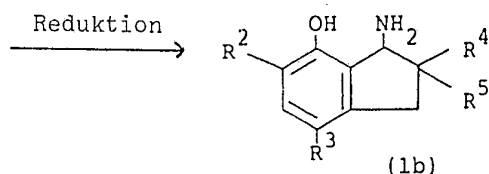
Beispiele von Niederalkylthiogruppen sind unverzweigte oder verzweigte Alkylthiogruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, tert.-Butylthio, Pentylthio und Hexylthio.

Beispiele von Niederalkenylgruppen sind unverzweigte oder verzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Vinyl, Allyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methylallyl, 2-Pentenyl und 2-Hexenyl.

Die erfindungsgemässen Indandervate und ihre Salze können nach verschiedenen Verfahren hergestellt werden, die im folgenden erläutert werden.

Reaktionsschema 1





worin R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die obigen Bedeutungen haben.

Die Reaktion einer bekannten Verbindung der Formel 2 mit Hydroxylamin der Formel 3 kann in einem geeigneten inerten Lösungsmittel in Gegenwart oder Abwesenheit einer basischen Verbindung ausgeführt werden.

Beispiele von basischen Verbindungen, die in dieser Reaktion verwendet werden können, sind anorganische basische Verbindungen, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat usw., und organische basische Verbindungen, wie Piperidin, Pyridin, Triethylamin, 1,5-Diazabicyclo-[4,3,0]-nonen-5 (DBN), 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-undecen-7 (DBU), 1,4-Diazabicyclo-[2,2,2]-octan (DABCO) usw.

In dieser Reaktion kann als inertes Lösungsmittel jedes beliebige Lösungsmittel verwendet werden, das keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion hat; Beispiele dafür sind niedere Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol usw., Ether, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Diethylether, Ethylenglycolmonomethylether usw., aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol usw., halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Dichlorethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff usw., und polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphoryltriimid usw.

Das Verhältnis der Menge an Hydroxylamin der Formel 3, bezogen auf die Menge der Verbindung der Formel 2, ist im allgemeinen mindestens äquimolar, vorzugsweise äquimolar bis das Fünffache der molaren Menge der letzteren Verbindung. Die Reaktion wird im allgemeinen bei Raum-

temperatur bis 200 °C, vorzugsweise bei 50 bis 150 °C, ausgeführt und ist normalerweise in 1 bis 10 Stunden beendet.

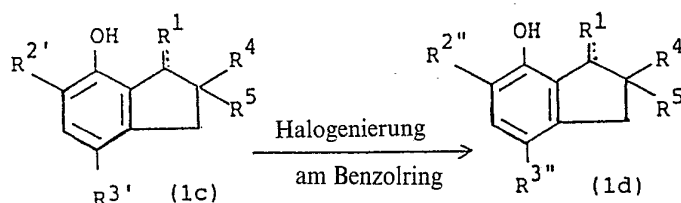
Die Reduktionsreaktion der Verbindung der Formel 1a kann in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart eines Katalysators mit Hilfe einer katalytischen Hydrierungsmethode ausgeführt werden.

Beispiele von Lösungsmitteln, die für diese katalytische Hydrierung verwendet werden können, sind Wasser, Essigsäure, Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol usw., Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Cyclohexan usw., Ether, wie Diethylenglycoldimethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Diethylether usw., Ester, wie Ethylacetat, Methylacetat usw., und aprotische polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid usw.

Beispiele von Katalysatoren, die bei dieser katalytischen Hydrierung verwendet werden können, sind Palladium, Palladiumschwarz, Palladium-Kohle, Platin, Platinoxid, Kupferchromitkatalysator, Raneynickel usw. Das Verhältnis der verwendeten Menge des Katalysators, bezogen auf die Menge der Verbindung der Formel 1a, ist im allgemeinen das 0,02-fache der äquivalenten Menge bis zur äquivalenten Menge, bezogen auf das Gewicht der letzteren Verbindung. Die Reaktion wird im allgemeinen bei -20 °C bis Raumtemperatur, vorzugsweise bei 0 °C bis Raumtemperatur, unter einem Wasserstoffdruck von 1 bis 10 Atmosphären ausgeführt und ist im allgemeinen in 0,5 bis 10 Stunden beendet.

Die erfindungsgemässen Indanderivate können auch mit Hilfe des in dem folgenden Reaktionsschema 2 wiedergegebenen Verfahrens hergestellt werden.

Reaktionsschema 2



worin R^1 , R^4 und R^5 die obigen Bedeutungen haben, $R^{2'}$ und $R^{3'}$ die gleichen Bedeutungen wie R^2 und R^3 haben mit der Ausnahme, dass sie keine Halogenatome darstellen und dass mindestens eines der Symbole $R^{2'}$ und $R^{3'}$ Wasserstoff ist, und $R^{2''}$ und $R^{3''}$ die gleichen Bedeutungen wie R^2 und R^3 haben, sofern mindestens eines der Symbole $R^{2''}$ und $R^{3''}$ ein Halogenatom darstellt.

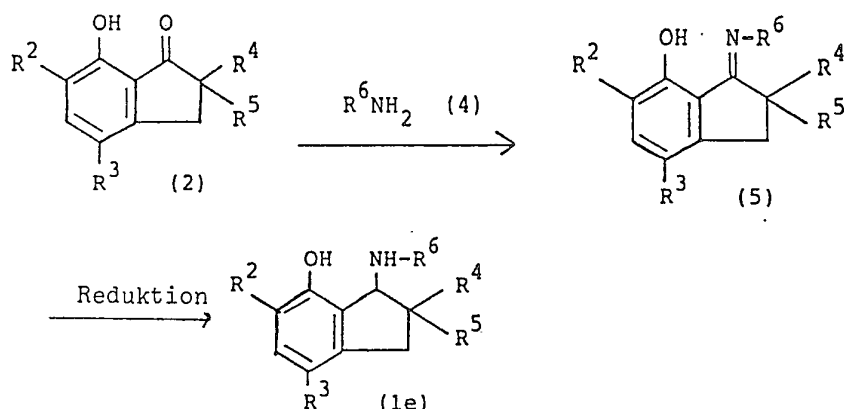
Die Halogenierungsreaktion von Verbindungen der Formel 1c wird im allgemeinen in einem Lösungsmittel in Gegenwart eines üblichen Halogenierungsmittels ausgeführt. In dieser Reaktion können beliebige in Halogenierungsreaktionen verwendete bekannte Verbindungen als Halogenierungsmittel verwendet werden; Beispiele sind Halogenmoleküle, wie Brom, Chlor usw., Jodmonochlorid, Sulfurylchlorid und N-Halogensuccinimide, wie N-Bromsuccinimid und N-

Chlorsuccinimid. Das Verhältnis der verwendeten Menge des Halogenierungsmittels, bezogen auf die Menge der Verbindung der Formel 7c, ist im allgemeinen äquimolar bis zum 10-fachen der molaren Menge, vorzugsweise äquimolar bis zum 5-fachen der molaren Menge, der zuletzt genannten Verbindung.

Beispiele von in dieser Halogenierungsreaktion verwendbaren Lösungsmitteln sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Dichlorethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff usw., sowie Essigsäure, Propionsäure, Wasser usw.

Die Reaktion wird im allgemeinen bei 0 °C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise bei 0 bis 40 °C, ausgeführt, und die Reaktion ist im allgemeinen in 1 bis 10 Stunden beendet.

Reaktionsschema 3



worin R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die obigen Bedeutungen haben und R^6 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine Niederalkylsulfonylgruppe, eine Phenylniederalkylgruppe mit einer oder mehreren Hydroxylgruppen oder Niederalkylgruppen als Substituenten am Phenylring oder eine Phenylsulfonylgruppe, die eine oder mehrere Niederalkylgruppen als Substituenten am Phenylring haben kann, bedeutet.

Die Reaktion der Verbindung der Formel 2 mit der Verbindung der Formel 4 kann in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart oder Abwesenheit eines Wasserabspaltungsmittels ausgeführt werden.

Beispiele von Lösungsmitteln, die bei dieser Reaktion verwendet werden können, sind Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol usw., aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol usw., und aprotische polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon usw.

Beispiele von Wasserabspaltungsmitteln, die in dieser Reaktion verwendet werden können, sind Trocknungsmittel, die beim Trocknen von üblichen Lösungsmitteln verwendet werden, wie Molekularsiebe, Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Bortrifluorid usw., sowie organische Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure.

Die Reaktion wird im allgemeinen bei Raumtemperatur bis 250 °C, vorzugsweise bei 50 bis 200 °C, ausgeführt und ist in der Regel in 1 bis 48 Stunden beendet.

Das Verhältnis der verwendeten Menge der Verbindung der Formel 4 zu der Menge der Verbindung der Formel 2 ist im allgemeinen eine mindestens äquimolare Menge, vorzugsweise ein grosser Überschuss.

Die in dieser Reaktion verwendete Menge des Wasserabspaltungsmittels ist im Falle eines Trocknungsmittels im all-

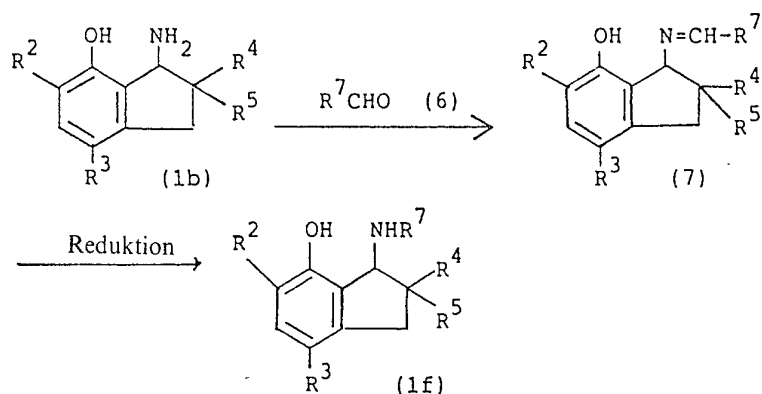
gemeinen ein grosser Überschuss, während im Falle einer Säure eine katalytische Menge verwendet werden kann.

Die so erhaltene Verbindung der Formel 5, die in dem Reaktionsgemisch enthalten ist, kann der Reduktionsreaktion ohne Abtrennung unterworfen werden. Die Reduktionsreaktion der Verbindung der Formel 5 kann mittels beliebiger, dem Fachmann bekannter Methoden ausgeführt werden; beispielsweise wird die Reduktion unter Verwendung eines hydrierenden Reduktionsmittels bevorzugt. Beispiele von hydrierenden Reduktionsmitteln sind Natriumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid, Diboran usw.

Das Verhältnis der verwendeten Menge des hydrierenden Reduktionsmittels zu der Menge der Verbindung der Formel 5 ist im allgemeinen mindestens eine äquimolare Menge und liegt vorzugsweise im Bereich von einer äquimolaren Menge bis dem 10-fachen der molaren Menge der zuletzt genannten Verbindung. Wenn man Lithiumaluminiumhydrid als hydrierendes Reduktionsmittel verwendet, wird vorzugsweise die 2-fache molare Menge davon, bezogen auf die Menge der Verbindung der Formel 5, verwendet.

Die hydrierende Reduktionsreaktion wird im allgemeinen in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in Wasser, niederen Alkoholen, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol usw., oder Ethern, wie Tetrahydrofuran, Diethylether, Diäthylenglycoldimethylether (Diglyme) usw., bei -60 bis +50 °C, vorzugsweise bei -30 °C bis Raumtemperatur, während ca. 10 Minuten bis 5 Stunden ausgeführt. Wenn man Lithiumaluminiumhydrid oder Diboran als Reduktionsmittel verwendet, kann man vorzugsweise ein wasserfreies Lösungsmittel, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, oder Diglyme, verwenden.

Reaktionsschema 4

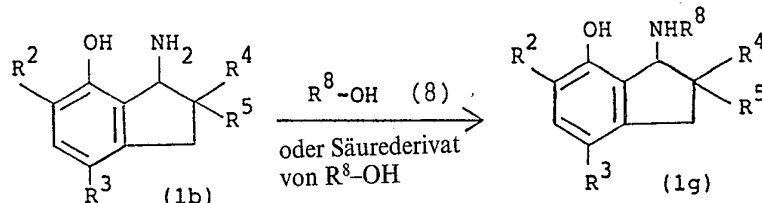


worin R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die obigen Bedeutungen haben und R^7 eine niedere Alkylgruppe oder eine Phenylniederalkylgruppe mit einer oder mehreren Hydroxylgruppen oder Niederalkylgruppen als Substituenten am Phenylring bedeutet.

Die Umsetzung der Verbindung der Formel 1b mit der Verbindung der Formel 6 kann unter ähnlichen Bedingun-

gen wie die Umsetzung der Verbindung der Formel 2 mit der Verbindung der Formel 4 in dem obigen Reaktionsschema 3 ausgeführt werden. Ferner kann die Reduktion der Verbindung der Formel 7 unter ähnlichen Bedingungen ausgeführt werden wie die Reduktion der Verbindung der Formel 5 in dem obigen Reaktionsschema 3.

Reaktionsschema 5



worin R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die obigen Bedeutungen haben und R^8 eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, die ein oder mehrere Halogenatome als Substituenten haben kann, oder eine Benzoylgruppe mit einer oder mehreren Niederalkylgruppen als Substituenten am Phenylring darstellt.

Die Reaktion der Verbindung der Formel 1b mit der Verbindung der Formel 8 kann mittels einer für Amidbildungsreaktionen üblichen Methode ausgeführt werden. In diesem Falle kann die Verbindung der Formel 8, das heisst eine Carbonsäure, in Form einer aktivierten Verbindung verwendet werden.

