



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 71306
UTLÄGGNINGSSKRIFT

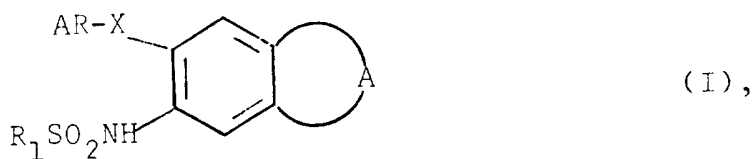
C (45) Patentti myönnetty
Patent maldolat 10 10 1986

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 C 143/74, 149/425,
C 07 D 213/62

(21) Patentihakemus — Patentansökning	792347
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	26.07.79
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	26.07.79
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	28.01.80
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	09.09.86
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	27.07.78
11.06.79 Saksan liittotasavalta-Föbundsre- publiken Tyskland(DE) P 2833202.7 P 2923937.0	

- (71) Schering Aktiengesellschaft, Berlin/Bergkamen, DE; Müllerstrasse 170-178, 1000 Berlin 65, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Eberhard Schröder, Berlin, Clemens Rufer, Berlin, Irmgard Böttcher, Berlin, Joachim-Friedrich Kapp, Berlin, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten indaanijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara indanderivat

Keksintö koskee menetelmää uusien indaanijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I

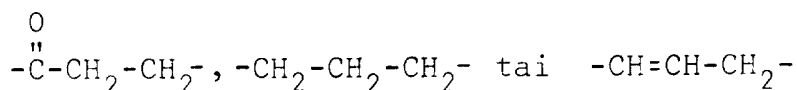


jossa

AR on mahdollisesti halogeeniatomilla, 1-4 hiiliatomia sisältävillä alkyyliryhmillä tai trifluorimetyyliryhmillä substituoitu fenyyli- tai pyridyyliryhmä,

X on happoatomi tai rikkiatomi,

R₁ on mahdollisesti fluoriatomeilla tai klooriatomeilla substituoitu, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, ja A on ryhmä



sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävien emästen tai happojen kanssa muodostamien suolojen valmistamiseksi.

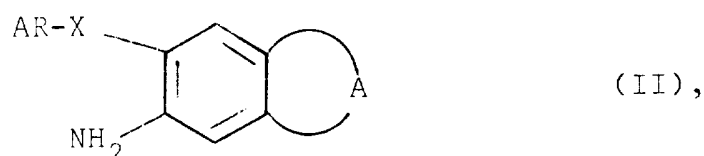
Yleisen kaavan I mukaisilla indaanijohdannaisilla on substituenttina AR keksinnön mukaisesti fenyyli-ryhmä tai pyridyyli-ryhmä, joka voi mahdollisesti olla substituoitu 1-3 halogeeniatomilla (edullisesti fluori-atomeilla, kloori-atomeilla tai bromi-atomeilla), 1-3:lla, 1-4 hiili-atomia sisältävällä alkyyliryhmällä (kuten esim. etyyli-ryhmällä, propyyli-ryhmällä, isopropyyli-ryhmällä tai erityisesti metyyli-ryhmällä) tai yhdellä - kolmella trifluorimetyyli-ryhmällä. Sopivia substituentteja AR ovat esimerkiksi 2-, 3- tai 4-fluorifenyyli-ryhmä, 2-, 3- tai 4-kloorifenyyli-ryhmä, 2-, 3- tai 4-bromifenyyli-ryhmä, 2,3-, 2,4-, 2,6-, 3,4- tai 3,5-difluorifenyyli-ryhmä, 2,3-, 2,4-, 2,6-, 3,4- tai 3,5-dikloorifenyyli-ryhmä, 2-, 3- tai 4-metyylifenyyli-ryhmä, 2-, 3- tai 4-isopropyyli-ryhmä, 2,3-, 2,4-, 2,6-, 3,4- tai 3,5-dimetyylifenyyli-ryhmä, 2-kloori-4-fluori-fenyyli-ryhmä, 2-, 3- tai 4-trifluorimetyyli-ryhmä, 2-kloori-3-metyyli-ryhmä, 3-kloori-2-metyyli-ryhmä, 2-kloori-4-metyyli-ryhmä, 4-kloori-2-metyyli-ryhmä, 2-kloori-6-metyyli-ryhmä, 2,3-dikloori-4-metyyli-ryhmä, 4-kloori-2-fluorifenyyli-ryhmä, 2,4,6-trikloorifenyyli-ryhmä, 2-fluori-3-trifluorimetyyli-ryhmä, 2-fluori-4-trifluorimetyyli-ryhmä, 3-fluori-2-trifluorimetyyli-ryhmä, 4-fluori-2-trimetyyli-ryhmä, 2-fluori-6-trifluorimetyyli-ryhmä, 2-pyridyyli-ryhmä, 3-pyridyyli-ryhmä, 4-pyridyyli-ryhmä, 5-kloori-2-pyridyyli-ryhmä, 4-kloori-3-pyridyyli-ryhmä tai 6-fluori-3-pyridyyli-ryhmä.

Yleisen kaavan I mukaisten indaanijohdannaisten substituenttina R_1 tarkoitetaan esimerkiksi metyyli-tähdettä, etyyli-tähdettä, propyyli-tähdettä, isopropyyli-tähdettä, butyyli-tähdettä, kloorimetyyli-tähdettä, fluorimetyyli-tähdettä tai trifluorimetyyli-tähdettä.

Keksinnön mukaisesti voi yleisen kaavan I mukaisten indaanijohdannaisten ryhmä $\begin{smallmatrix} O \\ | \\ -C- \end{smallmatrix}$ olla meta- tai para-asemassa fenyyli-ryhmän substituenttiin AR-X nähden.

Yleisen kaavan I mukaisia uusia indaanijohdannaisia valmistetaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti siten, että

a) yhdiste, jolla on yleinen kaava II,



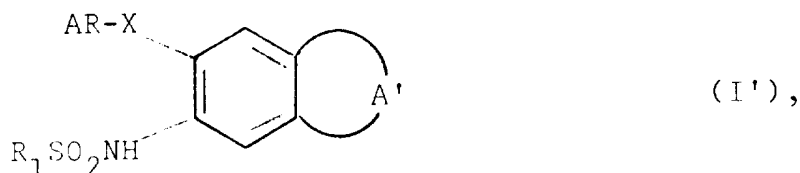
jossa AR, X ja A merkitsevät samaa kuin edellä, kondensoidaan sulfonihappojohdannaisen kanssa, jolla on yleinen kaava III,



jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä ja W on halogeeniatomi tai ryhmä $R_1SO_2O^-$, tai

b) yleisen kaavan I mukaisten indaanijohdannaisten, joissa A on $-COCH_2CH_2-$, valmistamiseksi, hapetetaan yleisen kaavan I mukainen indaanijohdannainen, jossa A on $-CH_2CH_2CH_2-$, tai

c) yleisen kaavan I mukaisen indaanijohdannaisen, jossa A on $-CH=CH-CH_2-$, valmistamiseksi, dehydratoidaan indaanijohdannainen, jolla on yleinen kaava I'



jossa AR, X ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä ja A' on ryhmä $\begin{smallmatrix} OH \\ | \\ -CH-CH_2CH_2- \end{smallmatrix}$, ja haluttaessa muutetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste suolakseen fysiologisesti hyväksyttävän emäksen tai hapon kanssa.

