



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

242855

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 143/822
C 07 C 149/425
//A 61 K 31/18

(22) Přihlášeno 27 07 79
(21) PV 5235-79
(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 06 79
(P 29 23 937.0) Německá spolková republika

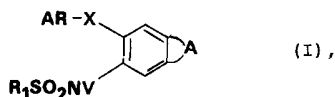
(40) Zveřejněno 22 08 85

(45) Vydáno 15 03 88

(72) Autor vynálezu SCHRÖDER EBERHARD dr.; RUFER CLEMENS dr.; BÖTTCHER IRMGARD dr.;
KAPP JOACHIM-FRIEDRICH dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (západní Berlín)
(73) Majitel patentu SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (západní Berlín)

(54) Způsob výroby indanylových derivátů

Způsob výroby indanylových derivátů
obecného vzorce I



kde

AR znamená fenylový zbytek,
X znamená atom kyslíku nebo atom síry,
V znamená atom vodíku, acylovou skupinu
s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu
vzorce R_1SO_2- ,
R₁ znamená alkyllovou skupinu s 1 až
4 atomy uhlíku, která je popřípadě
substituována atomem fluoru nebo chlo-
ru, a

A znamená seskupení vzorce $-COCH_2CH_2-$,
a jejich solí s fyziologicky nezávadnými
bázemi nebo kyselinami, při němž se oxiduje
indanový derivát obecného vzorce I, kde
A znamená skupinu $-CH_2CH_2CH_2-$ a ostatní
substituenty mají výše uvedený význam.

Indanylové deriváty obecného vzorce I
podle vynálezu jsou herbicidy a farma-
kologicky účinné látky, které se vyznačují
například účinkem analgetickým, účinkem
antipyretickým, účinkem zabraňujícím shl-
kování trombocytů, účinkem diuretickým a
zvláště účinkem protizánětlivým. Kromě toho
je pozoruhodné, že tyto látky stěžejí překážejí
syntéze prostaglandinů.

242855

Vynález se týká způsobu výroby nových indanylových derivátů obecného vzorce I



kde

- AR znamená fenylový zbytek,
 X znamená atom kyslíku nebo atom síry,
 V znamená atom vodíku, acylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce R_1SO_2- ,
 R_1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována atomem fluoru nebo chloru, a
 A znamená seskupení vzorce $-COCH_2CH_2-$,

a jejich solí s fyziologicky nezávadnými bázemi nebo kyselinami. Popisují se zde farmaceutické přípravky, které tyto látky obsahují jako účinnou složku.

Indanylové deriváty obecného vzorce I tady mají jako substituent AR podle vynálezu fenylovou skupinu.

Substituentem R_1 indanylových derivátů obecného vzorce I se má například rozumět metylový, etylový, propylový, isopropylový, butylový, chlormetylový, fluormetylový nebo trifluormetylový zbytek.

Indanylové deriváty obecného vzorce I podle vynálezu jsou herbicidy a farmakologicky účinné látky, které se vyznačují například účinkem analgetickým, účinkem antipyretickým, účinkem zabráňujícím shlukování trombocytů, účinkem diuretickým a zvláště účinkem protizánětlivým. Zvláště výhoda těchto sloučenin se zdůvodňuje tím, že mají velké rozdělení mezi terapeutickým účinkem a nežádoucím vedlejším účinkem (zvláště účinkem způsobujícím vředy). Kromě toho je pozoruhodné, že tyto látky stěží překážejí syntéze prostaglandinů

Protizánětlivý účinek sloučenin podle vynálezu se může stanovit pomocí známého adjuvans-arthritis testu, který se provádí takto:

Použijí se samičí a samčí krysy kmene Lewis (LEW) o hmotnosti v rozmezí 110 až 190 g. Zvířata dostanou podle libosti pitnou vodu a lisované krmivo altromin.

Pro každou dávkovou skupinu se používá deseti krys.

Jako dráždivý prostředek se použije Mycobacterium butyricum. Do pravé zadní tlapy se subplantární injekcí vpraví suspenze 0,5 mg Mycobacterium butyricum v 0,1 ml řídkého parafinu (DAB7).

Testovaná látka se podává orálně od jedenáctého pokusného dne denně po dobu 4 dnů. Látka se podává jako čirý vodný roztok nebo jako krystalická suspenze za přídavku Myri 53 (85 mg %) v isotonickém roztoku chloridu sodného.