Die Amidbildungsreaktion kann ausgeführt werden, indem man bei üblichen Amidbildungsreaktionen angewandte Bedingungen anwendet. Beispiele derartiger Reaktionen sind (a) die gemischte Säureanhydridmethode, das heisst die Umsetzung einer Carbonsäure der Formel 8 mit einem Alkylhalogenformiat unter Bildung eines gemischten Säureanhydrides, das dann mit einer Verbindung der Formel 1b umgesetzt wird; (b) die aktivierte Estermethode oder die aktivierte Amidmethode, das heisst die Überführung einer Carbonsäure der Formel 8 in einen aktivierten Ester, der z.B. ein p-Nitrophenylester, ein N-Hydroxysuccinimidester oder ein 1-Hydroxybenzotriazolester ist, oder in ein aktiviertes Amid, das z.B. ein aktiviertes Amid von Benzoxazolin-2-thion ist, worauf der aktivierte Ester oder das aktivierte Amid mit der Verbindung der Formel 1b umgesetzt wird; (c) die Carbodiimidmethode, das heisst die Kondensation einer Carbonsäure der Formel 8 mit einer Verbindung der Formel 1b unter Wasserabspaltung in Gegenwart eines Wasserabspaltungsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid oder Carbonyldiimidazol; (d) die Carbonsäurehalogenidmethode, das heisst die Überführung einer Carbonsäure der Formel 8 in das entsprechende Carbonsäurehalogenid, das dann mit einer Verbindung der Formel 1b umgesetzt wird; oder (e) andere Methoden, beispielsweise die Überführung einer Carbonsäure der Formel 8 in ein Carbonsäureanhydrid unter Verwendung von beispielsweise Essigsäureanhydrid als Wasserabspaltungsmittel, worauf das Carbonsäureanhydrid mit einer Verbindung der Formel 1b umgesetzt wird; oder die Umsetzung eines Esters einer Carbonsäure der Formel 8 und eines niederen Alkohols mit einer Verbindung der Formel 1b unter hohem Druck bei erhöhter Temperatur. Ferner kann eine Carbonsäure mit einer Phosphorverbindung, wie Triphenylphosphin oder Diethylchlorophosphat, aktiviert und die aktivierte Carbonsäure der Formel 8 dann mit einer Verbindung der Formel 1b umgesetzt werden.

Beispiele von Alkylhalogenformiaten, die bei der gemischten Säureanhydridmethode verwendet werden können, sind Chlorameisensäuremethylester, Bromameisensäuremethylester, Chlorameisensäureethylester, Bromameisensäureethylester und Chlorameisensäureisobutylester. Die gemisch-

ten Säureanhydride können mittels einer herkömmlichen Schotten-Baumann-Reaktion hergestellt werden, und das gemischte Säureanhydrid kann ohne Abtrennung aus dem Reaktionsgemisch mit einer Verbindung der Formel 1b zu einem erfindungsgemässen Indanderivat der Formel 1g umgesetzt werden. Die Schotten-Baumann-Reaktion wird im allgemeinen in Gegenwart einer basischen Verbindung ausgeführt. Als basische Verbindung kann jede beliebige Verbindung verwendet werden, die gewöhnlich in der Schotten-Baumann-Reaktion verwendet wird; Beispiele solcher Verbindungen sind organische basische Verbindungen, wie Triethylamin, Trimethylamin, Pyridin, Dimethylanilin, N-Methylmorpholin, 4-Dimethylaminopyridin, 1,5-Diazabicyclo-[4,3,0]-nonen-5 (DBN), 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-undecen-7 (DBU), 1,4-Diazabicyclo-[2,2,2]-octan (DABCO) usw., und anorganische basische Verbindungen, wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat usw.

Die Reaktion kann bei -20°C bis $+100^\circ\text{C}$, vorzugsweise bei 0 bis 50°C , ausgeführt werden, und die Reaktion beträgt in der Regel ca. 5 Minuten bis 10 Stunden, vorzugsweise 5 Minuten bis 2 Stunden. Die Umsetzung des so erhaltenen gemischten Säureanhydrids mit einer Verbindung der Formel 1b kann bei ca. -20 bis $+150^\circ\text{C}$, vorzugsweise bei ca. 10 bis 50°C , während ca. 5 Minuten bis 10 Stunden, vorzugsweise während ca. 5 Minuten bis 5 Stunden, ausgeführt werden. Die gemischte Säureanhydridmethode kann in Abwesenheit eines Lösungsmittels ausgeführt werden, wird aber im allgemeinen in einem Lösungsmittel ausgeführt. Bei dieser Reaktion kann man als Lösungsmittel jedes beliebige Lösungsmittel verwenden, das üblicherweise beider gemischten Säureanhydridmethode verwendet wird; spezifische Beispiele sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Dichlorethan usw., aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol usw., Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan usw., Ester, wie Methylacetat, Ethylacetat usw., und aprotische polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphoryltriämid usw.

Das Verhältnis der Menge der Carbonsäure der Formel 8 zu der Menge des Alkylhalogenformiates und zu der Menge der Verbindung der Formel 1b ist im allgemeinen eine mindestens äquimolare Menge der betreffenden Reaktionsteilnehmer; vorzugsweise kann das Einfache bis Zweifache der molaren Menge des Alkylhalogenformiates und der Verbindung der Formel 1, bezogen auf die Carbonsäure der Formel 8, verwendet werden.

Bei der Ausführung der oben genannten Methode (b), das heisst der aktivierten Estermethode oder der aktivierten Amidmethode, kann die Reaktion bei Verwendung von Benzoxazolin-2-thionamid in einem geeigneten inerten Lö-

sungsmittel, das keinerlei nachteilige Wirkung auf die Reaktion hat, ausgeführt werden, z.B. in einem ähnlichen Lösungsmittel wie bei der oben erwähnten gemischten Säureanhydridmethode oder einem anderen Lösungsmittel, wie 1-Methyl-2-pyrrolidon, bei einer Temperatur von 0 bis 150 °C, vorzugsweise bei 10 bis 100 °C, während 0,5 bis 75 Stunden. Das Verhältnis der Menge der Verbindung der Formel 1b zu der Menge des Benzoxazolin-2-thionamids ist im allgemeinen mindestens eine äquimolare Menge, vorzugsweise eine äquimolare Menge bis zum Zweifachen der molaren Menge der zuletzt genannten Verbindung, bezogen auf die zuerst genannte Verbindung.

Wenn man einen N-Hydroxysuccinimidester verwendet, wird die Reaktion vorteilhafterweise unter Verwendung einer geeigneten basischen Verbindung ausgeführt, beispielsweise einer basischen Verbindung, die in der weiter unten erläuterten Carbonsäurehalogenidmethode verwendet werden kann.

Die Carbonsäurehalogenidmethode, das heisst die Methode (d), kann ausgeführt werden, indem man eine Carbonsäure der Formel 8 mit einem Halogenierungsmittel unter Bildung des entsprechenden Carbonsäurehalogenides umsetzt und dieses dann mit oder ohne Abtrennung aus dem Reaktionssystem und mit oder ohne Reinigung mit der Verbindung der Formel 1b umsetzt.

Die Reaktion des Carbonsäurehalogenides mit der Verbindung der Formel 1b kann in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart eines Halogenwasserstoffabspaltungsmittels ausgeführt werden. Als Halogenwasserstoffabspaltungsmittel kann eine übliche basische Verbindung verwendet werden, wie basische Verbindungen, die von den in der oben erwähnten Schotten-Baumann-Reaktion verwendeten basischen Verbindungen verschieden sind; Beispiele dieser basischen Verbindungen sind Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Silbercarbonat oder Alkalimetallalkoholate, wie Natriummethylat, Natriumethylat usw. Ferner kann ein Überschuss der Verbindung der Formel 1b ebenfalls als Halogenwasserstoffabspaltungsmittel verwendet werden.

Als Lösungsmittel können übliche Lösungsmittel, die von den in der oben erwähnten Schotten-Baumann-Reaktion verwendeten Lösungsmitteln verschieden sind, verwendet werden; Beispiele solcher Lösungsmittel sind Wasser, Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, 3-Methoxy-1-butanol, Ethylcellosolve, Methylcellosolve usw., Pyridin, Aceton, Acetonitril usw. sowie gemischte Lösungsmittel, die aus zwei oder mehr der genannten Lösungsmittel bestehen.

Das Verhältnis der Menge der Verbindung der Formel 1b zu der Menge des Carbonsäurehalogenides ist nicht speziell eingeschränkt und kann aus einem weiten Bereich gewählt werden; im allgemeinen wird mindestens eine äquimolare Menge, vorzugsweise eine äquimolare Menge bis zum Zweifachen der molaren Menge der zuletzt genannten Verbindung, bezogen auf die zuerst genannte Verbindung, verwendet. Die Reaktion wird im allgemeinen bei -30 bis +180 °C, vorzugsweise bei ca. 0 bis 150 °C, ausgeführt, und die Reaktion ist im allgemeinen in 5 Minuten bis 30 Stunden beendet.

Das Carbonsäurehalogenid kann hergestellt werden, indem man eine Carbonsäure der Formel 8 in Abwesenheit oder Gegenwart eines Lösungsmittels mit einem Halogenierungsmittel umsetzt. Als Lösungsmittel kann jedes beliebige Lösungsmittel verwendet werden, das keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion hat; Beispiele solcher Lösungsmittel sind aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol usw., halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff usw., Ether,

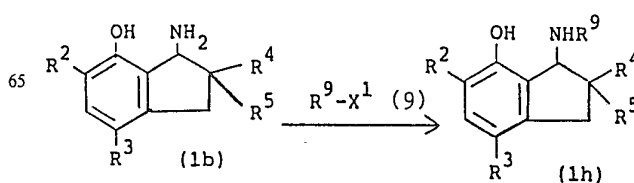
wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Diethylether usw., und aprotische polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid usw. Als Halogenierungsmittel kann ein übliches Halogenierungsmittel verwendet werden, das die Hydroxylgruppe der Carboxylgruppe in ein Halogenatom überzuführen vermag; Beispiele solcher Halogenierungsmittel sind Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid, Phosphoroxymid, Phosphorpentachlorid, Phosphorpentabromid usw.

Das Verhältnis der verwendeten Menge der Carbonsäure der Formel 8 zu der Menge des Halogenierungsmittels ist nicht besonders eingeschränkt und kann aus einem weiten Bereich gewählt werden; falls die Reaktion in Abwesenheit eines Lösungsmittels ausgeführt wird, verwendet man im allgemeinen die zuletzt genannte Verbindung in einem grossen Überschuss, bezogen auf die zuerst genannte Verbindung, während bei Ausführung der Reaktion in Gegenwart eines Lösungsmittels die zuletzt genannte Verbindung im allgemeinen in einer mindestens äquimolaren Menge, vorzugsweise in der Zweifachen bis Vierfachen molaren Menge, bezogen auf die zuerst genannte Verbindung, verwendet wird. Die Reaktionstemperatur und die Reaktionszeit sind nicht besonders beschränkt, und die Reaktion wird im allgemeinen bei Raumtemperatur bis 100 °C, vorzugsweise 50 bis 80 °C, während 30 Minuten bis 6 Stunden ausgeführt.

Die oben erwähnte Methode, bei der eine Carbonsäure der Formel 8 mit einer Phosphorverbindung, wie Triphenylphosphin oder Diethylchlorophosphat, aktiviert und die aktivierte Carbonsäure der Formel 8 dann mit einer Verbindung der Formel 1b umgesetzt wird, kann in einem geeigneten Lösungsmittel ausgeführt werden. Als Lösungsmittel können beliebige Lösungsmittel, die keinerlei nachteilige Wirkung auf die Reaktion haben, verwendet werden, speziell halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Dichlorethan usw., aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol usw., Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan usw., Ester, wie Methylacetat, Ethylacetat usw., und aprotische polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphoryltriäthylamid usw. Bei dieser Reaktion kann eine Verbindung der Formel 1b an sich als basische Verbindung zu wirken vermögen; die Reaktion kann vorzugsweise ausgeführt werden, indem man einen Überschuss der Verbindung der Formel 1b über die theoretische Menge verwendet. Erforderlichenfalls können andere basische Verbindungen, z.B. organische basische Verbindungen, wie Triethylamin, Trimethylamin, Pyridin, Dimethylanilin, N-Methylmorpholin, 4-Dimethylaminopyridin, 1,5-Diazabicyclo-[4,3,0]-nonen-5 (DBN), 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-undecen-7 (DBU), 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]-octan (DABCO) usw., oder anorganische basische Verbindungen, wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat usw., verwendet werden. Die Reaktion kann bei ca. 0 bis 150 °C, vorzugsweise bei ca. 0 bis 100 °C, während 1 bis 30 Stunden ausgeführt werden.

Die Verhältnisse der Mengen der Phosphorverbindung und der Carbonsäure der Formel 8 zu der Menge der Verbindung der Formel 1b sind in der Regel jeweils mindestens äquimolare Mengen, vorzugsweise äquimolare Mengen bis zum Dreifachen der molaren Menge.

Reaktionsschema 6



worin R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die obigen Bedeutungen haben, R^9 eine Niederalkylgruppe, eine Niederalkylsulfonylgruppe, eine Phenylniederalkylgruppe mit einer oder mehreren Hydroxylgruppen oder Niederalkylgruppen als Substituenten am Phenylring oder eine Phenylsulfonylgruppe, die eine oder mehrere Niederalkylgruppen als Substituenten am Phenylring haben kann, bedeutet und X^1 ein Halogenatom darstellt.

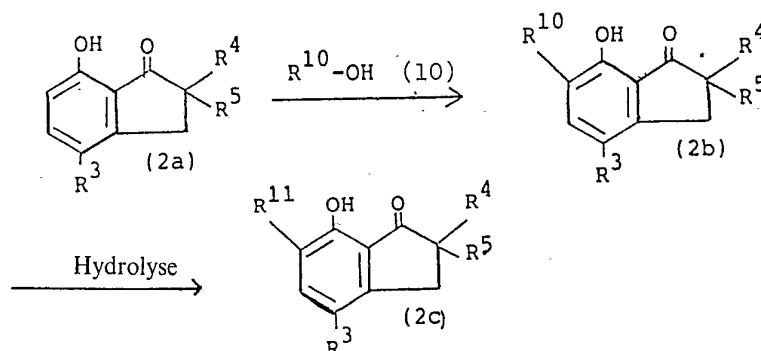
Die Reaktion einer Verbindung der Formel 1b mit einer Verbindung der Formel 9 kann unter ähnlichen Bedingungen ausgeführt werden, wie sie bei der Reaktion einer Verbindung der Formel 1b mit einem Carbonsäurehalogenid in Reaktionsschema 5 angewandt werden.

Im Falle einer Verbindung der Formel 1, worin R^1 eine Alkanoylaminogruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, die ein oder mehrere Halogenatome als Substituenten haben kann, eine Benzoylaminogruppe mit einer oder mehreren Niederalkylgruppen als Substituenten am Phenylring oder

eine Phenylniederalkylaminogruppe mit einer oder mehreren Hydroxylgruppen oder Niederalkylgruppen als Substituenten am Phenylring bedeutet und R^2 eine Niederalkanoylaminogruppe oder eine Niederalkanoylaminoniederalkylgruppe, die ein oder mehrere Halogenatome als Substituenten haben kann, bedeutet, kann eine Verbindung der Formel 1, worin R^1 eine Aminogruppe bedeutet und R^2 eine Aminogruppe oder eine Aminoniederalkylgruppe bedeutet, erhalten werden durch Hydrolyse, die unter ähnlichen Bedingungen ausgeführt wird, wie sie bei der Hydrolyse einer Verbindung der Formel 2b im unten folgenden Reaktionsschema 7 angewandt werden.