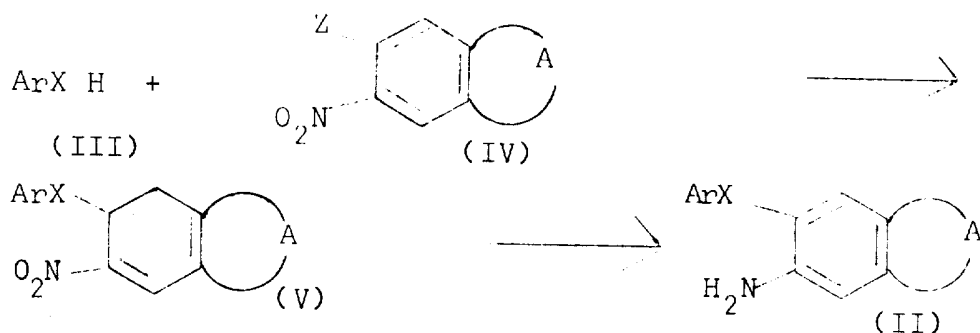
Yleisen kaavan II mukaisten yhdisteiden kondensaatio yleisen kaavan III mukaisten sulfonihappokloridien tai anhydridien kanssa menetelmävaihtoehdon a) mukaisesti tapahtuu tunnetuissa olosuhteissa, esim. siten, että sulfonihappokloridien annetaan reagoida emäksisten katalysaattorien kuten natriumkarbonaatin, natriumhydroksidin, kaliumbikarbonaatin, kalumkarbonaatin, pyridiinin, lutidiinin tai collidiinin läsnäollessa yleisen kaavan II mukaisten yhdisteiden kanssa.

Metyleeniryhmien hapetus vastaaviksi karbonyyliryhmiksi menetelmävaihtoehdon b) mukaisesti voidaan suorittaa esim. kaliumpermanganaatilla alkalisisessa, neutraalissa tai heikosti happamassa vesipitoisessa liuoksessa tai liuoksen avulla, joka koostuu kromi(IV)-oksidista jäädetikassa lämpötilan ollessa $-10^{\circ}\text{C} - 110^{\circ}\text{C}$.

Menetelmävaihtoehto c) suoritetaan sellaisissa olosuhteissa, joita käytetään tavallisesti dehydratoinnissa. Sopivia menetelmiä ovat esimerkiksi yhdisteiden reaktio happojen kanssa (p-tolueenisulfonihappo, rikkihappo, polyfosforihappo jne.) tai vettä poistavien aineiden kanssa (silikageeli, fosforipentoksidi jne.) inerteissä liuottimissa (alemmissa ketoneissa kuten asetonissa, eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa tai aromaattisissa hiilivedyissä kuten bentseenissä, tolueenissa tai ksylolissa).

Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettävät lähtöyhdisteet ovat tunnettuja ja niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla.

Niinpä voidaan esimerkiksi yleisen kaavan II mukaisia yhdisteitä valmistaa kondensoimalla yleisen kaavan IV mukaiset yhdisteet yleisen kaavan III mukaisten yhdisteiden kanssa ja lopuksi pelkistämällä saadut nitroyhdisteet, joilla on yleinen kaava V,



jossa ArX ja A merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa ja Z on kloori-, bromi- tai jodi-atomi.

Yleisen kaavan I mukaiset indaanijohdannaiset ovat herbisidejä ja farmakologisesti vaikuttavia aineita, joilla on esimerkiksi kipua poistava, kuumetta alentava, verihiiutaleiden kasautumista estävä, virtsan erityystä edis-

tävä ja erityisesti tulehdusta poistava vaikutus. Näiden yhdisteiden erityinen etu perustuu siihen, että niillä on suuri dissoziaatio terapeuttisen vaikutuksen ja ei-halutun sivuvaikutuksen (erityisesti haavaumia synnyttävän vaikutuksen) välillä. Sen lisäksi on huomioitava, että nämä aineet tuskin estävät prostaglandiinin synteesiä.

Keksinnön mukaisten aineiden tulehdusta poistava vaikutus voidaan saada selville tunnetun apuaine-niveltulehdustestin avulla, joka suoritetaan seuraavasti:

Testiin käytetään Lewis-kantaa (LEW) olevia naaras- ja uros-rottia, joiden painoraja on 110 - 190 g. Eläimet saavat juomavettä ja altromiini-painorehua vapaasti (ad libitum).

Jokaista annosryhmää kohden käytetään 10 rottia.

Ärsykeaineena käytetään *Mycobacterium butyricum*'ia (Firma Difko, Detroit). Oikeaan takakäpälään jalkapohjan alle ruiskutetaan suspensio, jossa on 0,5 mg *Mycobacterium butyricum*'ia 0,1 ml:ssa ohuen nestemäistä parafiinia (DAB 7).

Testiaineita annetaan yhdennestätoista koepäivästä alkaen päivittäin 4 päivän ajan suun kautta. Aineet annetaan kirkkaana vesipitoisena liuoksena tai kidesuspensionä lisäten Myri 53:a (85 mg %) isotonisessa natriumkloridi-liuoksessa.

Kokeen suoritus:

Rotat jaetaan ruumiinpainonsa perusteella mahdollisimman tasaisesti eri ryhmiin. Sen jälkeen kun on suoritettu oikean takakäpälän plethysmograafinen tilavuusmittaus ruiskutetaan siihen jalkapohjan alle 0,1 ml apuainetta (adjuvantia). Oikeat takakäpälet mitataan neljännestätoista koepäivästä alkaen kokeen päättymiseen saakka. Kokeen kesto aika on 3 viikkoa.

Määritetään takakäpälien parantuminen, mikä saavutetaan käyttämällä edellä ilmoitettua annosta.

Tavallinen komplikaatio terapiassa, joka suoritetaan ei-steroidaalisilla tulehduksenestäjillä, on mahahaavumien esiintyminen. Tämä sivuvaikutus voidaan osoittaa eläinkokeessa, jolloin saadaan selville-käytettäessä edellä ilmoitettua annosta, havaittujen vaurioiden lukumäärä ja niiden kokonaispinta. Maha-haava-testi suoritetaan seuraavasti.

Testiin käytetään Wistar-kantaa (SPF) olevia uros-rottia. eläinten paino on 130 ± 10 g. 16 tuntia ennen kokeen alkua lopetetaan eläinten ravinnon saanti; vettä ne saavat kuitenkin vapaasti.