Pokus

Krysy se rozdělí s ohledem na jejich tělesnou hmotnost do různých skupin co možná nejrovnoměrněji. Po pletysmografickém změření objemu pravé zadní tlapy se subplantární injekcí podá 0,1 ml adjuvans.

Pravá zadní tlapka se měří od čtrnáctého dne pokusu do jeho konce. Trvání pokusu činí 3 týdny.

Stanoví se rozsah uzdravení zadních tlapek, kterého se dosáhne při dané dávce.

Časté komplikace při terapii s nesteroidálním potlačováním zánětů se projevují jako žaludeční vředy. Tento vedlejší účinek se může prokázat při testu na zvířatech, přičemž pro danou dávku se stanoví počet pozorovaných poškození a vyšetří se jejich celková plocha. Test vředovitosti se provádí takto:

Při testu se používají samčí krysy Wistar (SPF), přičemž zvířata mají hmotnost v rozmezí 130 ± 10 g: 16 hodin před začátkem testu se zvířatům přestane podávat krmivo, ale dostávají podle libosti vodu.

Na dávku se používá 5 zvířat. Látka se podává jednorázově orálně, rozpuštěna v chloridu sodném nebo jako krystalická suspenze za přídatku 85 mg % Myri 53.

Tři hodiny po aplikaci látky se intravenózní injekcí zavede 1 ml 3% roztoku barviva -difenylová čistá modř a zvířata se usmrtí. Vyjme se žaludek a mikroskopickým vyšetřením se zkoumá počet a celková velikost epitelací a vředy, které se objevily podáním barviva.

Následující tabulka uvádí výsledky získané v těchto zkouškách u sloučenin podle vynálezu v porovnání se známým indomethacinem (látka 1).

Z těchto výsledků je zřejmá převaha sloučenin podle vynálezu - zvláště s ohledem na jejich převažující rozdělení mezi protizánětlivým účinkem a účinkem způsobujícím vředy.

T a b u l k a

Čís. Látka	Látka v mg/kg zvířete	Adjuvans test %	Arthritis uzdravení	Test vředovitosti		
				Látka pravá tlapka levá tlapka v mg/kg zvířete	Poškození Počet	Plocha
1 indometacin	4 x 4 mg	50	70	8	9,6	6,3
2 N-(6-fenoxy- -5-indanyl)- metansulfon- amid	4 x 30 mg	54	74	200	0,4	0,2
3 N-(6-fenoxy- -5-indanyl)- trifluormetan- sulfonamid	4 x 30 mg	47	81	200	0,4	0,2
4 N-/6-(4-fluor- fenoxy)-5- -indanyl/me- tansulfonamid	4 x 30 mg	53	76	200	0,2	0,1
5 N/6-(4-chlor- fenoxy)-5- -indanyl/metan- sulfonamid	4 x 30 mg	61	86	200	1,4	0,7
6 N-/6-(4-chlor- -2-metylfen- oxy)-5-indanyl/- metansulfon- amid	4 x 30 mg	48	57	200	0,2	0,1

T a b u l k a pokračování

Čís.	Látka	Látka v mg/kg zvířete	Adjuvans test %	Arthritis uzdravení pravá tlapka levá tlapka	Látka v mg/kg zvířete	Test vředovitosti poškození	
						Počet	Plocha
7	N-/6-(2-chlor- fenoxy)-5- -indanyl/metan- sulfonamid	4 x 30 mg	51	72	200	0,2	0,1
8	N-(6-fenyl- thio-5-inda- nyl)-metan- sulfonamid	4 x 30 mg	46	75	200	2,0	1,0
9	N-/6-(2-py- ridylthio)- -5-indanyl/- metansulfon- amid	4 x 30 mg	54	71	200	0,4	0,2
10	5-metylsul- fonylamino- -6-fenoxy-1- -indanon	4 x 30 mg	55	69	200	0,2	0,1
11	N-(5-fenoxy- -6-indenyl)- metansulfon- amid	4 x 30 mg	43	80	200	0,3	0,1
12	5-metylsulfo- nylamino-6- -fenoxy-2-fe- nylsulfinyl- -1-indanon	4 x 30 mg	50	78	200	0,1	0,1

Nové sloučeniny se hodí v kombinaci s nosiči běžnými v galenické farmácii k ošetřování například akutní a chronické polyarthritidy, neurodermitid, bronchiálního astmatu, senné rýmy a podobně.