Einige der Verbindungen der Formel 2, die im Reaktionsschema 1 als Ausgangsmaterial verwendet werden, sind neue Verbindungen und können mit Hilfe von Verfahren hergestellt werden, wie sie in den folgenden Reaktionsschemata 7 bis 10 und 12 erläutert werden.

Reaktionsschema 7



worin R^3 , R^4 und R^5 die obigen Bedeutungen haben, R^{10} eine Niederalkanoylaminoniederalkylgruppe, die ein oder mehrere Halogenatome als Substituenten haben kann, bedeutet und R^{11} eine Aminoniederalkylgruppe bedeutet.

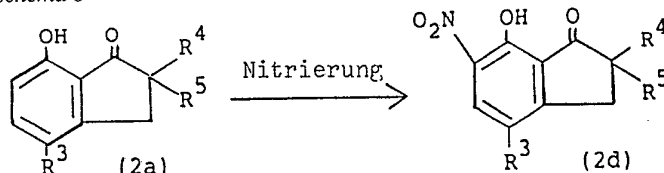
Die Reaktion einer Verbindung der Formel 2a mit einer Verbindung der Formel 10 kann in Gegenwart eines wasserabspaltenden Kondensationsmittels und in Gegenwart oder Abwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels ausgeführt werden. Beispiele von bei dieser Reaktion verwendbaren wasserabspaltenden Kondensationsmitteln sind kondensierte Phosphorsäuren, wie Polyphosphorsäure usw., Phosphorsäuren, wie Orthophosphorsäure, Pyrophosphorsäure, Metaphosphorsäure usw., phosphorige Säuren, wie orthophosphorige Säure usw., Phosphorsäureanhydride, wie Phosphorpentoxid usw., Säuren, wie Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Borsäure usw., Metallphosphate, wie Natriumphosphat, Borphosphat, Ferriphosphat, Aluminiumphosphat usw., und aktiviertes Aluminiumoxid, Natriumbisulfat und Raneynickel usw. Beispiele von bei dieser Reaktion verwendbaren Lösungsmitteln sind Dimethylformid, Tetrahydronaphthalin usw.

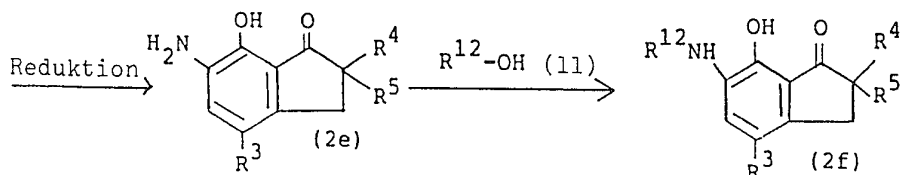
Das Verhältnis der Menge der Verbindung der Formel 2a zu der Menge der Verbindung der Formel 10 ist nicht besonders beschränkt und kann aus einem weiten Bereich gewählt werden; im allgemeinen wird eine äquimolare Menge oder

mehr, vorzugsweise eine äquimolare Menge bis zur zweifachen molaren Menge, der zuletzt genannten Verbindung, bezogen auf die zuerst genannte Verbindung, verwendet. Das Verhältnis der Menge des wasserabspaltenden Kondensationsmittels zu der Menge der Verbindung der Formel 2a ist nicht besonders beschränkt und kann aus einem weiten Bereich gewählt werden; im allgemeinen wird eine katalytische Menge oder mehr, vorzugsweise ein grosser Überschuss, des wasserabspaltenden Kondensationsmittels verwendet. Die Reaktion wird im allgemeinen bei -30 bis $+50$ °C, vorzugsweise bei 0 °C bis ca. Raumtemperatur, ausgeführt und ist in der Regel in 1 bis 30 Stunden beendet.

Die Hydrolysenreaktion einer Verbindung der Formel 2b kann in Gegenwart eines geeigneten hydrolytischen Katalysators, beispielsweise einer Halogenwasserstoffsäure, wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, einer anorganischen Säure, wie Schwefelsäure oder Phosphorsäure, einer anorganischen alkalischen Verbindung, beispielsweise eines Alkalimetallhydroxids, wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder eines Alkalimetallcarbonates oder -bicarbonates, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natriumbicarbonat, in Gegenwart oder Abwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels, z.B. Wasser oder ein gemischtes Lösungsmittel aus Wasser und einem niederen Alkohol, wie Methanol oder Ethanol, und bei 50 bis 150 °C, vorzugsweise 70 bis 100 °C, während 3 bis 24 Stunden ausgeführt werden.

Reaktionsschema 8





worin R^3 , R^4 und R^5 die obigen Bedeutungen haben und R^{12} eine Niederalkanoylgruppe bedeutet.

Die Nitrierungsreaktion einer Verbindung der Formel 2a wird im allgemeinen unter ähnlichen Bedingungen ausgeführt, wie sie bei der Nitrierung einer aromatischen Verbindung angewandt werden, z.B. in Gegenwart oder Abwesenheit eines geeigneten inerten Lösungsmittels unter Verwendung eines Nitrierungsmittels. Beispiele von inerten Lösungsmitteln sind Essigsäure, Essigsäureanhydrid, konzentrierte Schwefelsäure usw. Beispiele von Nitrierungsmitteln sind rauchende Salpetersäure, konzentrierte Salpetersäure, eine gemischte Säure (ein Gemisch von Schwefelsäure, rauchender Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Essigsäureanhydrid mit Salpetersäure) oder ein Gemisch von Schwefelsäure mit einem Alkalimetallnitrat, wie Kaliumnitrat oder Natriumnitrat.

Die bei der Nitrierungsreaktion verwendete Menge des Nitrierungsmittels kann eine äquimolare Menge oder mehr, im allgemeinen ein grosser Überschuss, sein. Die Nitrierungsreaktion wird vorteilhaft bei 0 °C bis ca. Raumtemperatur während 1 bis 4 Stunden ausgeführt.

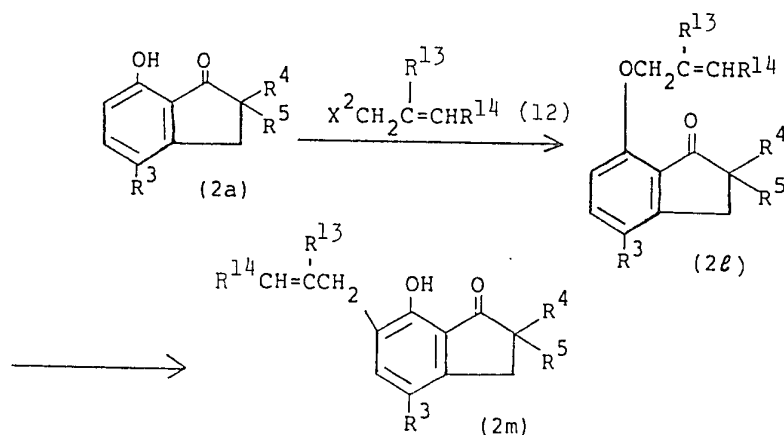
Die Reduktionsreaktion einer Verbindung der Formel 2d kann unter ähnlichen Bedingungen ausgeführt werden, wie sie bei der Reduktionsreaktion einer Verbindung der Formel 1a im Reaktionsschema 1 angewandt werden. Beispiele von

Reduktionsmitteln, die in der Reduktionsreaktion verwendet werden können, sind ein Gemisch von Eisen, Zink, Zinn oder Stannochlorid mit einer Säure, wie Essigsäure, Salzsäure, Schwefelsäure usw., oder ein Gemisch von Eisen, Ferrosulfat, Zink oder Zinn mit einem Alkalimetallhydroxid, wie Natriumhydroxid, einem Sulfid, wie Ammoniumsulfid, oder einer Ammoniumverbindung, wie Ammoniakwasser oder Ammoniumchlorid. Beispiele von inerten Lösungsmitteln, die bei dieser Reduktionsreaktion verwendet werden können, sind Wasser, Essigsäure, Methanol, Ethanol, Dioxan usw. Die Reaktionsbedingungen der oben erwähnten Reduktion können in geeigneter Weise entsprechend dem Typ des Reduktionsmittels gewählt werden; beispielsweise kann die Reduktion im Falle der Verwendung eines Gemisches von Stannochlorid mit Salzsäure vorteilhaft bei 0 °C bis ca. Raumtemperatur während ca. 0,5 bis 10 Stunden ausgeführt werden. Die Menge des Reduktionsmittels ist vorzugsweise eine mindestens äquimolare Menge, im allgemeinen eine äquimolare Menge bis zum Fünffachen der molaren Menge, bezogen auf das Ausgangsmaterial.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel 2e mit einer Verbindung der Formel 11 kann unter ähnlichen Bedingungen ausgeführt werden, wie sie bei der Reaktion einer Verbindung der Formel 1b mit einer Verbindung der Formel 8 im Reaktionsschema 5 angewandt werden.

Reaktionsschema 9

35



worin R^3 , R^4 und R^5 die obigen Bedeutungen haben, R^{13} und R^{14} jeweils Wasserstoffatome oder Niederalkylgruppen bedeuten und X^2 ein Halogenatom bedeutet.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel 2a mit einer Verbindung der Formel 12 kann in Gegenwart einer basischen Verbindung ausgeführt werden. Als basische Verbindung kann bei dieser Reaktion eine beliebige, allgemein bekannte basische Verbindung verwendet werden; Beispiele solcher basischer Verbindungen sind anorganische basische Verbindungen, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat, Silbercarbonat usw., Alkalimetalle, wie Natrium und Kalium usw., oder Alkoholate, wie Natrium-methylat, Natriumethylat usw., oder organische basische Verbindungen, wie Triethylamin, Pyridin, N,N-Dimethylanilin, N-Methylmorpholin, Dimethylaminopyridin, 1,5-Di-

azabicyclo-[4,3,0]-nonen-5 (DBN, 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-undecen-7 (DBU), 1,4-Diazabicyclo-[2,2,2]-octan (DABCO) usw. Die Reaktion kann in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels ausgeführt werden. Als Lösungsmittel kann bei dieser Reaktion ein beliebiges inertes Lösungsmittel verwendet werden, das keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion hat; Beispiele solcher Lösungsmittel sind Wasser, Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Ethylenglycol usw., Ether, wie Dimethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ethylenglycoldimethylether (Monoglyme), Diethylenglycoldimethylether (Diglyme) usw., Ketone, wie Aceton, Methylethylketon usw., aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol usw., Ester, wie Methylacetat, Ethylacetat usw., aprotische polare Lösungsmittel, wie, N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphoryltriimid usw., und Mischungen dieser Lö-

sungsmittel. Die Reaktion kann vorteilhaft in Gegenwart eines Metalljodides, wie Natriumjodid oder Kaliumjodid, ausgeführt werden.

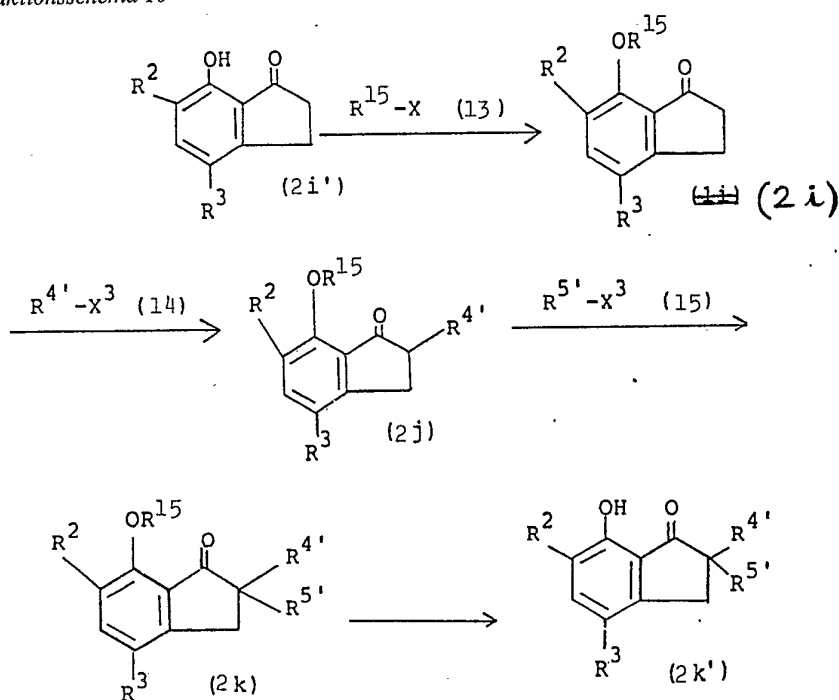
Bei der oben erwähnten Reaktion einer Verbindung der Formel 2a mit einer Verbindung der Formel 12 ist das Verhältnis der Menge der Verbindung der Formel 2a zu der Menge der Verbindung der Formel 12 nicht besonders beschränkt und kann aus einem weiten Bereich gewählt werden; im allgemeinen kann eine äquimolare Menge bis zur fünffachen Menge der molaren Menge, vorzugsweise eine äquimolare Menge bis zur zweifachen Menge der molaren Menge, der zuletzt genannten Verbindung, bezogen auf die zuerst genannte Verbindung, verwendet werden.

Die Reaktionstemperatur ist nicht besonders beschränkt,

und im allgemeinen wird die Reaktion bei Raumtemperatur bis 200 °C, vorzugsweise bei 50 bis 150 °C, ausgeführt. Die Reaktionsdauer beträgt im allgemeinen 1 bis 30 Stunden, vorzugsweise 1 bis 15 Stunden.

Eine Verbindung der Formel 2m kann mittels der sogenannten «Claisen-Umlagerung», das heisst durch Erhitzen einer Verbindung der Formel 2l in einem geeigneten Lösungsmittel, hergestellt werden. Beispiele von für diese Reaktion verwendbaren Lösungsmitteln sind Lösungsmittel mit hohem Siedepunkt, wie Dimethylformamid oder Tetrahydronaphthalin. Die Reaktionstemperatur beträgt im allgemeinen ca. 100 bis 250 °C, vorzugsweise ca. 150 bis 250 °C, und die Reaktion ist in ca. 1 bis 20 Stunden beendet.