Kutakin annosta kohden käytetään 5 eläintä. Aineet annetaan kerran suun kautta, natriumkloridiin liuotettuna tai kidesuspensionä lisäten 85 mg % Myri 53'a.

3 tunnin kuluttua aineen annosta ruiskutetaan intravenöösisti 1 ml 3 %:sta liuosta, jossa on difenyylipuhtaansininen väriainetta, ja tapetaan eläin. Mahalaukku leikataan pois ja tutkitaan mikroskooppisesti epiteelivaurioiden ja haavaumien lukumäärä ja kokonaispinta; ne näkyvät väriaineen lisäyksen johdosta.

Seuraava taulukko osoittaa näissä testeissä saavutetut keksinnön mukaisten yhdisteiden tulokset edeltäkäsintunnettuun indometasiiniin verrattuna (aine 1.) Näistä tuloksista käy ilmi keksinnön mukaisten yhdisteiden paremmuus - erityisesti mitä tulee niiden parempaan dissosiaatioon anti-inflammatorisen (tulehdusta estävän) ja ulcerogeenisen (haavaumia synnyttävän) vaikutuksen välillä.

71306

Nr.	Aine	Ainetta mg/kg ruumiin- painoa kohden	Apuaaine-nivel- tulehdus-testi		Ainetta eläi- men ruumiin painoa kohden	Mahahaava-testi	
			Oikea kypäällä	Vasen kypäällä		Vauriot Luku- määrä Kokonaispinta	
1	Indometasiini	4x4 mg	50	70	8 mg	9,6	6,3
2	N-(6-fenoksi-5-indanyyli)-metaanisulfonamidi	4x30 mg	54	74	200 mg	0,4	0,2
3	N-(6-fenoksi-5-indanyyli)-tri-fluorimetaani-sulfonamidi	4x30 mg	47	81	200 mg	0,4	0,2
4	N-(6-(4-fluorifenoksi)-5-indanyyli)-metaanisulfonamidi	4x39 mg	52	76	200 mg	0,2	0,1
5	N-(6-(4-kloorifenoksi)-5-indanyyli)-metaanisulfonamidi	4x30 mg	61	86	200 mg	1,4	0,7
6	N-(6-(4-kloori-2-metyyli-fenoksi)-5-indanyyli)-metaanisulfonamidi	4x30 mg	48	57	200 mg	0,2	0,1

Nr.	Aine	Ainetta mg/kg ruumiin- painoa kohden	Apuaaine-nivel- tulehdus-testi parantumis-% Oikea Vasen käpälä käpälä	Mahahaava-testi Ainetta eläi- men ruumiin painoa kohden	Vauriot Luku- Kokonaispinta määrä
7	N-(6-(2-kloori- fenoksi)-5-inda- nyyli)-metaani- sulfonamidi	4x30 mg	51 72	200 mg	0,2 0,1
8	N-(6-fenyylitio- 5-indanyyli)-me- taanisulfonamidi	4x30 mg	46 75	200 mg	2,0 1,0
9	N-(6-(2-pyridyy- litio)-5-indanyy- li)-metaani- sulfonamidi	4 x 30 mg	54 71	200 mg	0,4 0,2
10	5-metyylisulfo- nyyliamino-6- fenoksi-1-indano- ni	4 x 30 mg	55 69	200 mg	0,2 0,1
11	N-(5-fenoksi-6- indanyyli)-metaani- sulfonamidi	4 x 30 mg	43 80	200 mg	0,3 0,1

Uudet yhdisteet soveltuvat kombinaationa galeenisessa farmasiassa tavanomaisten kantaja-aineiden kanssa esimerkiksi akuutin ja kroonisen moniniveltulehduksen, hermostollisen ihotaudin, keuhkoastman, heinänuhan mm. hoitoon.

Lääkeainespesialiteettien valmistus tapahtuu tavanomaisella tavalla siten, että vaikuttavat aineet muutetaan sopivien lisäaineiden, kantaja-aineiden ja makua parantavien aineiden kanssa halutuiksi antomuodoiksi kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, kapseleiksi, liuoksiksi, inhalaatioaineiksi jne.

Oraaliseen käyttöön soveltuvat erityisesti tabletit, lääkerakeet ja kapselit, jotka sisältävät esimerkiksi 1-250 mg vaikuttavaa ainetta ja 50 mg - 2 g farmakologisesti tehotonta kantaja-ainetta, kuten esim. laktoosia, amyloosia, talkkia, gelatiinia, magnesiumstearaattia ja vastaavaa, sekä tavanomaisia lisäaineita.

Seuraavat suoritusesimerkit selventävät keksinnön mukaista menetelmää ja siinä käytettävien lähtöaineiden valmistusta.

Esimerkki 1

a) 12,1 g 5-bromi-6-nitroindaania, 0,75 g kupari(I)-kloridia, 17,3 g kaliumkarbonaattia ja 18,4 g fenolia 200 ml:ssa absoluuttista pyridiiniä keitetään 3 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Tiivistetään vakuumissa, jäännökseen lisätään kloroformia ja imusuodatetaan liukenemattomat aineet. Emäliuosta ravistellaan kulloinkin 3 x 1 natronlipeän ja 1 n suolahapon kanssa ja tiivistetään vakuumissa. Vakuumissa tislauksen jälkeen saadaan 11,5 g 5-nitro-6-fenoksi-indaania, jonka $Kp_{0,03} = 163-165^{\circ}$. Sulamispiste: 41° (heksaani).

b) Liuosta, jossa on 17,7 g 5-nitro-6-fenoksi-indaania 500 ml:ssa metanolia hydrataan 15 g:n kanssa Raney-nikkeliä läsnäollessa 4 tunnin ajan 70 at. paineessa. Suodatetaan katalysaattorista, tiivistetään vakuumissa ja kiteytetään uudelleen vesipitoisesta etanolista. Saadaan 12,9 g 6-fenoksi-5-indanyyliaminiä, jonka sp. on 62°C .

c) Liuokseen, jossa on 7,8 g 6-fenoksi-5-indanyyliamiinia 50 ml:ssa absoluuttista pyridiiniä tiputetaan 0°C:ssa 10 min. sisällä 4 ml metaanisulfonikloridia. Sekoitetaan 3 tunnin ajan 0°C:ssa ja 16 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja tiivistetään vakuuissa. Jäännös liuotetaan kloroformiin, ravistellaan 3 x 1 n suolahapon kanssa ja tiivistetään vakuuissa. Sitten kiteytetään uudelleen vesipitoisesta etanolista ja saadaan 9,5 g N-(6-fenoksi-5-indanyyli)-metaanisulfonamidia, jonka sp. on 130°C.