Výroba speciálních léčivých prostředků se provádí obvyklým způsobem, kdy se účinná látka převede s vhodnými přísadami, nosičovými substancemi a ochucovadly na požadovanou aplikační formu, jako tablety, dražé, kapsle, roztoky, inhalační prostředky a podobně.

Pro orální použití se hodí zvláště tablety, dražé a kapsle, které obsahují například 1 až 250 mg účinné látky a 50 mg až 2 g farmakologicky účinného nosiče, např. laktózy, amylózy, mastku, želatiny, hořečnaté soli kyseliny stearové a podobně, stejně jako obvyklé přísady.

Nové indanylové deriváty obecného vzorce I se mohou vyrábět podle o sobě známých způsobů. Vhodné způsoby výroby se provádějí například tak, že se oxiduje indanový derivát obecného vzorce I, kde A znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ a ostatní substituenty mají výše uvedený význam.

Oxidace metylenových skupin na odpovídající karbonylové skupiny podle vynálezu se může provádět např. působením manganistanu draselného v alkalickém, neutrálním nebo slabě kyselém vodném roztoku nebo pomocí roztoku kysličníku chromového v ledové kyselině octové při teplotě od -10 do 110°C .

Výchozí sloučeniny pro postup podle vynálezu jsou známé nebo se mohou vyrobit podle o sobě známých způsobů.

Podmínky, za kterých se tyto výchozí sloučeniny mohou syntetizovat, jsou popsány na příkladu vybraných zástupců v následujících příkladech provedení.

Dále uvedené příklady provedení slouží k objasnění způsobu podle vynálezu.

P ř í k l a d 1

a) 12,1 g 5-brom-6-nitroindanu, 0,75 g chloridu měďného, 17,3 g uhličitanu draselného a 18,4 g fenolu se vaří se 200 ml absolutního pyridinu 3 hodiny pod zpětným chladičem. Roztok se odpaří ve vakuu, k odparku přidá chloroform a nerozpustný podíl odsaje. Matečné louhy se třikrát vytřepou vždy s 1N hydroxidem sodným a 1N kyselinou chlorovodíkovou a odpaří ve vakuu. Po destilaci ve vakuu se získá 11,5 g 5-nitro-6-fenoxyindanu o teplotě varu 163 až 165 °C/4 Pa. Teplota tání je 41 °C (hexan).

b) Roztok 17,7 g 5-nitro-6-fenoxyindanu v 500 ml metanolu se hydrogenuje v přítomnosti 15 g Raneyova niklu 4 hodiny za tlaku 7,0 MPa. Potom se katalyzátor odfiltruje, roztok odpaří ve vakuu a rekrystaluje z vodného etanolu. Získá se 12,9 g 6-fenoxy-5-indanylaminu o teplotě tání 62 °C.

c) Do roztoku 7,8 g 6-fenoxy-5-indanylaminu v 50 ml absolutního pyridinu se přiká-pou za teploty 0 °C během 10 minut 4 ml metansulfonchloridu. Roztok se míchá 3 hodiny při 0 °C a 16 hodin za teploty místnosti a potom odpaří ve vakuu. Odparek se vyjme do chloroformu, třikrát vytřepe s 1N kyselinou chlorovodíkovou a odpaří ve vakuu. Potom se rekrystaluje z vodného etanolu a dostane se 9,5 g N-(6-fenoxy-5-indanyl)metansulfonamid o teplotě tání 130 °C.

P ř í k l a d 2

Vychází-li se z 5-brom-6-nitroindanu a 4-chlorfenolu a postupuje obdobně jako v příkladu 1, získá se

a) 5-(4-chlorfenoxy)-6-nitroindan o teplotě varu 165 až 168 °C/4 Pa a teplotě tání 67 °C (hexan),

b) 6-(4-chlorfenoxy)-5-indanylamín o teplotě tání 66 °C,

c) N-/6-(4-chlorfenoxy)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 57 °C.