Reaktionsschema 10



worin X³, R² und R³ die obigen Bedeutungen haben, R^{4'} und R^{5'} jeweils eine Niederalkylgruppe bedeuten und R¹⁵ eine Niederalkylgruppe, eine Niederalkoxy-niederalkylengruppe, eine Niederalkanoylgruppe, eine Benzoylgruppe, eine Phenyl-niederalkylgruppe oder eine Tetrahydropyran-ylgruppe bedeutet.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel 2i' mit einer Verbindung der Formel 13 kann unter ähnlichen Bedingungen ausgeführt werden, wie sie bei der Reaktion einer Verbindung der Formel 2i mit einer Verbindung der Formel 14 angewandt werden, wie weiter unten erläutert.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel 2i mit einer Verbindung der Formel 14 und die Reaktion einer Verbindung der Formel 2j mit einer Verbindung der Formel 15 können in Gegenwart einer basischen Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel ausgeführt werden. Beispiele von basischen Verbindungen, die bei diesen Reaktionen verwendet werden, sind Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumethylat, Natriumhydrid, Kalium, Natriumamid, Kaliumamid usw. Beispiele von bei diesen Reaktionen verwendeten Lösungsmitteln sind Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol usw., Ether, wie Dioxan, Diethylen-glycoldimethylether usw., aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Toluol, Xylol usw., sowie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphoryltri-ami-d usw.

Das Verhältnis der Menge der Verbindung der Formel 14

bzw. 15 zu der Menge der Verbindung der Formel 2i ist nicht besonders beschränkt und kann innerhalb eines breiten Bereiches gewählt werden; im allgemeinen wird mindestens eine äquimolare Menge, vorzugsweise eine äquimolare Menge bis zur fünffachen molaren Menge, der zuerst genannten Verbindung, bezogen auf die zuletzt genannte Verbindung, verwendet.

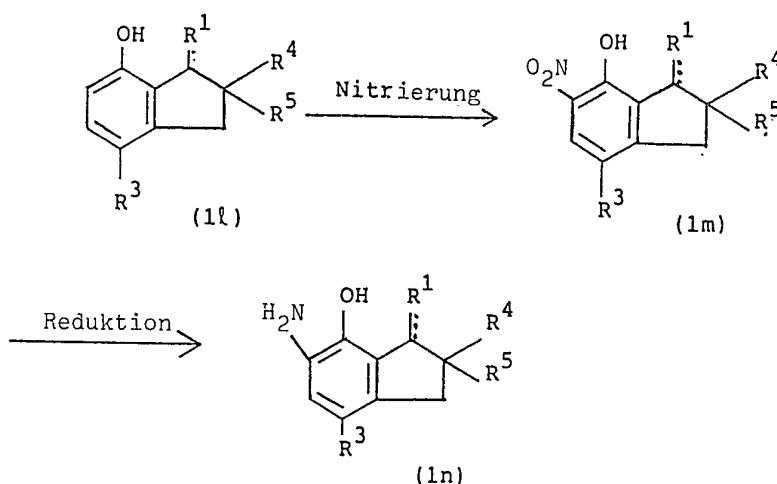
Wenn man das Zweifache der molaren Menge oder mehr der Verbindung der Formel 13 verwendet, wird überwiegend die entsprechende Verbindung der Formel 2j erhalten, bei der die 2-Stellung dialkyliert ist, und das dialkylierte Produkt kann leicht von dem monoalkylierten Produkt getrennt werden. Die Reaktion wird im allgemeinen von 0 bis 70 °C, vorzugsweise bei 0 °C bis ca. Raumtemperatur, ausgeführt und ist in der Regel in ca. 0,5 bis 12 Stunden beendet.

Eine Verbindung der Formel 2k' kann aus einer Verbindung der Formel 2k, worin R¹⁵ eine Phenyl-niederalkylgruppe, eine Niederalkylgruppe oder eine Niederalkoxy-niederalkylgruppen bedeutet, hergestellt werden; somit kann eine Verbindung der Formel 2k mit einem Reduktionskatalysator, wie Palladium-Kohle oder Palladiumschwarz, in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Wasser, einem Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, einem Ether, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Essigsäure oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel bei ca. 0 bis 100 °C unter einem Wasserstoffdruck von 1 bis 10 Atmosphären während 0,5 bis

3 Stunden behandelt werden, oder eine Verbindung der Formel 2k kann mit einer Säure, wie Bromwasserstoffsäure oder Salzsäure, oder mit einem Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, bei 30 bis 150 °C, vorzugsweise bei 50 bis 120 °C, wärmebehandelt werden. Wenn R¹⁵ in der Verbindung der Formel 2k eine Niederalkanoylgruppe, eine Tetrahydropyranylgruppe oder eine Benzoylgruppe ist, kann die Verbindung der Formel 2k' in ähnlicher Weise durch Hydrolyse der Verbindung der Formel 2k hergestellt werden. Die Hydrolysenreaktion kann in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure oder einer basischen Verbindung ausgeführt werden. Beispiele von Lösungsmitteln, die in dieser Reaktion verwendet werden können, sind Wasser, niede-

re Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol usw., Ether, wie Dioxan, Tetrahydrofuran usw., und Gemische dieser Lösungsmittel. Beispiele von Säuren, die in dieser Reaktion verwendet werden können, sind Mineralsäuren, wie Schwefelsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure usw. Beispiele von basischen Verbindungen, die in dieser Reaktion verwendet werden können, sind Metallhydroxide, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid usw. Die Hydrolysenreaktion wird im allgemeinen bei Raumtemperatur bis 150 °C ausgeführt; vorzugsweise wird die Reaktion vorteilhaft bei 80 bis 120 °C ausgeführt und ist in 1 bis 15 Stunden beendet.

Reaktionsschema 11

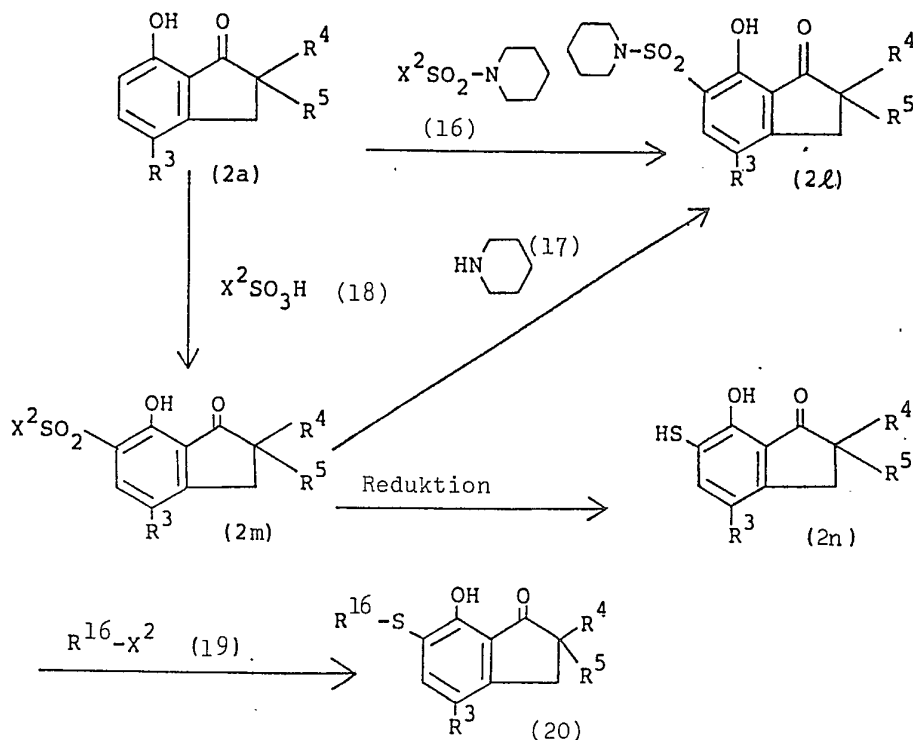


worin R¹, R³, R⁴ und R⁵ die obigen Bedeutungen haben.

Die Nitrierung einer Verbindung der Formel 1l kann unter ähnlichen Bedingungen ausgeführt werden, wie sie bei der Nitrierung einer Verbindung der Formel 2a im Reaktionsschema 8 angewandt werden. Die Reduktion einer Verbind-

35 dung der Formel 1m kann unter ähnlichen Bedingungen ausgeführt werden, wie sie bei der Reduktion einer Verbindung der Formel 2d im Reaktionsschema 8 angewandt werden.

Reaktionsschema 12



worin R^3 , R^4 , R^5 und X^2 die obigen Bedeutungen haben und R^{16} eine Niederalkylgruppe bedeutet.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel 2a mit einer Verbindung der Formel 16 kann in Abwesenheit oder Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels ausgeführt werden. Als Lösungsmittel kann bei dieser Reaktion ein beliebiges Lösungsmittel verwendet werden, das keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion hat; Beispiele solcher Lösungsmittel sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Dichlormethan, Tetrachlorkohlenstoff usw., aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol usw., sowie Nitrobenzol, Dichlorbenzol usw.

Das Verhältnis der Menge der Verbindung der Formel 18 zu der Menge der Verbindung der Formel 2a ist mindestens eine äquimolare Menge, vorzugsweise eine äquimolare Menge bis zur 1,5-fachen molaren Menge, der zuerst genannten Verbindung, bezogen auf die zuletzt genannte Verbindung. Die Reaktion wird im allgemeinen bei -50 bis $+50$ °C, vorzugsweise bei ca. -10 bis $+10$ °C ausgeführt und ist in der Regel in 15 Minuten bis 10 Stunden beendet.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel 2m mit einer Verbindung der Formel 17 kann in Abwesenheit oder Gegenwart eines Lösungsmittels und in Gegenwart eines Halogenwasserstoffabspaltungsmittels ausgeführt werden. Als Lösungsmittel und als Halogenwasserstoffabspaltungsmittel können bei dieser Reaktion die Lösungsmittel und Halogenwasserstoffabspaltungsmittel verwendet werden, die bei der Reaktion einer Verbindung der Formel 1b mit einem Carbonsäurehalogenid im Reaktionsschema 5 verwendet werden.

Das Verhältnis der Menge des Halogenwasserstoffabspaltungsmittels zu der Menge der Verbindung der Formel 2m ist mindestens eine äquimolare Menge, vorzugsweise eine äquimolare Menge bis zum 1,5-fachen der molaren Menge, der zuerst genannten Verbindung, bezogen auf die zuletzt genannte Verbindung. Das Verhältnis der Menge des Piperidins der Formel 17 zu der Menge der Verbindung der Formel 2m ist mindestens eine äquimolare Menge, vorzugsweise eine äquimolare Menge bis zum 2-fachen der molaren Menge, der zuerst genannten Verbindung, bezogen auf die zuletzt genannte Verbindung. Die Reaktion wird im allgemeinen bei ca. -30 bis $+150$ °C, vorzugsweise bei ca. -20 bis $+100$ °C, ausgeführt und ist in der Regel in ca. 30 Minuten bis 24 Stunden beendet.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel 2a mit einer Verbindung der Formel 16 kann in Abwesenheit oder Gegenwart eines Lösungsmittels und in Gegenwart eines Katalysators ausgeführt werden. Als Lösungsmittel kann bei dieser Reaktion ein beliebiges Lösungsmittel verwendet werden, das keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion hat; Beispiele solcher Lösungsmittel sind chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, Nitrobenzol, Dichlorbenzol usw., ferner Schwefelkohlenstoff usw. Als Katalysator kann bei dieser Reaktion eine Lewisäure verwendet werden; Beispiele solcher Lewisäuren sind Aluminiumchlorid, Zinkchlorid, Eisenchloride, Zinnchloride, Bortribromid, Bortrifluorid, konzentrierte Schwefelsäure usw. Das Verhältnis der Menge der Lewisäure zu der Menge der Verbindung der Formel 2a kann nach Belieben gewählt werden, und im allgemeinen wird das 2-fache bis 6-fache der molaren Menge, vorzugsweise das 2-fache bis 4-fache der molaren Menge, der Lewisäure, bezogen auf die zuletzt genannte Verbindung verwendet. Das Verhältniss der Menge der Verbindung der Formel 16 zu der Menge der Verbindung der Formel 2a ist im allgemeinen mindestens eine äquimolare Menge, vorzugsweise eine äquimolare Menge bis zum 2-fachen der molaren Menge, der zuerst genannten Verbindung, bezogen auf die letztere Verbindung. Die Reaktionstemperatur kann in geeigneter Weise

aus einem breiten Bereich gewählt werden; im allgemeinen wird die Reaktion bei ca. 0 bis 150 °C, vorzugsweise bei ca. 0 bis 100 °C, ausgeführt und ist in der Regel in ca. $0,5$ bis 10 Stunden beendet.

Die Reduktionsreaktion einer Verbindung der Formel 2m kann nach verschiedenen Verfahren ausgeführt werden, nämlich (1) unter Verwendung einer Kombination eines Metalles, wie Eisen, Zink, Zinn usw., oder von Stannochlorid mit einer Säure, wie Essigsäure, Salzsäure, Schwefelsäure usw., oder (2) unter Verwendung eines hydrierenden Reduktionsmittels, wie Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid, Diboran usw.

Im Falle der Methode (1) kann die Säure in einem grossen Überschuss verwendet werden, während das Metall in der Regel mindestens in einer quimolaren Menge, im allgemeinen in einem grossen Überschuss, bezogen auf die Menge der Verbindung der Formel 2m, verwendet wird. Die Reaktion kann bei ca. -50 bis $+150$ °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis 100 °C, ausgeführt werden und ist in der Regel in ca. $0,5$ bis 10 Stunden beendet. Im Falle der Methode (2) kann die Reaktion unter ähnlichen Bedingungen ausgeführt werden, wie sie bei der Reduktion der Verbindung der Formel 5 im Reaktionsschema 3 angewandt werden.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel 2n mit einer Verbindung der Formel 19 kann in Gegenwart eines Halogenwasserstoffabspaltungsmittels und in Gegenwart eines Lösungsmittels ausgeführt werden. Als Lösungsmittel und Halogenwasserstoffabspaltungsmittel können in dieser Reaktion die Lösungsmittel und Halogenwasserstoffabspaltungsmittel verwendet werden, die bei der Reaktion einer Verbindung der Formel 1b mit einem Carbonsäurehalogenid in Reaktionsschema 5 verwendet werden. Die Reaktion wird im allgemeinen bei -50 bis $+100$ °C, vorzugsweise bei ca. -50 bis $+30$ °C, ausgeführt und ist in der Regel in ca. 30 Minuten bis 5 Stunden beendet. Das Verhältnis der Menge der Verbindung der Formel 19 zu der Menge der Verbindung der Formel 2n ist mindestens eine äquimolare Menge, vorzugsweise eine äquimolare Menge bis zum 1,2-fachen der molaren Menge, bezogen auf die zuletzt genannte Verbindung.

Die gewünschten Indanderivate, die nach den obigen verschiedenen Reaktionsschemata hergestellt werden können, können mittels üblicher Trennungsv Verfahren, wie Extraktion mit Lösungsmitteln, Verdünnung, Umkristallisation, Säulenchromatographie, präparative Dünnschichtchromatographie usw., abgetrennt und gereinigt werden.