Esimerkki 2

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. saadaan lähtien 5-bromi-6-nitroindaanista ja 4-kloorifenolista:

- a) 5-(4-kloorifenoksi)-6-nitroindaani, jonka kiehumispiste $Kp_{0,03} = 165-168^{\circ}\text{C}$ ja jonka sulamispiste on 67°C (heksaani),
- b) 6-(4-kloorifenoksi)-5-indanyyliamiini, jonka sp. on 66°C ,
- c) N-[6-(4-kloorifenoksi)-5-indanyyli]-metaanisulfonamidi, jonka sp. on 57°C .

Esimerkki 3

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. saadaan lähtien 5-bromi-6-nitroindaanista ja p-kresolista:

- a) 5-nitro-6-(4-tolyylioksi)-indaani, jonka kiehumispiste $Kp_{0,03} = 168-173^{\circ}$ ja jonka sp. on 58°C (heksaanista).
- b) 6-(4-tolyylioksi)-5-indanyyliamiini öljynä.
- c) N-[6-(4-tolyylioksi)-5-indanyyli]-metaanisulfonamidi, jonka sp. on 139°C .

Esimerkki 4

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. saadaan lähtien 5-bromi-6-nitroindaanista ja 4-fluorifenolista:

- a) 5-(4-fluorifenoksi)-6-nitroindaani, jonka kiehumispiste $Kp_{0,03} =$ ja jonka sp. on 63°C (heksaani),
- b) 6-(4-fluorifenoksi)-5-indanyyliamiini, jonka sp. on 72°C ,
- c) N-[6-(4-fluorifenoksi)-5-indanyyli]-metaanisulfonamidi, jonka sp. = 100°C .

Esimerkki 5

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. saadaan lähtien 5-bromi-6-nitroindaanista ja 3-trifluorimettylifenolista:

- a) 5-nitro-5-(3-trifluorimetyyli-fenoksi)-indaani, jonka kiehumispiste $Kp_{0,03} = 155-163^{\circ}\text{C}$ ja jonka sp. on 69°C (heksaani),
b) 6-(3-trifluorimetyyli-fenoksi)-5-indanyyliamiini öljynä,
c) N- $\langle 6-(3\text{-trifluorimetyyllifenoksi})\text{-}5\text{-indanyyli} \rangle$ -metaanisulfonamidi, jonka sp. on 81°C .

Esimerkki 6

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. saadaan lähtien 5-bromi-6-nitro-indaanista ja 4-kloori-2-metyyllifenolista:

- a) 5-(4-kloori-2-metyyllifenoksi)-6-nitroindaani, jonka kiehumispiste $Kp_{0,03}$ on $187 - 190^{\circ}\text{C}$ ja jonka sp. on 61°C (heksaani),
b) 6-(4-kloori-2-metyyllifenoksi)-5-indanyyliamiini öljynä,
c) N- $\langle 6-(4\text{-kloori-}2\text{-metyyli-fenoksi})\text{-}5\text{-indanyyli} \rangle$ -metaanisulfonamidi, jonka sp. on 116°C .

Esimerkki 7

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. saadaan lähtien 5-bromi-6-nitroindaanista ja 2-kloorifenolista:

- a) 5-(2-kloorifenoksi)-6-nitroindaani, jonka kiehumispiste $Kp_{0,03} = 175-178^{\circ}\text{C}$,
b) 6-(2-kloorifenoksi)-5-indanyyliamiini öljynä,
c) N- $\langle 6-(2\text{-kloorifenoksi})\text{-}5\text{-indanyyli} \rangle$ -metaanisulfonamidi, jonka sp. on 120°C .

Esimerkki 8

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. saadaan lähtien 5-bromi-6-nitroindaanista ja 3-kloorifenolista:

- a) 5-(3-kloorifenoksi)-6-nitroindaani, jonka kiehumispiste $Kp_{0,03} = 176-182^{\circ}\text{C}$,
b) 6-(3-kloorifenoksi)-5-indanyyliamiini öljynä,
c) N- $\langle 6-(3\text{-kloorifenoksi})\text{-}5\text{-indanyyli} \rangle$ -metaanisulfonamidi, jonka sp. on $109-111^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 9

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. saadaan lähtien 5-bromi-6-nitroindaanista ja 2-fluorifenolista:

- a) 5-(2-fluorifenoksi)-6-nitroindaani, jonka kiehumispiste $Kp_{0,03} = 155-165^{\circ}\text{C}$ ja jonka sp. on 47°C ,

- b) 6-(2-fluorifenoksi)-5-indanyyliamiini öljynä,
- c) N- $\langle$ 6-(2-fluorifenoksi)-5-indanyyli $\rangle$ -metaanisulfonamidi, jonka sp. on 78°C.

Esimerkki 10

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. saadaan lähtien 5-bromi-6-nitroindaanista ja 2-kloori-4-fluorifenolista:

- a) 5-(2-kloori-4-fluorifenoksi)-6-nitroindaani öljynä,
- b) 6-(2-kloori-4-fluorifenoksi)-5-indanyyliamiini, jonka sp. on 63°C,
- c) N- $\langle$ 6-(2-kloori-4-fluorifenoksi)-5-indanyyli $\rangle$ -metaanisulfonamidi, jonka sp. on 90°C.

Esimerkki 11

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. saadaan lähtien 5-bromi-6-nitroindaanista ja 3,4-dikloorifenolista:

- a) 5-(3,4-dikloorifenoksi)-6-nitroindaani silikageeli-pylväspuhdistuksen jälkeen (systeemi: tetrakloorimetaani/etikka-happoetyyliesteri 30/1) öljynä,
- b) 6-(3,4-dikloorifenoksi)-5-indanyyliamiini, jonka sp. = 84°C,
- c) N- $\langle$ 6-(3,4-dikloorifenoksi)-5-indanyyli $\rangle$ -metaanisulfonamidi, jonka sp. on 135°C.

Esimerkki 12

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. saadaan lähtien 5-bromi-6-nitroindaanista ja 4-bromifenolista:

- a) 5-(4-bromifenoksi)-6-nitroindaani, jonka kiehumispiste $Kp_{0,03}$ = 183-185°C,
- b) 6-(4-bromifenoksi)-5-indanyyliamiini, jonka sp. on 66°C,
- c) N- $\langle$ 6-(4-bromifenoksi)-5-indanyyli $\rangle$ -metaanisulfonamidi, jonka sp. = 118°C.

Esimerkki 13

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. saadaan lähtien 5-bromi-6-nitroindaanista ja 2,4-dikloorifenolista:

- a) 5-(2,4-dikloorifenoksi)-6-nitroindaani, puhdistus silikageeli-pylväällä (systeemi: tetrakloorimetaani/etikkaetyyliesteri, 30/1) öljynä,
- b) 6-(2,4-dikloorifenoksi)-5-indanyyliamiini öljynä,
- c) N- $\langle$ 6-(2,4-dikloorifenoksi)-5-indanyyli $\rangle$ -metaanisulfonamidi, jonka sp. on 90°C.