P ř í k l a d 3

Vychází-li se z 5-brom-6-nitroindanu a p-kresolu a postupuje analogicky jako v příkladu 1, získá se

a) 5-nitro-6-(4-tolyloxy)indan o teplotě varu 168 až 173 °C/4 Pa a teplotě tání 58 °C (hexan),

b) 6-(4-tolyloxy)-5-indanylamín ve formě oleje,

c) N-/6-(4-tolyloxy)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 139 °C.

P ř í k l a d 4

Vychází-li se z 5-brom-6-nitroindanu a 4-fluorfenolu a postupuje se obdobně jako

v příkladu 1, získá se

- a) 5-(4-fluorfenoxy)-6-nitroindan o teplotě tání 63°C (hexan),
- b) 6-(4-fluorfenoxy)-5-indanylamín o teplotě tání 72°C ,
- c) N-/6-(4-fluorfenoxy)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 100°C .

P ř í k l a d 5

Vychází-li se z 5-brom-6-nitroindanu a 3-trifluormetylfenolu a postupuje analogicky jako v příkladu 1, získá se

- a) 5-nitro-5-(3-trifluormetylfenoxi)indan o teplotě varu 155 až $163^{\circ}\text{C}/4\text{ Pa}$ a teplotě tání 69°C (hexan),
- b) 6-(3-trifluormetylfenoxi)-5-indanylamín ve formě oleje,
- c) N-/6-(3-trifluormetylfenoxi)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 81°C .

P ř í k l a d 6

Vychází-li se z 5-brom-6-nitroindanu a 4-chlor-2-metylfenolu a postupuje obdobně jako v příkladu 1, získá se

- a) 5-(4-chlor-2-metylfenoxi)-6-nitroindan o teplotě varu 187 až $190^{\circ}\text{C}/4\text{ Pa}$ a teplotě tání 61°C (hexan),
- b) 6-(4-chlor-2-metylfenoxi)-5-indanylamín ve formě oleje,
- c) N-/6-(4-chlor-2-metylfenoxi)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 116°C .

P ř í k l a d 7

Vychází-li se z 5-brom-6-nitroindanu a 2-chlorfenolu a postupuje obdobně jako v příkladu 1, získá se

- a) 5-(2-chlorfenoxi)-6-nitroindan o teplotě varu 175 až $178^{\circ}\text{C}/4\text{ Pa}$,
- b) 6-(2-chlorfenoxi)-5-indanylamín ve formě oleje,
- c) N-/6-(2-chlorfenoxi)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 120°C .

P ř í k l a d 8

Vychází-li se z 5-brom-6-nitroindanu a 3-chlorfenolu a postupuje obdobně jako v příkladu 1, získá se

- a) 5-(3-chlorfenoxi)-6-nitroindan o teplotě varu 176 až $182^{\circ}\text{C}/4\text{ Pa}$,
- b) 6-(3-chlorfenoxi)-5-indanylamín ve formě oleje,
- c) N-/6-(3-chlorfenoxi)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 109 až 111°C .

P ř í k l a d 9

Vychází-li se z 5-brom-6-nitroindanu a 2-fluorfenolu a postupuje obdobně jako v příkladu 1, získá se,

- a) 5-(2-fluorfenoxy)-6-nitroindan o teplotě varu 155 až 165 °C/4 Pa a teplotě tání 47 °C,
- b) 6-(2-fluorfenoxy)-5-indanylamín ve formě oleje,
- c) N-/6-(2-fluorfenoxy)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 78 °C.

P ř í k l a d 10

Vychází-li se z 5-brom-6-nitroindanu a 2-chlor-4-fluorfenolu a postupuje analogicky jako v příkladu 1, získá se

- a) 5-(2-chlor-4-fluorfenoxy)-6-nitroindan ve formě oleje,
- b) 6-(2-chlor-4-fluorfenoxy)-5-indanylamín o teplotě tání 63 °C,
- c) N-/6-(2-chlor-4-fluorfenoxy)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 90 °C.

P ř í k l a d 11

Vychází-li se z 5-brom-6-nitroindanu a 3,4-dichlorfenolu a postupuje analogicky jako v příkladu 1, získá se

- a) 5-(3,4-dichlorfenoxy)-6-nitroindan, po vyčištění na sloupci silikagelu (systém tetrachlormetan : etylester kyseliny octové = 30 : 1) ve formě oleje,
- b) 6-(3,4-dichlorfenoxy)-5-indanylamín o teplotě tání 84 °C,
- c) N-/6-(3,4-dichlorfenoxy)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 135 °C.