Die erfindungsgemässen Indanderivate umfassen unvermeidlich ihre optischen Isomeren.

Die Indanderivate der Formel 1 können leicht in ihre Säureadditionssalze übergeführt werden, indem man sie mit pharmazeutisch unbedenklichen Säuren umsetzt, und die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf diese Säureadditionssalze. Beispiele von pharmazeutisch unbedenklichen Säuren sind anorganische Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure usw., sowie organische Säuren, wie Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Malonsäure, Methansulfonsäure, Benzoessäure usw.

Von den erfindungsgemässen Indanderivaten werden diejenigen bevorzugt, bei denen R^1 eine Aminogruppe, die eine oder mehrere Niederalkylgruppen als Substituenten haben kann, vorzugsweise eine unsubstituierte Aminogruppe, bedeutet, R^2 Wasserstoff, eine Niederalkylgruppe, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe oder vorzugsweise eine unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere eine verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, bedeutet und R^3 eine Niederalkylgruppe, vorzugsweise eine unverzweigte oder verzweigte

Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere eine verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, bedeutet. Die bevorzugtesten erfindungsgemässen Indanderivate sind diejenigen, worin R¹ eine Aminogruppe bedeutet und mindestens eines der Symbole R² und R³ eine Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und insbesondere mindestens eines der Symbole R² und R³ eine verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Die erfindungsgemässen Indanderivate und ihre Salze können in Form üblicher Formulierungen von pharmazeutischen Präparaten zusammen mit üblichen pharmazeutisch unbedenklichen Trägern verwendet werden. Beispiele von pharmazeutisch unbedenklichen Trägern, die je nach der gewünschten Form des pharmazeutischen Präparates ausgewählt werden können, sind Verdünnungsmittel und Excipientien, wie Füllstoffe, Verdünnungsmittel, Bindemittel, Netzmittel, Sprengmittel, oberflächenaktive Mittel, Gleitmittel usw. Es bestehen keine besonderen Beschränkungen hinsichtlich der Form der Verabreichungseinheiten, und die pharmazeutischen Präparate können aus beliebigen gewünschten Einheitsformen, einschliesslich Tabletten, Pillen, Pulvern, Flüssigkeiten, Suspensionen, Emulsionen, Granulaten, Kapseln, Suppositorien, Injektionspräparaten (Lösungen, Suspensionen usw.), Salben usw. gewählt werden. Zum Zwecke der Formgebung der Tabletten können Träger verwendet werden, die in grossem Umfang auf diesem Gebiet angewandt werden, z.B. Excipientien, wie Lactose, Saccharose, Natriumchlorid, Glucose, Harnstoff, Stärke, Calciumcarbonat, Kaolin, kristalline Cellulose, Kieselsäure usw., Bindemittel, wie Wasser, Ethanol, Propanol, einfacher Sirup, Glucoselösung, Stärkelösung, Gelatinelösung, Carboxymethylcellulose, Schellack, Methylcellulose, Calciumphosphat, Polyvinylpyrrolidon usw., Sprengmittel, wie getrocknete Stärke, Natriumalginat, Agar-Agar-Pulver, Blatt-Tang-Pulver, Natriumhydrogencarbonat, Calciumcarbonat, Ester von Polyoxyethylensorbitanfettsäuren, Natriumlaurylsulfat, Monoglyceride der Stearinsäure, Stärke, Lactose usw., Zerfallinhibitoren, wie Saccharose, Stearin, Kakaobutter, hydrierte Öle usw., Resorptionsbeschleuniger, wie quaternäre Ammoniumbasen, Natriumlaurylsulfonat usw., Netzmittel, wie Glycerin, Stärke usw., Adsorptionsmittel, wie Stärke, Lactose, Kaolin, Bentonit, kolloidale Kieselsäure usw., und Gleitmittel, wie gereinigtes Talkum, Stearinsäuresalze, Borsäurepulver, Polyethylenglycole usw. Erforderlichenfalls können die Tabletten weiter mit üblichen Überzugsmaterialien beschichtet werden, um sie zu beschichteten Tabletten zu verarbeiten, beispielsweise zu mit Zucker beschichteten Tabletten, zu mit einem Gelatinefilm beschichteten Tabletten, zu mit magensaftresistenten Überzugsschichten beschichteten Tabletten, zu mit Filmen beschichteten Tabletten oder zu zweischichtigen oder mehrschichtigen Tabletten usw.

Zur Formgebung der Pillen können beliebige Träger verwendet werden, die bekannt sind und auf diesem Gebiet in grossem Umfang verwendet werden, beispielsweise Excipientien, wie Glucose, Lactose, Stärke, Kakaobutter, hydrierte pflanzliche Öle, Kaolin, Talkum usw., Bindemittel, wie gepulvertes Gummiarabikum, gepulvertes Tragantgummi, Gelatine, Ethanol usw., und Sprengmittel, wie Blatt-Tang, Agar-Agar usw.

Zur Formgebung von Suppositorien können ebenfalls Träger verwendet werden, die bekannt sind und auf diesem Gebiet in grossem Umfang verwendet werden, beispielsweise Polyethylenglycole, Kakaobutter, höhere Alkohole, Ester von höheren Alkoholen, Gelatine, halbsynthetische Glyceride usw.

Zur Herstellung von Injektionspräparaten werden Lö-

sungen oder Suspensionen hergestellt und sterilisiert; sie sind vorzugsweise isotonisch in Bezug auf das Blut. Bei der Herstellung von Injektionspräparaten in Form von Lösungen, Emulsionen und Suspensionen können ebenfalls beliebige Träger verwendet werden, die bekannt sind und auf diesem Gebiet in grossem Umfang verwendet werden, beispielsweise Wasser, Ethylalkohol, Propylenglycol, ethoxylierter Isostearylalkohol, polyoxylierter Isostearylalkohol, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester usw. In diesen Fällen können dem gewünschten Injektionspräparat angemessene Mengen Natriumchlorid, Glucose oder Glycerin zugesetzt werden, um sie isotonisch zu machen. Ferner können übliche Auflösungsmittel, Pufferlösungen und analgetische Mittel zugesetzt werden. Auch färbende Materialien, Konservierungsmittel, Parfüms, geschmacksgebende Mittel, Süssungsmittel und andere Arzneimittel können erforderlichenfalls den gewünschten pharmazeutischen Präparaten zugesetzt werden.

Zur Herstellung der Präparate in Form von Pasten, Cremes und Gelen können auch Verdünnungsmittel verwendet werden, die bekannt sind und auf diesem Gebiet in grossem Umfang verwendet werden, beispielsweise weisses Petrolatum, Paraffin, Glycerin, Cellulosederivate, Polyethylenglycole, Silikone, Bentonit usw.

Die Menge der erfindungsgemässen Indanderivate der Formel I oder ihrer Säureadditionssalze, die in den pharmazeutischen Präparaten enthalten ist, unterliegt keinen besonderen Beschränkungen und kann in geeigneter Weise aus einem grossen Bereich gewählt werden; im allgemeinen enthalten die Präparate 1 bis 70 Gew.-% der Indanderivate oder ihrer Salze mit Säuren.

Die Verfahren zur Verabreichung der oben erwähnten pharmazeutischen Präparate unterliegen keinen besonderen Beschränkungen: die Präparate können in Form verschiedener Formulierungen in Abhängigkeit von dem Alter, dem Geschlecht, dem Grad der Symptome und anderen Bedingungen des Patienten ohne jegliche Einschränkung verabreicht werden. Z.B. werden Tabletten, Pillen, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Granulate und Kapseln oral verabreicht bzw. werden Injektionspräparate für sich intravenös verabreicht oder in üblichen injizierbaren Transfusionsmitteln, wie Glucoselösungen, Aminosäurelösungen usw., verabreicht; erforderlichenfalls können die Injektionspräparate einzeln intramuskulär, intrakutan, subkutan oder intraperitoneal verabreicht werden, während die Suppositorien im Rektum verabreicht werden können.

Die Dosierung der oben erwähnten pharmazeutischen Präparate kann in geeigneter Weise entsprechend der Methode der Verabreichung, dem Alter der Patienten, dem Geschlecht des Patienten und anderen Bedingungen sowie dem Grad der Symptome verabreicht werden; im allgemeinen können pharmazeutische Präparate verwendet werden, die 0,2 bis 200 mg des erfindungsgemässen Indanderivates der Formel I oder seines Säureadditionssalzes pro kg Körpergewicht und pro Tag enthalten.

Referenzbeispiel 1

39,3 g 4-Methyl-7-hydroxy-1-indanon und 30 g N-Hydroxymethyl- α -chloracetamid wurden durch Zugabe von 280 ml konzentrierter Schwefelsäure unter Kühlen aufgelöst. Man liess das Gemisch über Nacht stehen und goss es dann in Eiswasser. Die in dem Gemisch gebildeten Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und aus Ethanol umkristallisiert, wobei 49 g 4-Methyl-6- α -chloracetyl-amino-methyl-7-hydroxy-1-indanon erhalten wurden.

Farblose nadelähnliche Kristalle
Schmelzpunkt: 166 bis 167,5 °C

Referenzbeispiel 2

In eine Lösung von 25,6 g 4-Methyl-7-hydroxy-1-indanon in 250 ml Essigsäure wurden allmählich 19,4 ml Essigsäureanhydrid und eine Lösung von 15,4 ml konzentrierter Salpetersäure in 50 ml Essigsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockene eingedunstet, und der Rückstand wurde mit Ether gewaschen, wobei 25,7 g 4-Methyl-6-nitro-7-hydroxy-1-indanon erhalten wurden.

Gelbe nadelähnliche Kristalle
Schmelzpunkt: 154 bis 157 °C.

Referenzbeispiel 3

In eine Lösung von 26,0 g 4-Methyl-6-nitro-7-hydroxy-1-indanon in 50 ml Dimethylformamid wurden 2,6 g 10%iges Palladium-Kohle gegeben; dann wurde das Gemisch einer katalytischen Hydrierung unter Atmosphärendruck bei 0 °C bis Raumtemperatur unterworfen. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel durch Verdampfen entfernt, wobei 17,3 g 6-Amino-4-methyl-7-hydroxy-1-indanon erhalten wurden.

Blassgelbe nadelähnliche Kristalle
Schmelzpunkt: 187 bis 188 °C (Zersetzung)

Referenzbeispiel 4

3 g 4-Methyl-6- α -chloroacetylaminomethyl-7-hydroxy-1-indanon und eine Lösung von 30 ml konzentrierter Schwefelsäure in 60 ml Ethanol wurden 8 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt; der so erhaltene Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert, wobei 1 g 4-Methyl-6-amino-methyl-7-hydroxy-1-indanon erhalten wurde.

Blassgelbe flockenähnliche Kristalle
Schmelzpunkt: über 300 °C
NMR (DMSO), δ : 2,22 (s, 3H), 2,6–2,8 (m, 2H), 2,85–3,1 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,4–9,5 (br., 3H)

Referenzbeispiel 5

In eine Lösung von 11,5 g 4-Methyl-6-nitro-7-hydroxy-1-indanon in 500 ml Essigsäure wurden 1,5 g 5%iges Palladium-Kohle gegeben; dann wurde das Gemisch der katalytischen Hydrierung unter Atmosphärendruck bei Raumtemperatur unterworfen. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt, und das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mit Ether gewaschen und aus Methanol umkristallisiert, wobei 6,34 g 4-Methyl-6-acetamido-7-hydroxy-1-indanon erhalten wurden.

Rötlichorange nadelähnliche Kristalle
Schmelzpunkt: 193 bis 198 °C
NMR (DMSO), δ : 2,1 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,45–2,77 (m, 2H), 2,77–3,1 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 9,25–10 (br., 2H).

Referenzbeispiel 6

In eine Lösung von 36 g 4-Methyl-7-hydroxy-1-indanon und 17,6 g Kaliumhydroxid in 650 ml Methanol wurden 25 ml Allylbromid gegeben, und das Gemisch wurde 6 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Das unlösliche Material in dem Reaktionsgemisch wurde durch Filtration entfernt, und dann wurde das Lösungsmittel durch Verdampfen entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mit Chloroform-Wasser extrahiert, und die Chloroformschicht wurde durch Abtrennung gesammelt, worauf das Lösungsmittel durch Verdampfen entfernt wurde. Der so erhaltene Rückstand wurde mit Ether gewaschen und durch Säulenchromatographie gereinigt, wobei 32 g 4-Methyl-7-allyloxy-1-indanon erhalten wurden.

Blassgelbe pulverige Kristalle
Schmelzpunkt: 89 bis 92 °C

Referenzbeispiel 7

32 g 4-Methyl-7-allyloxy-1-indanon wurden in 100 ml Tetrahydronaphthalin suspendiert. Die Suspension wurde 4 Stunden lang unter einer Argongasatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde der Kieselgel-Säulenchromatographie (Eluierungsmittel: n-Hexan und Dichlormethan:n-Hexan = 1:2) unterworfen, wobei 26,8 g 4-Methyl-6-allyl-7-hydroxy-1-indanon erhalten wurden.

Blassbraune nadelähnliche Kristalle
Schmelzpunkt: 41 bis 45 °C

Referenzbeispiel 8

In eine Lösung von 10 g 4-Methyl-7-hydroxy-1-indanon und 5,3 g Kaliumhydroxid in 200 ml Methanol wurden 8,2 ml Crotylbromid gegeben, und das Gemisch wurde 4 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Das unlösliche Material in dem Reaktionsgemisch wurde durch Filtration entfernt, worauf das Lösungsmittel durch Verdampfen entfernt wurde. Der erhaltene Rückstand wurde mit Chloroform-Wasser extrahiert, und die Chloroformschicht wurde mit einer verdünnten wässrigen Natriumhydroxidlösung und dann mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet; dann wurde das Lösungsmittel durch Verdampfen entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (Eluierungsmittel: n-Hexan: Dichlormethan = 1:1) gereinigt, wobei 8,72 g 4-Methyl-7-crotyloxy-1-indanon erhalten wurden.

Blassgelbe nadelähnliche Kristalle
Schmelzpunkt: 87,5 bis 92 °C

Referenzbeispiel 9

8 g 4-Methyl-7-crotyloxy-1-indanon wurden in 50 ml Tetrahydronaphthalin suspendiert. Die Suspension wurde unter einer Argongasatmosphäre 9 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (Eluierungsmittel: n-Hexan, dann ein Gemisch von n-Hexan: Dichlormethan = 2:1) gereinigt und aus einem Gemisch von Dichlormethan mit n-Hexan umkristallisiert, wobei 5,44 g 4-Methyl-7-hydroxy-6-(1-methyl-2-propenyl)-1-indanon erhalten wurden.

