



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 793380

(61) Дополнительный к патенту —

(22) Заявлено 30.10.74 (21) 2071117/23-04

(23) Приоритет — (32) —

(31) — (33) —

(51) М. Кл.³

С 07 С 63/595

Опубликовано 30.12.80. Бюллетень № 48

Дата опубликования описания 30.12.80

(53) УДК 547.665.
.07(088.8)

(72) Автор
изобретения

Иностранец
Тревор Глин Пэйн
(Австралия)

(71) Заявитель

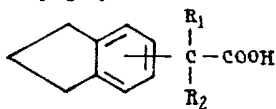
Иностранная фирма
"ЭКСАШИМИ С.А."
(Франция)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДАНУКСУСНЫХ
КИСЛОТ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ ИЛИ ИХ ЭФИРОВ

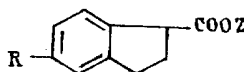
1

Изобретение относится к способу получения замещенных индануксусных кислот или их солей или эфиров, которые могут быть использованы как физиологически-активные соединения для фармацевтических препаратов.

Известны различные замещенные инданкарбоновые кислоты, например, фенилинданкарбоновые кислоты [1], или замещенные инданкарбоновые кислоты общей формулы



где R₁ — алкил C₁-C₄;
R₂ — водород или алкил C₁-C₄ [2]
или общей формулы



где R — фенил;
Z — алкил [3].

Некоторые из указанных соединений 25 обладают физиологической активностью.

Целью изобретения является синтез новых замещенных индануксусных кислот, которые могут расширить ассорти- 30

2

тмент физиологически активных соединений.

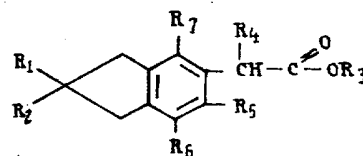
Это достигается способом получения замещенных индануксусных кислот или их солей, или их эфиров общей формулы I

5

10

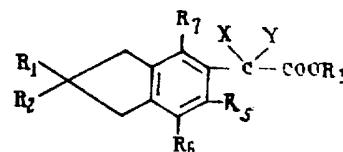
15

20



где R₁ — алкил C₁-C₃;
R₂ — водород, метил, этил;
R₃ и R₄ — водород, метил;
R₅ — водород, алкил C₁-C₄,
хлор;

R₆ и R₇ — водород, метил,
путем гидрирования водородом при температуре 10-100°C в среде растворителя в присутствии окиси платины и сильной минеральной кислоты соединений общей формулы II



где $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7$ — указанные значения,

X — гидроксил при
Y — водород или
X и Y — вместе
представляют
кислород или
метиленовую
группу.

В качестве сильной минеральной кислоты целесообразно использовать серную или перхлорную, а в качестве растворителя — ледяную уксусную кислоту, метанол, этанол.

Пример 1. Раствор, содержащий 15 г α -окси-2-изопропил- α -метил-5-индануксусной кислоты (кислотное число 201,8 мг КОН/г, мол.в. 248,32) в 300 мл ледяной уксусной кислоты и 4 мл 70%-ной хлорной кислоты, гидрируют на окиси платины (+4), взятой в количестве 400 мг, при температуре 80°C и перемешивании в течение 15 ч.

Затем раствор отфильтровывают, добавляют 6 г CH_3COONa (безводного), и отгоняют растворитель. Остаток экстрагируют эфиром, отделенный эфирный экстракт промывают водой, сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают и концентрируют упариванием. Целевую 2-изопропил- α -метил-5-индануксусную кислоту (38%-ный выход) очищают хроматографически на силикагеле и перекристаллизовывают из гексана. Получают продукт с т.пл. 83–86°C, кислотное число 215 мг КОН/г, мол.в. 232,32.

Обработкой 2-амино-2-оксиметилпропан-1,3-диола указанной кислоты получают (1,3-диокси-2-оксиметил-2-пропил)аммониевую соль 2-изопропил- α -метил-5-индануксусной кислоты, которая кристаллизуется из метанола (серного эфира с т.пл. 140–141°C).