P ř í k l a d 12

Vychází-li se z 5-brom-6-nitroindanu a 4-bromfenolu a postupuje obdobně jako v příkladu 1, získá se

- a) 5-(4-bromfenoxy)-6-nitroindan o teplotě varu 183 až 185 °C/4 Pa,
- b) 6-(4-bromfenoxy)-5-indanylamín o teplotě tání 66 °C,
- c) N-/6-(4-bromfenoxy)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 118 °C.

P ř í k l a d 13

Vychází-li se z 5-brom-6-nitroindanu a 2,4-dichlorfenolu a postupuje obdobně jako v příkladu 1, získá se

- a) 5-(2,4-dichlorfenoxy)-6-nitroindan, po vyčištění ve sloupci silikagelu (systém tetrachlormetan : etylester kyseliny octové = 30 : 1) ve formě oleje,
- b) 6-(2,4-dichlorfenoxy)-5-indanylamín ve formě oleje,

- c) N-/6-(2,4-dichlorfenoxy)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 90 °C.

P ř í k l a d 14

Vychází-li se z 5-brom-6-nitroindanu a o-kresolu a postupuje analogicky jako v příkladu 1, získá se

- a) 5-nitro-6-(2-tolyloxy)indan o teplotě varu 163 až 166 °C/7 Pa,
b) 6-(2-tolyloxy)-5-indanylamín ve formě oleje,
c) N-/6-(2-tolyloxy)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 92 °C.

P ř í k l a d 15

Vychází-li se z 5-brom-6-nitroindanu a 3-fluorfenolu a postupuje obdobně jako v příkladu 1, získá se

- a) 5-(3-fluorfenoxy)-6-nitroindan o teplotě varu 155 až 163 °C/4 Pa,
b) 6-(3-fluorfenoxy)-5-indanylamín o teplotě tání 49 °C,
c) N-/6-(3-fluorfenoxy)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 102 °C.

P ř í k l a d 16

a) 14,6 g 5-brom-6-nitroindanu, 1,2 g chloridu měďného, 12,4 ml thiofenolu a 8,4 g uhličitanu draselného se vaří ve 150 ml absolutního pyridinu 3 hodiny pod dusíkem při zpětném toku. Roztok se potom odpaří ve vakuu a odparek zpracuje, jak je popsáno v příkladu 11a. Rekrytalizací z etylesteru kyseliny octové se získá 8,1 g 5-fenylthio-6-nitroindanu o teplotě tání 112 °C.

b) Do roztoku 9 g 5-fenylthio-6-nitroindanu ve 160 ml etanolu a 6,6 ml hydrazinhydrátu se při teplotě varu vnese 5 g Raneyova niklu a vaří 1 1/4 hodiny při zpětném toku. Katalyzátor se potom odfiltruje, filtrát odpaří až ke krystalizaci a získá se 7,1 g 6-fenylthio-5-indanylamínu o teplotě tání 80 °C.

c) Získaný produkt se nechá zreagovat jak je popsáno v příkladu 11c, na N-(6-fenylthio-5-indanyl)metansulfonamid o teplotě tání 115,5 °C.

P ř í k l a d 17

Vychází-li se z 5-brom-6-nitroindanu a 4-terc.butylthiofenolu a postupuje obdobně jako v příkladu 16, získá se

- a) 5-(4-terc.butylfenylthio)-6-nitroindan o teplotě tání 94 °C,
b) 6-(4-terc.butylfenylthio)-5-indanylamín o teplotě tání 92 °C,
c) N-/6-(4-terc.butylfenylthio)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 116 °C.

P ř í k l a d 18

Vychází-li se z 5-brom-6-nitroindanu a 4-fluorthiofenolu a postupuje obdobně jako v příkladu 16, získá se

- a) 5-(4-fluorfenylthio)-6-nitroindan o teplotě tání 106 °C,
- b) 6-(4-fluorfenylthio)-5-indanylamin o teplotě tání 60 °C,
- c) N-/6-(4-fluorfenylthio)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 139 °C.