Esimerkki 14

Vastaavasti kuten esimerkissä 1 saadaan lähtien 5-bromi-6-nitroindaanista ja o-kresolista:

- a) 5-nitro-6-(2-tolyylioksi)indaani, jonka kiehumispiste $Kp_{0,05} = 163-166^{\circ}\text{C}$,
- b) 6-(2-tolyylioksi)-5-indanyyliamiini öljynä,
- c) N-(6-(2-tolyylioksi)-5-indanyyli)-metaanisulfonamidi, jonka sp. on 92°C .

Esimerkki 15

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. saadaan lähtien 5-bromi-6-nitroindaanista ja 3-fluorifenolista:

- a) 5-(3-fluorifenoksi)-6-nitroindaani, jonka kiehumispiste $Kp_{0,03} = 155-163^{\circ}\text{C}$,
- b) 6-(3-fluorifenoksi)-5-indanyyliamiini, jonka sp. on 49°C ,
- c) N-(6-(3-fluorifenoksi)-5-indanyyli)-metaanisulfonamidi, jonka sp. = 102°C .

Esimerkki 16

a) 14,6 g 5-bromi-6-nitroindaania, 1,2 g kupari(I)-kloridia, 12,4 ml tiofenolia ja 8,4 g kaliumkarbonaattia 150 ml:ssa absoluuttista pyridiiniä keitetään 3 tunnin ajan typpiatmosfäärissä paluujäähdyttäen. Tiivistetään vakuumissa ja seosta käsitellään edelleen kuten esimerkissä 11a. kuvattiin. Kiteytetään uudelleen etikkahappoetyyliesteristä, ja saadaan 8,1 g 5-fenyylitio-6-nitroindaania, jonka sp. on 112°C .

b) Liuokseen, jossa on 9 g 5-fenyylitio-6-nitroindaania 160 ml:ssa etanolia ja 6,6 ml hydratsiinihydraattia lisätään kiehumislämpötilassa 5 g Raney-nikkeliä ja keitetään paluujäähdyttäen 1 1/4 tunnin ajan. Suodatetaan katalysaattorista, tiivistetään, kunnes kiteytyminen alkaa ja saadaan 7,1 g 6-fenyylitio-5-indanyyliamiinia, jonka sp. on 80°C .

c) Saadun tuotteen annetaan reagoida, kuten esimerkissä 11c. kuvattiin, N-(6-fenyylitio-5-indanyyli)-metaanisulfonamidiksi, jonka sp. on $115,5^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 17

Vastaavasti kuten esimerkissä 16. saadaan lähtien 5-bromi-6-nitroindaanista ja 4-tert.-butyylibentseenitiolista:

- a) 5-(4-tert.-butyylifenyylitio)-6-nitroindaani, jonka sp. = 94°C ,

b) 6-(4-tert.-butyylifenyylitio)-5-indanyyliamiini, jonka sp. on 92°C,

c) N- $\langle$ 6-(4-tert.-butyylifenyylitio)-5-indanyyli $\rangle$ -metaanisulfonamidi, jonka sp. on 116°C.

Esimerkki 18

Vastaavasti kuten esimerkissä 16. saadaan lähtien 5-bromi-6-nitroindaanista ja 4-fluori-bentseenitiolista:

a) 5-(4-fluorifenyylitio)-6-nitroindaani, jonka sp. on 106°C,

b) 6-(4-fluorifenyylitio)-5-indanyyliamiini, jonka sp. on 60°C,

c) N- $\langle$ 6-(4-fluorifenyylitio)-5-indanyyli $\rangle$ -metaanisulfonamidi, jonka sp. on 139°C.

Esimerkki 19

a) 2,4 g 5-bromi-6-nitroindaania, 2,25 g kalium-tert.-butylaattia ja 2,9 g 4-klooribentseenitiolia lämmitetään 30 ml:ssa absoluuttista dimetyyliformamidia typpiatmosfäärissä 3 tunnin ajan 60°C:ssa. Tiivistetään vakuumissa, lisätään etikkahappoetyyliesteriä ja ravistellaan kolme kertaa 2 n natronlipeän kanssa. Tiivistetään uudelleen ja jäännös puhdistetaan silikageeli-pylväällä (systeemi: tetrakloorimetaani/etikkahappoetyyliesteri 25/1) ja kiteytetään etanolista uudelleen. Saatiin 1,2 g 5-(4-kloorifenyylitio)-6-nitroindaania, jonka sp. on 118°C.

b) Vastaavasti kuten esimerkissä 16b. saadaan:

6-(4-kloorifenyylitio)-5-indanyyliamiini, jonka sp. on 63°C.

c) Vastaavasti kuten esimerkissä 1c saadaan:

N- $\langle$ 6-(4-kloorifenyylitio)-5-indanyyli $\rangle$ -metaanisulfonamidi, jonka sp. on 109°C.

Esimerkki 20

a) 4,8 g 5-bromi-6-nitroindaania, 4,5 g kalium-tert.-butylaattia, 4,4 g 2-pyridiiniitiolia 50 ml:ssa absoluuttista dimetyyliformamidia lämmitetään 3 tunnin ajan typpiatmosfäärissä 80°C:ssa. Tiivistetään vakuumissa, jäännökseen lisätään etikkahappoetyyliesteriä ja ravistellaan neljä kertaa veden kanssa. Etikkahappoetyyliesteri-faasi tiivistetään ja jäännös puhdistetaan silikageeli-pylväällä (systeemi: sykloheksaani/etikkahappo-

etyyliesteri 4/1). Etanolista kiteyttämisen jälkeen saadaan 3,3 g 5-nitro-6-(2-pyridiyyilitio)-indaania, jonka sp. on 74°C .

b) Vastaavasti kuten esimerkissä 16b. saadaan:

6-(2-pyridiyyilitio)-5-indanyyliamiini, jonka sp. on 126°C .

c) Vastaavasti kuten esimerkissä 1c. saadaan:

N-(6-(2-pyridiyyilitio)-5-indanyyli)-metaanisulfonamidi, jonka sp. on 141°C .

Esimerkki 21

a) 7,2 g 5-bromi-6-nitroindaania ja 3,9 g 4-pyridiini-tiolia lämmitetään 120 ml:ssa dimetyylisulfoksidia 3,6 g:n natriumvetykarbonaattia kanssa 7 tunnin ajan typpiatmosfäärissä 50°C :ssa. Tiivistetään, jäännös liuotetaan kloroformi/veteen ja ravistellaan kolme kertaa veden kanssa. Tiivistetään ja puhdistetaan silikageeli-pylväällä (systeemi: sykloheksaani/etikka-esteri 1/1). Etanolista kiteyttämisen jälkeen saadaan 2 g 5-(4-pyridiyyilitio)-6-nitroindaania, jonka sp. on 113°C .

b) Vastaavasti kuten esimerkissä 16b. saadaan:

6-(4-pyridiyyilitio)-5-indanyyliamiini, jonka sp. on 140°C ,

c) Vastaavasti kuten esimerkissä 1c. saadaan:

N-(6-(4-pyridiyyilitio)-5-indanyyli)-metaanisulfonamidi, jonka sp. on 156°C .