Farblose nadelähnliche Kristalle
Schmelzpunkt: 88 bis 92 °C

Referenzbeispiel 10

In eine Lösung von 15 g 4-Methyl-7-hydroxy-1-indanon und 7,95 g Kaliumhydroxid in 200 ml Methanol wurden 13,55 ml Methallylchlorid gegeben, und das Gemisch wurde 11 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Das unlösliche Material in dem Reaktionsgemisch wurde durch Filtration entfernt, worauf das Lösungsmittel durch Verdampfen entfernt wurde. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (Eluierungsmittel: n-Hexan:Dichlormethan = 1:1) gereinigt, wobei 9 g 4-Methyl-7-methallyloxy-1-indanon erhalten wurden.

Farblose pulverige Kristalle
Schmelzpunkt: 74,2 bis 75,2 °C

Referenzbeispiel 11

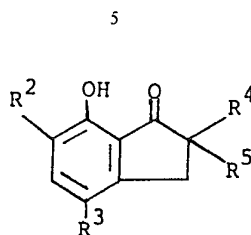
8,46 g 4-Methyl-7-methallyloxy-1-indanon wurden in 50 ml Tetrahydronaphthalin gegeben, und das Gemisch wurde 9 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (Eluierungsmittel: n-Hexan:Dichlormethan = 2:1) behandelt, und das Produkt wurde aus Dichlormethan und n-Hexan umkristallisiert, wobei 6,68 g 4-Methyl-6-(2-methyl-2-propenyl)-7-hydroxy-1-indanon erhalten wurden.

Farblose nadelähnliche Kristalle
Schmelzpunkt: 62,5 bis 64 °C

Referenzbeispiele 12 bis 14

In ähnlicher Weise wie in den Referenzbeispielen 8 und 9 wurden die in Tabelle 1 angegebenen Verbindungen hergestellt:

Tabelle 1



Referenzbeispiel	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Schmelzpunkt (°C) (Lösungsmittel für die Umkristallisation)	Kristallform
12	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	H		ölige Substanz
13	-CH ₂ CH=CH ₂	C ₂ H ₅	H	H		ölige Substanz
14	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCH}=\text{CH}_2 \end{array}$	C ₂ H ₅	H	H	67–68,5 (Petrolether)	farblose nadel- ähnliche Kristalle

Referenzbeispiel 15

In eine Lösung von 90 ml Chlorsulfonsäure in 150 ml Tetrachlorkohlenstoff wurden unter Eiskühlung allmählich 30 g 7-Hydroxy-4-methyl-1-indanon gegeben. Die Tetrachlorkohlenstoffschicht wurde abgetrennt, und 1 Liter Eiswasser wurde in die zurückbleibende Schicht gegeben, worauf das Gemisch kräftig gerührt wurde. Das ausgefällte feste Material wurde durch Filtration gesammelt und dann mit Wasser gewaschen, wobei 8,7 g 7-Hydroxy-6-chlorsulfonyl-4-methyl-1-indanon erhalten wurden. Dieses Produkt wurde ohne Reinigung zu einer Lösung von 31,4 g Stannochlorid-dihydrat in 100 ml konzentrierter Salzsäure gegeben, und das Gemisch wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 500 ml Eiswasser gegossen. Die ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 7,86 g 7-Hydroxy-6-mercapto-4-methyl-1-indanon erhalten wurden. Dann wurde dieses Produkt ohne Reinigung in 100 ml Methanol suspendiert. Darauf wurden 3,9 ml Methyljodid und eine Lösung von 5,1 g Natriumbicarbonat in 20 ml Wasser zu dieser Suspension gegeben, und das Gemisch wurde eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (Eluierungsmittel: Chloroform) gereinigt und aus Ethanol umkristallisiert, wobei 1,52 g 7-Hydroxy-4-methyl-6-methylthio-1-indanon erhalten wurden.

Farblose nadelähnliche Kristalle
Schmelzpunkt: 139 °C

Referenzbeispiel 16

In eine Lösung von 2 g 7-Hydroxy-4-methyl-1-indanon in 10 ml Dichlorethan wurden 2,27 g 1-Piperidin-sulfonylchlorid gegeben. Dann wurden allmählich 10 g wasserfreies Aluminiumchlorid zu dem Gemisch gegeben und gerührt, und das Reaktionsgemisch wurde 8 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 ml Chloroform extrahiert; der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, worauf das Chloroform durch Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (Eluierungsmittel: Chloro-

form) gereinigt und aus Ethanol umkristallisiert, wobei 1,24 g 7-Hydroxy-4-methyl-6-(1-piperidinsulfonyl)-1-indanon erhalten wurden.

Blassgelbe plättchenähnliche Kristalle
Schmelzpunkt: 188 bis 189 °C

Referenzbeispiel 17

In eine Lösung von 7,56 g 4,6-Dimethyl-7-methoxymethylenoxy-1-indanon in 200 ml Dimethylformamid wurden bei Raumtemperatur allmählich 4,94 g 60%iges Natriumhydrid gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde ca. 1 Stunde lang gerührt, bis die Entwicklung von Wasserstoffgas aufhörte. Dann wurden 14,6 g Methyljodid zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und dieses wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von Salzsäure angesäuert, worauf das Lösungsmittel durch Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der erhaltene Rückstand wurde unter kräftigem Rühren in 1 Liter gegossen; das Gemisch wurde zweimal mit 300 ml Ethylacetat extrahiert, und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt, wobei 8 g 7-Methoxymethylenoxy-2,2,4,6-tetramethyl-1-indanon erhalten wurden. Dieses Produkt wurde ohne Reinigung in 200 ml Methanol gelöst; 10 ml konzentrierte Salzsäure wurden zu dieser Lösung gegeben, worauf sie 3 Stunden lang bei 50 °C gerührt wurde und das Methanol durch Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (Eluierungsmittel: n-Hexan:Dichlormethan = 2:1) gereinigt, wobei 6,8 g 7-Hydroxy-2,2,4,6-tetramethyl-1-indanon erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 28 bis 30 °C
NMR (CDCl₃), δ: 9,08 (1H, s), 7,19 (1H, s), 2,84 (2H, s), 2,23 (3H, s), 2,20 (3H, s), 1,28 (6H, s)

Beispiel 1

28 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 56 g Kaliumcarbonat wurden in 400 ml Methanol gegeben, und das Gemisch wurde 30 Minuten lang zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur

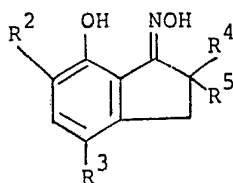
wurde die überstehende Flüssigkeit abgetrennt, um eine Methanollösung von Hydroxylamin herzustellen. Zu dieser Methanollösung von Hydroxylamin wurden 16,2 g 7-Hydroxy-4-methyl-1-indanon gegeben, und das Gemisch wurde 5 Stunden lang unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Zu dem so erhaltenen Rückstand wurden 200 ml Ethylacetat gegeben, worauf das unlösliche Material durch Filtration entfernt wurde. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt, und der Rück-

stand wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei 17,6 g 7-Hydroxy-4-methyl-1-indanonoxim in Form von farblosen nadelähnlichen Kristallen erhalten wurden.
Schmelzpunkt: 148 bis 149,5 °C

Beispiel 2 bis 12

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 beschrieben und unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien wurden die in der folgenden Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen der Beispiele 2 bis 12 hergestellt:

Tabelle 2



Beispiel Nr.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Schmelzpunkt (°C) (Lösungsmittel für die Umkristallisation)	Kristallform
2	-CH ₂ NHCOCH ₂ Cl	CH ₃	H	H	194,7–197 (Ethanol)	Farblose nadelähnliche Kristalle
3	-NHCOCH ₃	CH ₃	H	H	192,5–196 (Methanol)	Farblose nadelähnliche Kristalle
4	-CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	H	H	96,5–98,5 (n-Hexan)	Blassgelbe flockenähnliche Kristalle
5	-CHCH=CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	161,5–164 (n-Hexan-Ether)	Farblose pulverige Substanz
6	-CH ₂ C=CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	132–133,5 (n-Hexan-Ether)	Gelbe pulverige Substanz
7	-NH ₂	CH ₃	H	H	215–217 (Zersetzung) (Ethanol)	Farblose nadelähnliche Kristalle
8	-CH ₃	CH ₃	H	H	155–156 (Methanol)	Farblose nadelähnliche Kristalle
9	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	H	104–104,5 (Hexan)	Farblose nadelähnliche Kristalle
10	-CH ₂ CH=CH ₂	C ₂ H ₅	H	H	91,5–92,0 (Hexan)	Farblose flockenähnliche Kristalle
11	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	156–157 (Ethanol-Diethylether)	Farblose nadelähnliche Kristalle
12	-CHCH=CH ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	153,5–154,5 (Ethylacetat-n-Hexan)	Blassgelbe flockenähnliche Kristalle

Beispiel 13

15,0 g 7-Hydroxy-4-methyl-1-indanonoxim wurden in 200 ml Essigsäure gelöst; dann wurde 1,0 g Platinoxidkatalysator zugegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtempera-

65 tur 8 Stunden lang der katalytischen Reduktion unter einem Wasserstoffdruck von 5 Atmosphären unterworfen. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt, worauf das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt wurde.

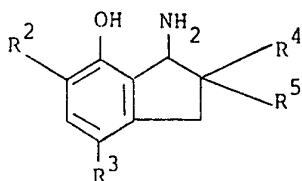
Der so erhaltene Rückstand wurde in 200 ml Ethanol gelöst, und die Lösung wurde durch Einblasen von Chlorwasserstoffgas damit gesättigt. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert, wobei 3,30 g 1-Amino-7-hydroxy-4-methylindan-hydrochlorid in Form von farblosen nadelähnlichen Kristallen erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 221 bis 223 °C

Beispiele 14 bis 28

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 13 und unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien wurden die in der folgenden Tabelle 3 wiedergegebenen Verbindungen der Beispiele 14 bis 28 hergestellt:

Tabelle 3



Beispiel Nr.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Schmelzpunkt (°C) (Lösungsmittel für die Umkristallisation)	Kristallform	Salz
14	-CH ₃	CH ₃	H	H	229–230 (Zers.) (Isopropanol)	Farblose nadelähnliche Kristalle	HCl
15	-I	CH ₃	H	H	über 200 (Zers.)	Gelbe nadelähnliche Kristalle	HCl
16	-Cl	Cl	H	H	238–239 (Zers.) (Isopropanol-Ether)	Farblose prismenähnliche Kristalle	HCl
17	-Br	CH ₃	H	H	178–190 (Zers.) (Isopropanol)	Farblose nadelähnliche Kristalle	HBr
18	-CH ₂ NHCOCH ₂ Cl	CH ₃	H	H	204 (Ethanol-Ether)	Farblose nadelähnliche Kristalle	HCl
19	-NH ₂	CH ₃	H	H	204 (Zers.) (Ethanol)	Farblose pulverige Substanz	2HCl
20	-CH ₂ NH ₂	CH ₃	H	H	220 (Zers.) (Methanol-Ether)	Farblose pulverige Substanz	2HCl
21	-NHCOCH ₃	CH ₃	H	H	205–215 (Zers.) (Methanol)	Farblose pulverige Substanz	HCl
22	-C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	174–175,5 (Ethanol-Ether)	Farblose pulverige Substanz	HCl
23	-CH(C ₂ H ₅)CH ₃	CH ₃	H	H	177,5–179 (Methanol-Ether)	Farblose pulverige Substanz	HCl
24	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃	CH ₃	H	H	186–187 (Methanol-Ether)	Farblose pulverige Substanz	HCl
25	-C ₃ H ₇	H	H	H	175–176 (Ethanol-Ether)	Farblose pulverige Substanz	HCl
26	-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	H	H	156–158 (Ethanol-Ether)	Farblose pulverige Substanz	HCl
27	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	231–233 (Ethylacetat)	Farblose nadelähnliche Kristalle	HCl
28	-CH(C ₂ H ₅)CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	194–195 (Zers.) (Ethanol-Ether)	Farblose pulverige Substanz	HCl

Beispiel 29

1 g 1-Amino-7-hydroxy-4-methylindan-hydrochlorid wurde in 20 ml Wasser gelöst, worauf 5 ml einer 3-normalen Salzsäurelösung, die 0,85 g Jodmonochlorid enthielten, unter kräftigem Rühren bei Raumtemperatur zugetropft wurden. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt und dann mit Eis gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und in das Hydrochlorid übergeführt, worauf sie mit Ether gewaschen und getrocknet wurden. 0,70 g 1-Amino-7-hydroxy-6-iod-4-methylindan-hydrochlorid wurden in Form von gelben nadelähnlichen Kristallen erhalten.

Schmelzpunkt: über 200 °C (Zersetzung).

Beispiel 30

1,0 g 1-Amino-7-hydroxyindan-hydrochlorid wurde in 60 ml Essigsäure gelöst, worauf 1,53 g Sulfurylchlorid unter Eiskühlung zugetropft wurden. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde in 50 ml Ethanol, das mit Chlorwasserstoffgas gesättigt war, gelöst und unter vermindertem Druck getrocknet. Durch Umkristallisation aus Isopropanol und Ether wurden 0,43 g 1-Amino-4,6-dichlor-7-hydroxyindan-hydrochlorid in Form von farblosen prismenähnlichen Kristallen erhalten.

Schmelzpunkt: 238 bis 239 °C (Zersetzung).

Beispiel 31

5 g 1-Amino-7-hydroxy-4-methylindan wurden in 30 ml Essigsäure gelöst, worauf eine Essigsäurelösung von 1,73 ml Brom zugesetzt und das Gemisch eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und aus Isopropanol umkristallisiert, wobei 2 g 1-Amino-6-brom-7-hydroxy-4-methylindan-hydrobromid in Form von gelben nadelähnlichen Kristallen erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 178 bis 190 °C (Zersetzung)

Die Struktur wurde durch NMR bestimmt.

NMR (DMSO), δ : 2,18 (s, 3H), 1,8–3,35 (m, 4H), 4,75–5,05 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,6–9,2 (br. s, 3H).

Beispiel 32

5,75 g 1-Amino-7-hydroxy-4-methylindan-hydrochlorid wurden in 40 ml Essigsäure suspendiert, worauf 3,27 ml Essigsäureanhydrid und eine Lösung von 2,59 ml konzentrierter Salpetersäure in 10 ml Essigsäure zugesetzt wurden; das ganze Gemisch wurde 6 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt; der Rückstand wurde mit Aceton gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert, wobei 2 g 1-Amino-7-hydroxy-4-methyl-6-nitroindanhydrochlorid in Form gelber nadelähnlicher Kristalle erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 200 bis 230 °C (Zersetzung)

NMR (DMSO), δ : 2,22 (s, 3H), 2,0–3,45 (m, 4H), 4,7–5,0 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,4–9,7 (br., 3H).