Пример 2. Раствор, содержащий 1,7 г 2-изопропил- α -метилен-5-индануксусной кислоты (кислотное число 217,6 мг КОН/г; мол.в. 230,30) в 300 мл этанола, гидрируют в присутствии 50 мг окиси платины (+4) при перемешивании и температуре 20–25°C.

После отфильтровывания катализатора растворитель отгоняют и оставшееся масло хроматографируют. Получают 2-изопропил- α -метил-5-индануксусную кислоту с т.пл. 83–86°C, кислотное число 215,7 мг КОН/г; мол.в. 232,32.

Аналогично примеру 1, из соответствующих исходных получают: 2-этил- α -метил-5-индануксусную кислоту, ее аммониевая соль имеет т.пл. 182–184°C, кислотное число кислоты 229,5 мг КОН/г; 2-этил-4,7, α -триметил-5-индануксусную кислоту с т.пл. 98–100°C.

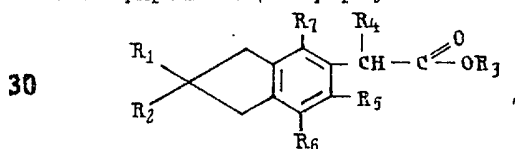
Пример 3. Раствор, содержащий 5,2 г метилового эфира 2-этил-6-хлор-2-метил- α -оксо-5-индануксусной кислоты в 100 мл метанола и 10 мл серной кислоты, гидрируют в

присутствии окиси платины (+4) при температуре 45°C, давлении 4 ати и перемешивании. После поглощения теоретического количества водорода катализатор отфильтровывают, раствор разбавляют 5%-ным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют серным эфиром. Экстракт промывают водой, сушат над сульфатом натрия и упаривают. Очистку целевого метилового эфира 2-этил-6-хлор-2-метил-5-индануксусной кислоты ведут хроматографией на силикагеле (хлороформ), т.кип. 145°C/0,01 мм рт.ст. Аналогично получают этиловый эфир 2-этил-5-индануксусной кислоты с т.кип. 102–106°C/0,01 мм рт.ст.

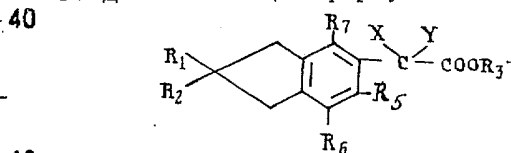
Метилловый эфир 2-этил-2, α -диметил-5-индануксусной кислоты с т.кип. 138–140°C/0,3 мм рт.ст. (1,3-диокси-2-оксиметил-2-пропил)аммониевую соль 2,2-диэтил-5-индануксусной кислоты с т.пл. 116–119°C.

Формула изобретения

- 25 1. Способ получения замещенных индануксусных кислот или их солей или их эфиров общей формулы I



где R_1 — алкил C_1 – C_3 ,
 R_2 — водород, метил, этил;
35 R_3 и R_4 — водород, метил;
 R_5 — водород, метил, хлор;
 R_6 и R_7 — водород, метил,
отличающийся тем, что
соединения общей формулы II



45 где $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7$ — указанные значения;

X — гидроксил,
когда

50 Y — водород и X
и Y вместе
представляют
кислород или
метиленовую
группу,

55 подвергают гидрированию водородом при температуре 10–100°C в среде растворителя в присутствии окиси платины (+4) и сильной минеральной кислоты с последующим выделением целевого продукта в виде кислоты, соли или эфира.

60 2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве растворителя используют ледяную уксусную
65 кислоту или этанол, или метанол.

3. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что в качестве сильной минеральной кислоты используют серную или перхлорную.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Патент США № 5523134, кл. 260-515, опублик. 1970.
2. Патент США № 3452085, кл. 260-515, опублик. 1969.
3. Патент США № 3644479, кл. 260-469, опублик. 1972.

5

Редактор Л. Народная	Составитель Г. Андион Техред А.Бабинец	Корректор И. Муска
Заказ 9635/68	Тираж 495	Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР по делам изобретений и открытий 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5		
Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4		