Esimerkki 22

Vastaavasti kuten esimerkissä 1. saadaan lähtien 5-bromi-6-nitroindaanista ja 3 klooripyridiinistä:

a) 6-(3-pyridiyylioksi)-5-nitroindaanin öljynä,

b) 6-(3-pyridiyylioksi)-5-indanyyliamiini, jonka sp. on 118°C ,

c) N-(6-(3-pyridiyylioksi)-5-indanyyli)-metyyliisulfonamidi, jonka sp. on 126°C .

Esimerkki 23

1,1 g 6-fenoksi-5-indanyyliamiinia liuotetaan 15 ml:aan absoluuttista pyridiiniä ja 0°C :ssa lisätään 10 min. sisälä 1,6 ml trifluorimetaanisulfonihappoanhydridiä 5 ml:ssa absoluuttista bentseeniä. Sekoitetaan 3 tunnin ajan 0°C :ssa ja 16 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, tiivistetään vakuumissa, jäännös liuotetaan kloroformiin ja ravistellaan 3 x 1 n suolahapon kanssa. Sitten kloroformi-faasi tiivistetään vakuumissa, jäännös

puhdistetaan silikageeli-pylväällä (systeemi: kloroformi) ja kiteytetään uudelleen heksaanista. Saadaan 0,74 g N-(6-fenoksi-5-indanyyli)-trifluorimetaanisulfonamidia, jonka sp. on 90°C.

Esimerkki 24

Vastaavasti kuten esimerkissä 23. saadaan 6-fenyylitio-5-indanyyliamiinista:

N-(6-fenyylitio-5-indanyyli)-trifluorimetaanisulfonamidi, sp. 67°C.

Esimerkki 25

Vastaavasti kuten esimerkissä 23. saadaan 6-(4-fluorifenoksi)-5-indanyyliamiinista:

N-(6-(4-fluorifenoksi)-5-indanyyli)-trifluorimetaanisulfonamidi, jonka sp. on 123°C.

Esimerkki 26

Vastaavasti kuten esimerkissä 23. saadaan 4-kloorifenoksi-5-indanyyliamiinista:

N-(6-(4-kloorifenoksi)-5-indanyyli)-trifluorimetaanisulfonamidi, jonka sp. on 139°C.

Esimerkki 27

Vastaavasti kuten esimerkissä 23. Saadaan 6-fenoksi-5-indanyyliamiinista kloorimetaanisulfonihappoanhydridin kanssa:

N-(6-fenoksi-5-indanyyli)-kloorimetaanisulfonamidi, jonka sp. on 73°C.

Esimerkki 28

Vastaavasti kuten esimerkissä 23. saadaan 6-fenoksi-5-indanyyliamiinista etaanisulfonihappoanhydridin kanssa:

N-(6-fenoksi-5-indanyyli)-etaanisulfonamidi, jonka sp. on 89°C.

Esimerkki 29

a) 11 g 5-nitro-6-fenoksi-indaania ja 17,3 g bis-dimetyyliamino-tert.-butoksimetaania lämmitetään 60 min. ajan 155°C:een ja pidetään 60 min. ajan tässä lämpötilassa, jolloin tert.-butanoli tislautuu. Tämän jälkeen tiivistetään vakuuissa, lisätään 50 ml etanolia ja imusuodatetaan. Saadaan 9,2 g 1-dimetyyliamino-metyleen-5-nitro-6-fenoksi-indaania, jonka sp. on 97°C.

b) 6,2 g tätä enamiinia liuotetaan 100 ml:aan kloroformia ja otsonoidaan -35°C :ssa. Sen jälkeen kun on suodatettu 30 g:lla silikageeliä käyttäen kloroformia, tiivistetty ja kiteytetty 30 ml:sta etanolia saadaan 3,8 g 5-nitro-6-fenoksi-1-indanonia, jonka sp. on 105°C .

c) 1,58 g tätä nitroketonia liuotetaan 20 ml:aan etanolia ja 10 ml:aan dioksaania. Liuokseen lisätään 0,74 g hydratsiinihydraattia, ja 35°C :ssa lisätään vielä annoksittain noin 1,5 g Raney-nikkeliä (etanoliin lietetynä), 60 min. kuluttua jäähdytetään paluujäähdyttämällä, suodatetaan ja tiivistetään. Kiteyttämällä uudelleen etanolista saadaan 1,22 g 5-amino-6-fenoksi-1-indanonia, jonka sp. on 170°C .

d) 1,2 g tätä aminoketonia käsitellään 12 ml:ssa pyridiiniä 0°C :ssa 0,3 ml:lla metaanisulfonihappokloridia ja annetaan seistä huoneenlämmössä tunnin ajan. Reaktioseos haihdutetaan tyhjiössä, jäännökseen lisätään jäädvettä ja imusuodatetaan. Sakka liuotetaan laimennettuun natronlipeään ja suodatettu liuos saateetaan happameksi suolahapolla. Imusuodattamalla ja uudelleenkiteyttämällä etanolista saadaan 1,35 g 5-metyylisulfonyyliamino-6-fenoksi-1-indanonia, jonka sp. on 175°C .

Esimerkki 30

Vastaavasti kuten esimerkissä 29. saadaan lähtien 6-(4-kloorifenoksi)-5-nitroindaanista:

a) 6-(4-kloorifenoksi)-1-dimetyyliaminometyyleeni-5-nitroindani, jonka sp. on 117°C ,

b) 6-(4-kloorifenoksi)-5-nitro-1-indanoni, jonka sp. on 131°C ,

c) 5-amino-6-(4-kloorifenoksi)-1-indanoni, jonka sp. on 169°C ,

d) 6-(4-kloorifenoksi)-5-metyylisulfonyyliamino-1-indanoni, jonka sp. on 185°C .

Esimerkki 31

Vastaavasti kuten esimerkissä 29. saadaan lähtien 6-(4-fluorifenoksi)-5-nitroindaanista:

a) 1-dimetyyliaminometyyleeni-6-(4-fluorifenoksi)-5-nitroindani, jonka sp. on 128°C ,

b) 6-(4-fluorifenoksi)-5-nitro-1-indanoni, jonka sp. on 150°C ,

c) 5-amino-6-(4-fluorifenoksi)-1-indanoni, jonka sp. on 167°C,

d) 6-(4-fluorifenoksi)-5-metyylisulfonyyliamino-1-indanoni, jonka sp. on 144°C.

Esimerkki 32

Vastaavasti kuten esimerkissä 29. saadaan lähtien 6-(3-kloorifenoksi)-5-nitroindaanista:

a) 6-(3-kloorifenoksi)-1-dimetyyliaminometyyleeni-5-nitroindani, jonka sp. on 78°C,

b) 6-(3-kloorifenoksi)-5-nitro-1-indanoni, jonka sp. on 92°C,

c) 5-amino-6-(3-kloorifenoksi)-1-indanoni, jonka sp. on 162°C,

d) 6-(3-kloorifenoksi)-5-metyylisulfonyyliamino-1-indanoni, jonka sp. on 129°C.