P ř í k l a d 19

a) 2,4 g 5-brom-6-nitroindanu, 2,25 g terc.butoxidu draselného a 2,9 g 4-chlorthio-fenolu se zahřívá ve 30 ml absolutního dimethylformamidu pod dusíkem 3 hodiny na teplotu 60 °C. Roztok se odpaří ve vakuu, přidá etylester kyseliny octové a třikrát protřepe s 2N hydroxidem sodným. Roztok se znova odpaří a odparek čistí na sloupci silikagelu (systém tetrachlormetan : etylester kyseliny octové = 25 : 1) a rekrystaluje z etanolu. Získá se 1,2 g 5-(4-chlorfenylthio)-6-nitroindanu o teplotě tání 118 °C.

b) Z této sloučeniny se obdobně jako v příkladu 16b získá 6-(4-chlorfenylthio)-5-indanylamin o teplotě tání 63 °C.

c) Z této sloučeniny se obdobně jako v příkladu 1c získá N-/6-(4-chlorfenylthio)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 109 °C.

P ř í k l a d 20

a) 4,8 g 5-brom-6-nitroindanu, 4,5 g terc.butoxidu draselného a 4,4 g 2-merkaptopyridinu se zahřívá v 50 ml absolutního dimethylformamidu pod dusíkem 3 hodiny na teplotu 80 °C. Roztok se odpaří ve vakuu, k odparku přidá etylester kyseliny octové a čtyřikrát protřepe vodou. Etylacetátová fáze se odpaří a odparek čistí na sloupci silikagelu (systém cyklohexan : etylester kyseliny octové = 4 : 1). Po rekrystalizaci z etanolu se získá 3,3 g 5-nitro-6-(2-pyridylthio)indanu o teplotě tání 74 °C.

b) Z této sloučeniny se obdobně jako v příkladu 16b získá 6-(2-pyridylthio)-5-indanylamin o teplotě tání 126 °C,

c) Z této sloučeniny se obdobně jako v příkladu 1c získá N-/6-(2-pyridylthio)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 141 °C.

P ř í k l a d 21

a) 7,2 g 5-brom-nitroindanu a 3,9 g 4-merkaptopyridinu se zahřívá ve 120 ml dimethylsulfoxidu s 3,6 g hydrogenuhličitanu sodného 7 hodin pod dusíkem na teplotu 50 °C. Roztok se odpaří a odparek rozpustí ve směsi chloroformu a vody a třikrát vytřepe s vodou. Opět se odpaří a čistí na sloupci silikagelu (systém cyklohexan : etylester kyseliny octové = 1 : 1). Po rekrystalizaci z etanolu se získají 2 g (5-(č-pyridylthio)-6-nitroindanu o teplotě tání 113 °C.

b) Z této sloučeniny se obdobně jako v příkladu 16b získá 6-(4-pyridylthio)-5-indanylamin o teplotě tání 140 °C.

c) Z této sloučeniny se obdobně jako v příkladu 1c získá N-/6-(4-pyridylthio)-5-indanyl/metansulfonamid o teplotě tání 156 °C.

P ř í k l a d 22

Vychází-li se z 5-brom-6-nitroindanu a 3-chlorpyridinu a postupuje obdobně jako v příkladu 1, získá se

- a) 6-(3-pyridyloxy)-5-nitroindan ve formě oleje,
- b) 6-(3-pyridyloxy)-5-indanylamín o teplotě tání 118 °C,
- c) N-/6-(3-pyridyloxy)-5-indanyl/metylsulfonamid o teplotě tání 126 °C.

P ř í k l a d 23

1,1 g 6-fenoxy-5-indanylamínu se rozpustí v 15 ml absolutního pyridínu a při teplotě 0 °C se během 10 minut přidá 1,6 ml anhydridu kyseliny trifluormetansulfonové v 5 ml absolutního benzenu. Vše se míchá 3 hodiny při 0 °C a 16 hodin při teplotě místnosti odpaří ve vakuu, odparek vyjme chloroformem a třikrát vytřepe 1N kyselinou chlorovodíkovou. Chloroformová fáze se potom odpaří ve vakuu, odparek čistí ve sloupci silikagelu (systém : chloroform) a rekrystaluje z hexanu. Získá se 0,74 g N-(6-fenoxy-5-indanyl)-trifluormetansulfonamidu o teplotě tání 90 °C.

P ř í k l a d 24

Vychází-li se z 6-fenylthio-5-indanylamínu a postupuje jako v příkladu 23, získá se N-(6-fenylthio-5-indanyl)trifluormetansulfonamid o teplotě tání 67 °C.