Beispiel 33

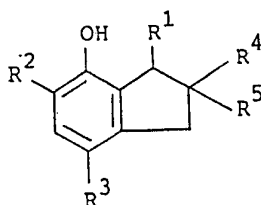
1,77 g 1-Amino-4,6-dimethyl-7-hydroxyindan wurden in 100 ml 0,2-normaler wässriger Natriumhydroxidlösung gelöst, worauf 1,7 g α -Chloracetylchlorid unter Eiskühlung zugesetzt wurden. Dann wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von verdünnter Salzsäure angesäuert und dann mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet, worauf das Lösungsmittel durch Verdampfen entfernt wurde. Durch Umkristallisation aus Ethanol wurden 2,34 g 1-Acetyl-amino-4,6-dimethyl-7-hydroxyindan in Form von farblosen nadelähnlichen Kristallen erhalten.

Schmelzpunkt: 131 bis 132 °C

Beispiele 34 bis 36

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 33 wurden unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien die in der folgenden Tabelle 4 zusammengefassten Verbindungen der Beispiele 34 bis 36 hergestellt.

Tabelle 4



Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Schmelzpunkt (°C) (Lösungsmittel für die Umkristallisation)	Kristallform
34	-NHCO(CH ₂) ₈ CH ₃	H	H	H	H	103–104 (n-Hexan)	Farblose nadelähnliche Kristalle
35	-NHCO-  -CH ₃	H	H	H	H	230–232 (Ether-n-Hexan)	Farblose nadelähnliche Kristalle
36	-NHCOCH ₂ Cl	H	H	H	H	131–132 (Ethanol)	Farblose nadelähnliche Kristalle

Beispiel 37

In 100 ml einer Chloroformlösung, die 1,77 g 1-Amino-4,6-dimethyl-7-hydroxyindan und 2 ml Triethylamin

enthielten, wurden bei Raumtemperatur 1,72 g Methansulfonylchlorid zugetropft, worauf das Gemisch bei der gleichen Temperatur 4 Stunden lang gerührt wurde. Das Reaktions-

gemisch wurde mit verdünnter Salzsäure, Wasser, einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung, Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt, und der Rückstand wurde aus Ether und n-Hexan umkristallisiert, wobei 0,58 g 1-Methan-

sulfonylamino-4,6 -dimethyl-7-hydroxyindan in Form einer farblosen pulverigen Substanz erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 114 bis 116 °C

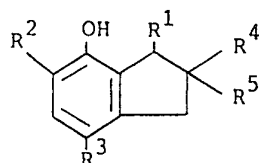
5

Beispiele 38 bis 46

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 37 wurden unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien die in der folgenden Tabelle 5 wiedergegebenen Verbindungen der Beispiele 38 bis 46 hergestellt:

10

Tabelle 5



Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Schmelzpunkt (°C) (Lösungsmittel für die Umkristallisation)	Kristallform	Salz
38		CH ₃	CH ₃	H	H	143-145 (Ether-n-Hexan)	Farblose nadel- ähnliche Kristalle	-
39	-NH-n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	H	H	143-144 (Ethanol-Ether)	Farblose pulverige Substanz	HCl
40	-NHCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	146-148 (Ether)	Farblose nadel- ähnliche Kristalle	HCl
41		CH ₃	CH ₃	H	H	154-155 (Ether-n-Hexan)	Farblose nadel- ähnliche Kristalle	-
42	-NHCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	221-223 (Ethanol-Ether)	Farblose nadel- ähnliche Kristalle	HCl
43	-NHCH ₃	-SCH ₃	CH ₃	H	H	172,5-173,5 (Ether-Ethanol)	Farblose pulverige Substanz	-
44	-NHCH ₃		CH ₃	H	H	161-162 (Ether-n-Hexan)	Blassbraune pul- verige Substanz	-
45	-NHCH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	C ₂ H ₅	H	H	172-173 (Zers.) (Ethanol-Ether)	Farblose flocken- ähnliche Kristalle	HCl
46	-NHCH ₃		C ₂ H ₅	H	H	169-170 (Zers.) (Ethanol-Ether)	Farblose flocken- ähnliche Kristalle	HCl
47	-NHCH ₃	-C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	175,5-176,5 (Ethanol-Ether)	Farblose flocken- ähnliche Kristalle	HCl
48	-NHCH ₃	-CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	217-218 (Ethanol)	Farblose pulverige Substanz	HCl

Beispiel 49

100 ml einer Ethanolösung, die 1,76 g 4,6-Dimethyl-7-hydroxy-1-indanon und 14,6 g n-Butylamin enthielten, wurden 8 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, worauf 1,0 g Natriumborhydrid zugesetzt wurde. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur eine weitere Stunde lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockene eingedunstet, und der erhaltene Rückstand wurde in 100 ml Wasser gelöst. Dann wurde die Lösung durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure angesäuert, und der pH-Wert der Lösung wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumacetatlösung auf ca. 9 eingestellt. Der gebildete Niederschlag wurde mit Ethylacetat extrahiert, worauf der Extrakt mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Das Lösungsmittel wurde

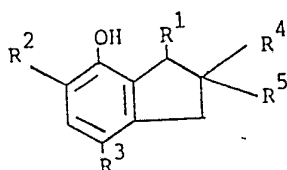
durch Verdampfen entfernt; der erhaltene Rückstand wurde in 100 ml Ethanol gelöst und durch Zugabe von mit Chlorsauerstoffgas gesättigtem Ethanol in das Hydrochlorid übergeführt. Durch Umkristallisation aus Ethanol und Ether wurden 1,89 g 1-n-Butylamino-4,6-dimethyl-7-hydroxyindan-hydrochlorid in Form von farblosen nadelähnlichen Kristallen erhalten.

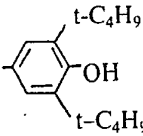
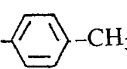
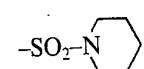
Schmelzpunkt: 143 bis 144 °C

Beispiele 50 bis 60

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 49 wurden unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien die in Tabelle 6 zusammengefassten Verbindungen der Beispiele 50 bis 60 hergestellt:

Tabelle 6



Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Schmelzpunkt (°C) (Lösungsmittel für die Kristallisation)	Kristallform	Salz
50	-NHCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	146-148 (Ether)	Farblose nadelähnliche Kristalle	HCl
51	-NHCH ₂ - 	CH ₃	CH ₃	H	H	154-155 (Ether-n-Hexan)	Farblose nadelähnliche Kristalle	-
52	-NHCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	221-223 (Ethanol-Ether)	Farblose nadelähnliche Kristalle	HCl
53	-NHSO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	114-116 (Ether-n-Hexan)	Farblose pulverige Substanz	-
54	-NHSO ₂ -  -CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	143-145 (Ether-n-Hexan)	Farblose nadelähnliche Kristalle	-
55	-NHCH ₃	-SCH ₃	CH ₃	H	H	172,5-173,5 (Ether-Ethanol)	Farblose pulverige Substanz	HCl
56	-NHCH ₃	-SO ₂ - 	CH ₃	H	H	161-162 (Ether-n-Hexan)	Blassbraune pulverige Substanz	-
57	-NHCH ₃	-CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	217-218 (Ethanol)	Farblose pulverige Kristalle	HCl
58	-NHCH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	C ₂ H ₅	H	H	172-173 (Zers.) (Ethanol-Ether)	Farblose flockenähnliche Kristalle	HCl
59	-NHCH ₃	-CH(CH ₃)-CH=CH ₂	C ₂ H ₅	H	H	169-170 (Zers.) (Ethanol-Ether)	Farblose flockenähnliche Kristalle	HCl
60	-NHCH ₃	-C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	175,5-176,5 (Ethanol-Ether)	Farblose flockenähnliche Kristalle	HCl

Beispiel 61

1,77 g 1-Amino-7-hydroxy-4,6-dimethylindan und 50 ml einer Ethanollösung, die 2,57 g 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzaldehyd enthielten, wurden bei Raumtemperatur 2 Stunden lang zusammen gerührt. Dann wurde allmählich eine Natriumborhydridlösung in kleinen Portionen unter Eiskühlung zu dem Reaktionsgemisch zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann durch Zugabe von Salzsäure angesäuert. Darauf wurde das Reaktionsgemisch durch Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Zu dem erhaltenen Rückstand wurden 100 ml Wasser und danach eine wässrige Natriumacetatlösung zugegeben, um den pH-Wert der Lösung auf ca. 8 einzustellen, worauf die Lösung mit 100 ml Ethylacetat extrahiert wurde. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und durch Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde in 50 ml Ethanol gelöst, und der pH-Wert der Lösung wurde durch Zugabe von mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol auf ca. 3 eingestellt; dann wurde die Lösung durch Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde aus Ether und n-Hexan umkristallisiert, wobei 0,77 g 1-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyl)-amino-4,6-dimethyl-7-hydroxyindan in Form von farblosen nadelähnlichen Kristallen erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 154 bis 155 °C

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 61 beschrieben wurden auch die Verbindungen der Beispiele 39, 40 und 42 bis 48 hergestellt.

Beispiel 62

5 g 1-Amino-4-methyl-6- α -chloracetylaminomethyl-7-hydroxyindan-hydrochlorid und 100 ml Ethanol, die 50 ml konzentrierte Salzsäure enthielten, wurden 8 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt, und der erhaltene Rückstand wurde mit Ethanol gewaschen. Durch Umkristallisation aus Methanol und Ether wurde 1 g 1-Amino-4-methyl-6-aminomethyl-7-hydroxyindan-dihydrochlorid erhalten.

Farblose pulverige Substanz

Schmelzpunkt: 220 °C (Zersetzung)

Beispiel eines Injektionspräparates

7-Hydroxy-4-methyl-1-indanonoxim	200 mg
Glucose	250 mg
Destilliertes Wasser für Injektionszwecke	q. s.
Summe	5 ml

Das 7-Hydroxy-4-methyl-1-indanonoxim und die Glucose wurden in dem destillierten Wasser für Injektionszwecke gelöst, worauf die Lösung in eine Ampulle mit einem Volumen von 5 ml gefüllt wurde. Nachdem die Luft in der gefüllten Ampulle durch Stickstoffgas ersetzt worden war, wurde die Ampulle mit Wasserdampf unter Druck bei 121 °C 15 Minuten lang sterilisiert, wobei ein Injektionspräparat mit der oben angegebenen Formulierung erhalten wurde.

Beispiel eines mit einem Film beschichteten Tablettenpräparates

1-Amino-7-hydroxy-4-methylindan-hydrochlorid	100 g
Avicel	40 g
(Marke für mikrokristalline Cellulose, hergestellt von Asahi Chemical Industry Co., Ltd.)	65
Maisstärke	30 g
Magnesiumstearat	2 g

TC-5

(Marke für Hydroxypropylmethylcellulose, hergestellt von The Shin Etsu Chemical Co., Ltd.)

5 Polyethylenglycol-6000	10 g
Rizinusöl	3 g
Methanol	40 g
	40 g

Das 1-Amino-7-hydroxy-4-methylindan-hydrochlorid, das Avicel, die Maisstärke und das Magnesiumstearat wurden miteinander gemischt und gemahlen, worauf das erhaltene Gemisch unter Verwendung einer Tablettenmaschine (R 10 mm) zu Tabletten verformt wurde. Die erhaltenen Tabletten wurden mit einem Filmüberzug beschichtet, der aus dem TC-5, dem Polyethylenglycol-6000, dem Rizinusöl und dem Methanol bestand, um mit einem Film beschichtete Tabletten mit der oben angegebenen Formulierung herzustellen.

Beispiel eines Salbenpräparates

20 1-Amino-4,6-dichlor-7-hydroxyindan-hydrochlorid	2 g
Gereinigtes Lanolin	5 g
Weisses Bienenwachs	5 g
Weisses Petrolatum	88 g

Das weiße Bienenwachs wurde erwärmt, um es in den flüssigen Zustand überzuführen; dann wurden das 1-Amino-4,6-dichlor-7-hydroxyindan-hydrochlorid, das gereinigte Lanolin und das weiße Petrolatum zugegeben. Das Gemisch wurde erwärmt, um es in den flüssigen Zustand überzuführen, und dann gerührt, bis es erstarrte, um eine Salbe mit der oben angegebenen Formulierung herzustellen.

Pharmakologische Tests

1. Testverbindungen

1) Erfindungsgemäße Verbindungen

- I. 1-Amino-7-hydroxy-4-methylindan-hydrochlorid
- II. 1-Amino-7-hydroxy-4,6-dimethylindan-hydrochlorid
- III. 1-Amino-7-hydroxy-4-methyl-6-iodindan-hydrochlorid
- IV. 1-Amino-7-hydroxy-4,6-dichlorindan-hydrochlorid
- V. 1-Methylamino-4,6-dimethyl-7-hydroxyindan-hydrochlorid
- VI. 1-Amino-2,2,4,6-tetramethyl-7-hydroxyindan-hydrochlorid
- VII. 1-Amino-4-methyl-6-sek.-butyl-7-hydroxyindan-hydrochlorid
- VIII. 1-Amino-4-methyl-6-isobutyl-7-hydroxyindan-hydrochlorid
- IX. 1-Amino-4-methyl-6-n-propyl-7-hydroxyindan-hydrochlorid
- X. 1-n-Butylamino-4,6-dimethyl-7-hydroxyindan-hydrobromid
- XI. 1-Amino-4-methyl-6-brom-7-hydroxyindan-hydrobromid
- XII. 1-Amino-4-methyl-6-nitro-7-hydroxyindan-hydrochlorid
- XIII. 1-Amino-6-n-propyl-7-hydroxyindan-hydrochlorid
- XIV. 1-Methylamino-4-methyl-6-methylthio-7-hydroxyindan-hydrochlorid
- XV. 1-Methylamino-4-ethyl-6-(1-methyl-2-propenyl)-7-hydroxyindan-hydrochlorid
- XVI. 1-Amino-4-ethyl-6-n-propyl-7-hydroxyindan-hydrochlorid
- XVII. 1-Methylamino-4-ethyl-6-methyl-7-hydroxyindan-hydrochlorid

- XVIII. 1-Methylamino-4-methyl-6-ethyl-7-hydroxyindanhydrochlorid
 XIX. 1-Amino-4-ethyl-sek.-butyl-7-hydroxyindanhydrochlorid
 XX. 1-Methylamino-4-ethyl-6-allyl-7-hydroxyindanhydrochlorid
 XXI. 4,6-Dimethyl-7-hydroxy-1-indanonoxim

2) Vergleichsverbindungen

BHT: Butylhydroxytoluol

VE: Vitamin E

Pharmakologischer Test 1

Test der oxidationshemmenden Aktivität (in vitro-Test) Luminol (5-Amino-2,3-dihydro-1,4-phthalazindion) ist als chemolumineszierende Substanz bekannt, die eine starke Chemolumineszenz zeigt, wenn sie mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Haemin als Katalysator umgesetzt wird.