Esimerkki 33

Vastaavasti kuten esimerkissä 29. saadaan lähtien 6-(2-fluorifenoksi)-5-nitroindaanista:

a) 1-dimetyyliaminometyyleeni-6-(2-fluorifenoksi)-5-nitroindani, jonka sp. on 122°C,

b) 6-(2-fluorifenoksi)-5-nitro-1-indanoni, jonka sp. on 104°C,

c) 5-amino-6-(2-fluorifenoksi)-1-indanoni, jonka sp. on 164°C,

d) 6-(2-fluorifenoksi)-5-metyylisulfonyyliamino-1-indanoni, jonka sp. on 119°C.

Esimerkki 34

(lähtöaineen valmistus)

4,12 g 5-metyylisulfonyyliamino-6-fenoksi-1-indanonia liuotetaan 45 ml:aan metanolia ja 14 ml:aan 1 n natronlipeätä. 5°C:ssa lisätään siihen 0,98 g natriumboorihydridiä. Sen jälkeen kun seos on seissyt 16 tunnin ajan 20°C:ssa, tiivistetään, lisätään jäävettä, neutraloidaan suolahapolla ja uutetaan kloroformilla. Pesemällä kloroformiliuos vedellä, tiivistämällä ja kiteyttämällä jäännös uudelleen tolueenista saadaan 3,3 g 5-metyylisulfonyyliamino-6-fenoksi-1-indanolia, jonka sp. on 96°C.

Esimerkki 35

(lähtöaineen valmistus)

3,58 g 5-metyylisulfonyyliamino-6-fenoksi-2-fenyyylitio-1-indanonia liuotetaan 35 ml:aan metanolia ja 9 ml:aan 1 n natronlipeätä. 5°C:ssa lisätään 680 mg natriumboorihydridiä annok-sittain. Sen jälkeen kun seos on seissyt 16 tunnin ajan 20°C:ssa saatetaan pH 22 ml:lla 1 n suolahappoa arvoon 8,2 ja saostuneet kiteet (3,50 g) imusuodatetaan. Kromatografioimalla 120 g:lla silikageeliä käyttäen kloroformia saadaan tulokseksi ensiksi 2,5 g cis-5-metyylisulfonyyliamino-6-fenoksi-2-fenyyylitio-1-indanolia, jonka sp. on 135°C.

Esimerkki 36

3,2 g:aan 5-metyylisulfonyyliamino-6-fenoksi-1-indanolia sekoitetaan 4 tunnin ajan 32 ml:ssa asetonia 0,6 g:n p-tolueeni-sulfonihapon kanssa. Vakuumissa tiivistämisen jälkeen liuotetaan kloroformiin ja kromatografioidaan 50 g:lla silikageeliä. Ensiksi saadaan 1,47 g N-(5-fenoksi-6-indenyyli)-metaanisulfonamidia, jonka sp. on 154°C, sen jälkeen 0,27 g metaanisulfonihappo-N-(5-metyylisulfonyyliamino-6-fenoksi-1-indenyyli)-amidia, jonka sp. on 194°C.

Esimerkki 37

a) 47,3 g 5-fluori-1-indanonia käsitellään 0 - -5°C:ssa 220 ml:lla savuavaa typpihappoa (3 tuntia). Asetetaan jääveteen, uutetaan kloroformilla, ja kloroformifaasi pestään neutraaliksi ja tiivistetään. Kiteyttämällä jäännös uudelleen etanolista saa-daan 20,4 g 5-fluori-6-nitro-1-indanonia, jonka sp. on 89°C.

b) 20,3 g tätä yhdistettä käsitellään 130 ml:lla dimetyyli-sulfoksidia 3 tunnin ajan 50°C:ssa 9,8 g:lla fenolia ja natrium-vetykarbonaatilla. Tiivistämällä vakuumissa, liuottamalla jäännös kloroformiin, pesemällä suolahapolla ja natronlipeällä, kuivaa-malla, tiivistämällä ja kiteyttämällä jäännös uudelleen etanolista saadaan tulokseksi 8,2 g 6-nitro-5-fenoksi-1-indanonia, jonka sp. on 103°C.

c) 10,2 g tätä yhdistettä pelkistetään kuten esimerkissä 29c kuvattiin. Saadaan 5,7 g 6-amino-5-fenoksi-1-indanonia, jonka sp. on 133°C.

d) 4,57 g tätä yhdistettä annetaan reagoida metaanisulfonyylikloridin kanssa kuten esimerkissä 29d kuvattiin. Saadaan 5,9 g 6-metyylisulfonyyliamino-5-fenoksi-1-indanonia, jonka sp. on 156°C.

Esimerkki 38

(lähtöaineen valmistus)

Vastaavasti kuten esimerkissä 34 saadaan 6-metyylisulfonyyliamino-5-fenoksi-1-indanonista:

6-metyylisulfonyyli-5-fenoksi-1-indanoli, jonka sp. on 156°C.

Esimerkki 39

Vastaavasti kuten esimerkissä 36 saadaan 6-metyylisulfonyyliamino-5-fenoksi-1-indanolista:

N-(6-fenoksi-5-indenyyli)-metaanisulfonamidi, jonka sp. on 126°C.

Esimerkki 40

a) 1,56 g 5-fluori-6-nitro-1-indanonia käsitellään 28 ml:ssa dimetyylisulfoksidissa 30 min. ajan 20°C:ssa 0,8 g:lla natriumvetykarbonaattia ja 0,88 g:lla tiofenolia. Tiivistämällä vakuumissa, liuottamalla jäännös kloroformiin, pesemällä suolahapolla ja natrionliperäällä, kuivaamalla, tiivistämällä ja kiteyttämällä jäännös uudelleen etanolista saadaan tulokseksi 1,27 g 6-nitro-5-fenyyli-1-indanonia, jonka sp. on 146°C.

b) 0,52 g tätä yhdistettä pelkistetään kuten esimerkissä 29c kuvattiin. Saadaan 153 mg 6-amino-5-fenyyli-1-indanonia, jonka sp. on 142°C.

c) 250 mg tätä yhdistettä annetaan reagoida metaanisulfonyylikloridin kanssa kuten esimerkissä 29d kuvattiin. Saadaan 270 mg 6-metyylisulfonyyliamino-5-fenyyli-1-indanonia, jonka sp. on 166°C.