P ř í k l a d 25

Vychází-li se z 6-(4-fluorfenoxy)-5-indanylamínu a postupuje jako v příkladu 23, získá se N-/6-(4-fluorfenoxy)-5-indanyl/trifluormetansulfonamid o teplotě tání 123 °C.

P ř í k l a d 26

Vychází-li se z 4-chlorfenoxy-5-indanylamínu a postupuje jako v příkladu 23, získá se N-/6-(4-chlorfenoxy)-5-indanyl/trifluormetansulfonamid o teplotě tání 139 °C.

P ř í k l a d 27

Vychází-li se z 6-fenoxy-5-indanylamínu a postupuje jako v příkladu 23, získá se N-(6-fenoxy-5-indanyl)chlormetansulfonamid o teplotě tání 73 °C.

P ř í k l a d 28

Vychází-li se z 6-fenoxy-5-indanylamínu a postupuje jako v příkladu 23, získá se N-(6-fenoxy-5-indanyl)etansulfonamid o teplotě tání 89 °C.

P ř í k l a d 29

a) 11 g 5-nitro-6-fenoxyindanu a 17,3 g bis-dimethylamino-terc.butoxymetanu se zahřívá 60 minut na teplotu 155 °C a 60 minut udržuje při této teplotě, přičemž se oddestiluje terc.butanol. Roztok se potom odpaří ve vakuu, přidá se 50 ml etanolu a pevný podíl odsaje. Získá se 9,2 g 1-dimethylaminometylen-5-nitro-6-fenoxyindanu o teplotě tání 97 °C.

b) 6,2 g tohoto enaminu se rozpustí ve 100 ml chloroformu a ozonizuje při teplotě -35 °C. Po filtraci přes 30 g silikagelu pomocí chloroformu, odpaření a krystalizace z 30 ml etanolu se získá 3,8 g 5-nitro-6-fenoxy-1-indanonu o teplotě tání 105 °C.

c) 1,58 g tohoto nitroketonu se rozpustí ve 20 ml etanolu a 10 ml dioxanu. Roztok se smíchá s 0,74 g hydrazinhydrátu a po částech do něho vnese asi 1,5 g Raneyova niklu (suspendovaného v etanolu) při teplotě 35 °C. Po šedesátiminutovém varu při zpětném

toku se směs ochladí, filtruje a odpaří. Rekrystalizací z etanolu se dostane 1,22 g 5-amino-6-fenoxy-1-indanonu o teplotě tání 170 °C.

d) 1,2 g tohoto aminoketonu se odpaří ve vakuu v 12 ml pyridinu při teplotě 0 °C, k odparku se přidá ledová voda a odsaje. Sraženina se rozpustí ve zředěném roztoku hydroxidu sodného a zfiltrovaný roztok okyselí kyselinou chlorovodíkovou. Odsátím a rekrystalizací z etanolu se dostane 1,35 g 5-metylsulfonylamino-6-fenoxy-1-indanonu o teplotě tání 175 °C.

P ř í k l a d 30

Analogicky jako v příkladu 29 se získá, vychází-li se z 6-(4-chlorfenoxy)-5-nitro-indanu

- a) 6-(4-chlorfenoxy)-1-dimethylaminometylen-5-nitroindan o teplotě tání 117 °C,
- b) 6-(4-chlorfenoxy)-5-nitro-1-indanon o teplotě tání 131 °C,
- c) 5-amino-6-(4-chlorfenoxy)-1-indanon o teplotě tání 169 °C,
- d) 6-(4-chlorfenoxy)-5-metylsulfonylamino-1-indanon o teplotě tání 185 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby indanylových derivátů obecného vzorce I



kde

AR znamená fenylový zbytek,

X znamená atom kyslíku nebo atom síry,

V znamená atom vodíku, acylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce R_1SO_2- ,

R_1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována atomem fluoru nebo chloru a

A znamená seskupení vzorce $-COCH_2CH_2-$,

a jejich solí s fyziologicky nezávadnými bázemi nebo kyselinami, vyznačující se tím, že se oxiduje indanový derivát obecného vzorce I, kde A znamená skupinu $-CH_2CH_2CH_2-$ a ostatní substituenty mají výše uvedený význam.