Dieser Test wurde ausgeführt, um die oxidationshemmende Aktivität einer Testverbindung (als Oxidationsinhibitor) festzustellen, indem man den Hemmungsgrad der Oxidation von Luminol mit Linolsäurehydroperoxid (das bekanntlich ein starkes Oxidationsmittel ähnlich wie Wasserstoffperoxid ist) unter dem Einfluss der Testverbindung bestimmt.

In diesem Test wurde Vitamin E als eine der Vergleichsverbindungen verwendet. Wegen seiner oxidationshemmenden Aktivität ist Vitamin E als Verbindung bekannt, die die Konzentration an peroxidierten Lipiden im Blut, die durch die Wirkung von Alloxan in vivo hervorgerufen wird, zu senken vermag. Eine Verbindung mit einer solchen oxidationshemmenden Wirkung, die ähnlich ist wie diejenige von Vitamin E, kann als Oxidationsinhibitor bezeichnet werden, von dem man erwarten kann, dass er die Konzentration von peroxidierten Lipiden im Blut zu senken vermag.

1) Testverfahren

1) Testlösungen

Eine Methanollösung, die 1,0 bis $1,0 \times 10^{-6}$ mg einer Testverbindung pro ml und $1,0 \times 10^{-9}$ Mol Linolsäurehydroperoxid pro ml enthält (im folgenden als «Lösung der Testverbindung» bezeichnet) wurde hergestellt. Andererseits wurden eine 0,1-molare Natriumcarbonatpufferlösung, die $1,0 \times 10^{-4}$ Mol Luminol pro Liter enthält (im folgenden als «Luminollösung» bezeichnet), und eine 0,1-molare Natriumcarbonatpufferlösung, die $1,25 \times 10^{-6}$ g FCS (fetales Kälberserum, hergestellt von Gibco /E Co.) enthält (im folgenden als «FCS-Lösung» bezeichnet) jeweils hergestellt.

2) Testvorrichtung

Bei der Ausführung dieses Tests wurde eine Testvorrichtung verwendet, die dem in der Zeichnung dargestellten Fließdiagramm entsprach. In Fig. 1 bezeichnet die Bezugssziffer 1 ein Photozählwerk, die Bezugssziffer 2 eine Zelle, die Bezugssziffer 3 einen Mischer, die Bezugssziffer 4 die Lösung der Testverbindung, die Bezugssziffer 5 die Luminollösung (chemolumineszierende Lösung), die Bezugssziffer 6 die FCS-Lösung (die Katalysatorlösung), die Bezugssziffer 7 die 0,1-molare Natriumcarbonatpufferlösung (eine Pufferlösung für das Waschen), die Bezugssziffer 8 eine Spritze, die Bezugssziffer 9 eine Flasche zur Aufnahme des Abflusses und die Bezugssziffer 10 ein Absperrventil.

3) Testverfahren

In die Testvorrichtung gemäss dem in der Zeichnung dargestellten Fließdiagramm wurden jeweils 0,4 ml der Lösung der Testverbindung, der FCS-Lösung und der Luminollö-

sung in der angegebenen Reihenfolge eingesaugt und automatisch gemischt. Nach dem Mischen mit der Luminollösung in der letzten Stufe wurde die aus der Zelle 2 emittierte Chemolumineszenz unter Verwendung eines Photozählwerks 1 (Photocounter R649S, hergestellt von Hamamatsu Photonics /E Co.) bestimmt.

Der Test wurde unter Verwendung der einzelnen Lösungen der Testverbindungen, die verschiedene, in Tabelle 7 angegebene Konzentrationen der betreffenden Testverbindung enthielten, ausgeführt. Die Beträge der emittierten Chemolumineszenz, die in Bezug auf die einzelnen Lösungen der Testverbindungen mit vorbestimmter Konzentration der Testverbindung gemessen wurden, sind ebenfalls in Tabelle 7 angegeben.

4) Testresultate – 1

Der Betrag der Chemolumineszenz (%) der einzelnen Testverbindungen wird, ausgedrückt in Prozent, berechnet auf Basis des Betrages, der mit einer «Lösung der Testverbindung», die keine Testverbindung enthielt, als 1,0 berechnet erhalten wurde, und nach der folgenden Gleichung berechnet:

$$\text{Betrag der Chemolumineszenz (\%)} = \frac{C - B}{A - B} \times 100$$

worin

A der Zählwert der Chemolumineszenz der «Lösung der Testverbindung», die keine Testverbindung, aber Linolsäurehydroperoxid enthält, ist,

B der Zählwert der Chemolumineszenz der «Lösung der Testverbindung», die weder die Testverbindung noch das Linolsäurehydroperoxid enthielt, ist und

C der Zählwert der Chemolumineszenz der Lösung der Testverbindung, die sowohl die Testverbindung als auch das Linolsäurehydroperoxid enthielt, ist.

Die Resultate des Tests sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7

Konzentration der Testverbindung	Betrag der Chemolumineszenz (%)					
	I	II	III	IV	BHT	VE
1,0	2,0	–	–	51	–	15,5
$1,0 \times 10^{-1}$	2,0	0,3	18,0	95	0,8	64,6
$1,0 \times 10^{-2}$	6,0	2,3	50,0	–	22	81,0
$1,0 \times 10^{-3}$	52,0	4,4	85,0	–	53	–
$1,0 \times 10^{-4}$	–	39	–	–	–	–

5) Testresultate – 2

In ähnlicher Weise wie beim obigen Test wird die IL_{50} (50% Hemmwirkung) sowohl der Testverbindungen als auch der Vergleichsverbindungen gegenüber dem Oxidationsvermögen von 5 µl einer Lösung, die $1,0 \times 10^{-9}$ Mol Linolsäurehydroperoxid pro ml enthält, auf der Basis der Konzentration der Testverbindung bestimmt. Die Resultate sind in Tabelle 8 wiedergegeben.

Tabelle 8

Testverbindung	IL_{50} (mg/ml)
I	$1,12 \times 10^{-3}$
II	$1,0 \times 10^{-4}$ oder mehr
III	$1,0 \times 10^{-2}$
IV	1,0
BHT	$1,27 \times 10^{-3}$
VE	$4,7 \times 10^{-1}$

Wie aus den in den Tabellen 7 und 8 wiedergegebenen Testresultaten ersichtlich, zeigen die erfindungsgemässen Indandervative (beispielsweise die Testverbindungen I, II, III, IV) deutlich oxidationshemmende Aktivitäten. Ferner zeigen die erfindungsgemässen Indandervative in vivo starke oxidationshemmende Aktivitäten, die ähnlich sind wie diejenigen von BHT und Vitamin E, wie aus den folgenden Tierversuchen hervorgeht.

Pharmakologischer Test 2

Antiinflammatorische Wirkung auf durch Carrageenan ausgelöstes Ödem

Männliche Ratten vom Wistar-Stamm (die ein Körpergewicht von ca. 150 g hatten) wurden als Testtiere verwendet. Fünf Ratten wurden als eine Testgruppe verwendet. Die Ratten wurden 18 Stunden lang ohne Futter gelassen, dann eine Stunde lang gefüttert, und eine Testverbindung wurde oral in einer Menge von 100 mg/kg verabreicht. Eine Stunde nach der Verabreichung wurde 0,1 ml einer 1%igen Carrageenan-Lösung in die linke Hinterpfote der Ratte injiziert, und das Volumen der linken Hinterpfote wurde 3 Stunden nach der Injektion gemessen.

Die Schwellrate der linken Hinterpfote wird als Prozent des erhöhten Volumens der linken Hinterpfote nach der Injektion von Carrageenan-Lösung gegenüber dem Volumen der linken Hinterpfote vor der Injektion bestimmt. Die antiphlogistische Rate (%) wird aus den Mittelwerten der Schwellungsrate, die mit der Testgruppe unter Verwendung der Testverbindung erhalten wurde, und den Mittelwerten, die bei der Vergleichsgruppe erhalten wurden, berechnet. Die Testresultate sind in der folgenden Tabelle 9 wiedergegeben.

Tabelle 9

Testverbindung	Antiphlogistische Rate (%)	
II	77	
III	76	
XXI	38	

Pharmakologischer Test 3

Überlebenszeit unter hypoxischen Bedingungen

Dieser Test wurde in ähnlicher Weise ausgeführt, wie es in «Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.», Band 233, Seite 137 (1978) beschrieben ist.

Männliche Mäuse vom ICR-Stamm (die 20 bis 30 g wogen) wurden als Testtiere verwendet. Vier Mäuse wurden als eine Testgruppe verwendet. Die Mäuse wurden in einen Glasexsikkator gesetzt, der mit einem Absperrventil versehen war. Der Innendruck des Exsikkators wurde durch Absaugen von Luft unter Verwendung einer Vakuumpumpe auf 210 oder 240 mm Quecksilbersäule herabgesetzt, worauf das Absperrventil geschlossen wurde.

Die Überlebenszeit der Testmäuse wurde bestimmt als die Zeitdauer, die zwischen dem Beginn der Vakuumpumpoperation und dem Aufhören der Atmung der Mäuse verlief. Die Testverbindungen wurden den Mäusen 15 Minuten vor Beginn der Vakuumpumpoperation subkutan oder intraperitoneal injiziert.

Wenn die Testmäuse mehr als 30 Minuten lang (unter dem Druck von 210 mm Quecksilbersäule) überlebten, wurde definiert, dass sie 30 Minuten überlebten; in ähnlicher Weise wurden die Testmäuse, die über 15 Minuten überlebten (unter dem Druck von 240 mm Quecksilbersäule) so definiert, dass sie 15 Minuten überlebten.

Die bei den Testbedingungen unter einem Druck von 210 mm Quecksilbersäule erhaltenen Testresultate sind in Tabelle 10 wiedergegeben, und die Resultate, die unter den Testbedingungen unter einem Druck von 240 mm Quecksilbersäule erhalten wurden, sind in Tabelle 11 wiedergegeben.

Tabelle 10

Testverbindung	Dosis (mg/kg)	Art der Verabreichung	Überlebenszeit (sec.)	Anzahl der Tests
Erfindungsgemässe Verbindung				
II	10	s.c.	806,8 ± 181,7	10
	30	s.c.	1189,0 ± 176,5	10
III	10	s.c.	1693,2 ± 106,8	10
	30	s.c.	945,9 ± 251,5	10
Vergleich	—	—	284,9 ± 21,5	30
Erfindungsgemässe Verbindung				
VI	30	s.c.	484,2 ± 2	10
XIII	30	s.c.	210,9 ± 20,3	10
XIV	30	s.c.	1136,9 ± 227,5	10
XV	30	s.c.	251,3 ± 48,4	10
XVI	30	s.c.	394,3 ± 161,9	10
XVII	30	s.c.	575,9 ± 212,3	10

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Testverbindung	Dosis (mg/kg)	Art der Verabreichung	Überlebenszeit (sec.)	Anzahl der Tests
Erfindungsgemässe Verbindung				
XVIII	30	s.c.	649,3 ± 171,7	10
XIX	30	s.c.	229,5 ± 19,3	10
XX	30	s.c.	259,5 ± 29,6	10
Vergleich	—	—	165,9 ± 13,8	10
Erfindungsgemässe Verbindung VII				
VII	30	i.p.	533,1 ± 170,0	10
VIII	30	s.c.	600,7 ± 147,7	10
IX	10	i.p.	851,0 ± 219,9	10
X	30	s.c.	370,3 ± 37,3	10
XI	30	s.c.	1191,4 ± 208,6	10
Vergleich	—	—	214,5 ± 20,5	10
Erfindungsgemässe Verbindung V				
V	30	s.c.	452,5 ± 89,8	10
XII	30	s.c.	474,1 ± 116,4	10
Vergleich	—	—	204,8 ± 44,2	10

Tabelle 11

Testverbindung	Dosis (mg/kg)	Art der Verabreichung	Überlebenszeit (sec.)	Anzahl der Tests
Erfindungsgemässe Verbindung I				
I	30	s.c.	657,2 ± 83,5	10
II	30	s.c.	828,1 ± 49,5	10
III	30	s.c.	889,3 ± 7,1	10
Vergleich	—	—	481,3 ± 49,3	30

Pharmakologischer Test 4

Überlebenstest betreffend den cerebralen hämorrhagischen Tod, der durch intraperitoneale Verabreichung einer 50%igen Lösung von Glucose in Kochsalzlösung ausgelöst wird.

Dieser Versuch wurde unter Verwendung von 30 Mäusen als eine Testgruppe ausgeführt. Die erfindungsgemässe Testverbindung II wurde den einzelnen Mäusen separat subkutan in einer Menge von 0,3 bzw. 1,0 bzw. 3,0 mg/kg verabreicht. 15 Minuten nach der subkutanen Verabreichung wurde ferner eine 50%ige Lösung von Glucose in Kochsalzlösung (Gewicht/Volumen der Kochsalzlösung) den Mäusen in

einer Menge von 0,4 ml/10g Körpergewicht intraperitoneal verabreicht.

Die Überlebensrate der Mäuse wurde bestimmt durch Beobachtung 1,5 Stunden, 3,0 Stunden bzw. 24 Stunden nach der Verabreichung der 50%igen Glucoselösung.

Die Wirkung der betreffenden Dosis der Testverbindung II im Zusammenhang mit der Überlebensrate wurde geprüft durch den zweiseitigen Test gemäss der Methode von Fishers direktem Wahrscheinlichkeitstest. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle 12 wiedergegeben.

Tabelle 12

Überlebensrate (Zeit : Stunden)			
Dosis (mg/kg) (s.c.)	1,5	3,0	24
Referenz			
Kochsalzlösung	6/30	4/30	3/30
Erfindungsgemässe Verbindung II			
0,3 mg/kg	11/30	6/30	6/30
1,0	12/30	10/30	8/30
3,0	15/30	8/30	8/30

Wie aus den obigen pharmakologischen Tests, die in den Tabellen 7 bis 12 zusammengefasst sind, ersichtlich, sind die erfindungsgemässen Indanderivate brauchbar als prophylaktische und Behandlungsmittel für die Heilung verschiedener Symptome und Syndrome, die durch peroxidierte Substanzen und aktive Sauerstoffradikale, die im lebenden Körper gebildet werden, verursacht sind. Ferner sind sie auch brauchbar als antiphlogistische Mittel und für andere pharmazeutische Anwendungen.

10