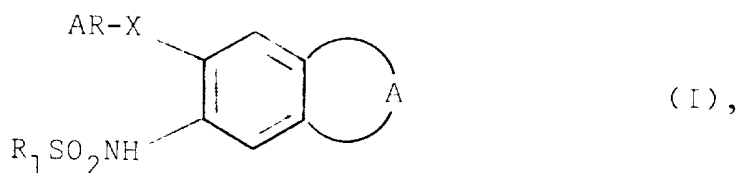
Esimerkki 41

0,91 g N-(6-fenoksi-5-indanyyli)-metaanisulfonamidia liuotetaan 3 ml:aan etikkahappoa ja 0,72 ml:aan etikkahappoa ja 0,72 ml:aan etikkahappoanhydridiä ja 5-10°C:ssa listätään liuos, jossa on 0,39 kromi-VI-oksidia 0,3 ml:ssa vettä ja 2 ml:ssa

etikkahappoa. Sen jälkeen kun seos on seissyt 60 tunnin ajan 20°C:ssa kaadetaan veteen ja aine uutetaan etikkaesterillä. Pesemällä neutraaliksi ja tiivistämällä liuos saadaan tulokseksi aineseos. Kromatografioimalla silikageelillä saadaan 0,47 g 5-metyylisulfonyyliamino-6-fenoksi-1-indanonia, jonka sp. on 175°C.

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten indaanijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I

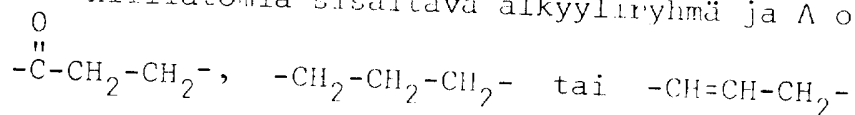


jossa

AR on mahdollisesti halogeeniatomeilla, 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliryhmällä tai trifluorimetyyliryhmällä substituoitu fenyyli- tai pyridyyliryhmä,

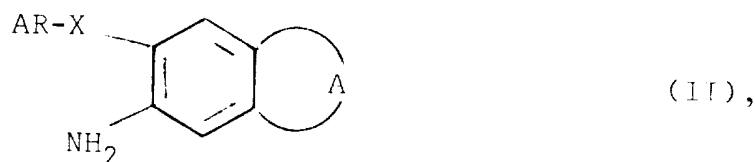
X on happiatomi tai rikkiatomi,

R₁ on mahdollisesti fluori- tai klooriatomeilla substituoitu, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä ja A on ryhmä



sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävien emästen tai happojen kanssa muodostamisen suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jolla on yleinen kaava II



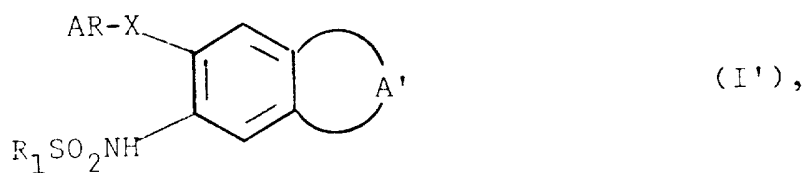
jossa AR, X ja A merkitsevät samaa kuin edellä, kondensoidaan sulfonihappojohdannaisen kanssa, jolla on yleinen kaava III,



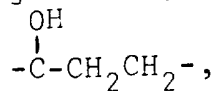
jossa R₁ merkitsee samaa kuin edellä ja W on halogeeniatomi tai ryhmä R₁SO₂O-, tai

b) yleisen kaavan I mukaisten indaanijohdannaisten, joissa A on -COCH₂CH₂-, valmistamiseksi, hapetetaan yleisen kaavan I mukainen indaanijohdannainen, jossa A on -CH₂CH₂CH₂-, tai

c) yleisen kaavan I mukaisen indaanijohdannaisen, jossa A on $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, valmistamiseksi, dehydratoidaan indaanijohdannainen, jolla on yleinen kaava I'

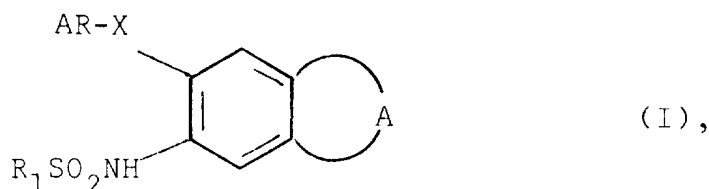


jossa AR, X ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä ja A' on ryhmä



ja haluttaessa muutetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste suolakseen fysiologisesti hyväksyttävän emäksen tai hapon kanssa.

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara indanderivat med den allmänna formeln I

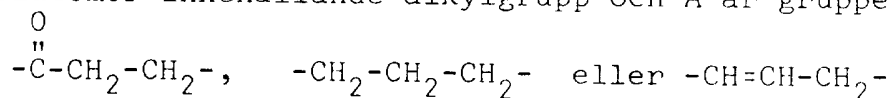


vari

AR betyder en eventuellt med halogenatomer, 1-4 kolatomer innehållande alkylgrupper eller trifluormetylgrupper substituerad fenylrest eller pyridylrest,

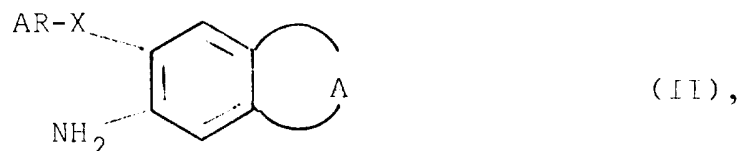
X är en syreatom eller en svavelatom,

R₁ är en eventuellt med fluoratomer eller kloatomer substituerad, 1-4 kolatomer innehållande alkylgrupp och A är gruppen



jämte deras salter med fysiologiskt godtagbara baser eller syror, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) kondenserar en förening med den allmänna formeln II



vari AR, X on A har ovan angivna betydelser, med ett sulfonsyra-derivat med den allmänna formeln III

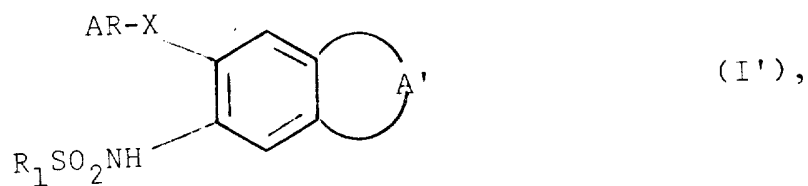


vari R₁ har ovan angivna betydelser och W är en halogenatom eller gruppen R₁SO₂O-, eller

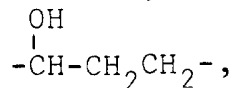
b) för framställning av indanderivat med den allmänna formeln I med A i betydelsen -COCH₂CH₂-, oxiderar ett indanderivat med den allmänna formeln I med A i betydelsen -CH₂CH₂CH₂-, eller

c) för framställning av indanderivat med den allmänna formeln I med A i betydelsen -CH=CH-CH₂-, dehydratiserar ett

indanderivat med den allmänna formeln I'



vari AR, X och R₁ har ovan angivna betydelser och A' är gruppen



och, om så önskas, omvandlar den erhållna föreningen med formeln I till sitt salt med en fysiologiskt godtagbar bas eller syra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—