



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

204995
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 13/465

(22) Přihlášeno 07 02 75
(21) (PV 812-75)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 16 12 74
(54292/74) a
od 23 08 74 (37220/74) Velká Británie
(40) Zveřejněno 31 07 80
(45) Vydáno 15 12 83

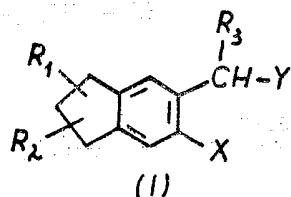
(72) Autor vynálezu TEULON JEAN-MARIE ing., LA CELLE SAINT-CLOUD (Francie)

(73) Majitel patentu HEXACHIMIE, RUEIL-MALMAISON (Francie)

(54) Způsob výroby derivátů indanu

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů indanu obecného vzorce I



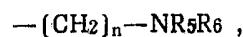
ve kterém

X znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

R₁ a R₂, které jsou shodné nebo odlišné, znamenají alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu s 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž alespoň jeden ze substituentů může rovněž znamenat atom vodíku,

R₃ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

Y znamená skupinu —CH₂OH nebo skupinu —COOR₄, kde R₄ znamená atom vodíku nebo ekvivalent kovu, zvoleného ze skupiny zahrnující sodík, draslík, vápník a hliník, anebo skupinu

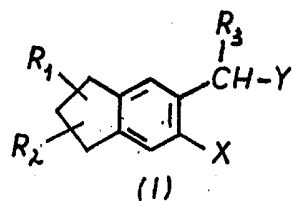


2

kde n je celé číslo 1 až 5 a každý ze substituentů R₅ a R₆, které mohou být shodné nebo odlišné, znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, α-fenethylovou skupinu, β-fenethylovou skupinu nebo benzylovou skupinu anebo mohou substituenty R₅ a R₆ tvořit společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, N-heterocyklickou skupinu s 5 až 7 členy, zvolenou ze skupiny zahrnující pyrrolidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, thiomorfolinovou skupinu, 3,5-dimethylmorfolinovou skupinu, piperidinovou skupinu, 4'-methylpiperidinovou skupinu, piperazinovou skupinu, 4-(β-hydroxyethyl)piperazinovou skupinu, 4-p-chlorfenylpiperazinovou skupinu a azepinovou skupinu.

Výše uvedené nové sloučeniny obecného vzorce I mají významné farmakologické vlastnosti a mohou být použity jako léčiva, a to zejména jako analgetika a protizánětlivé látky. Sloučenin obecného vzorce I může být zejména použito jakožto léčiv proti zánětům revmatického typu.

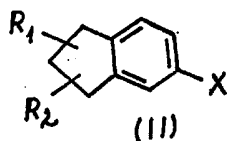
Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů indanu obecného vzorce I



ve kterém

R₁, R₂, R₃, X a Y mají výše uvedený význam,

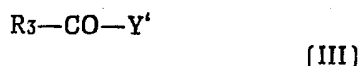
jehož podstata spočívá v tom, že se indan obecného vzorce II



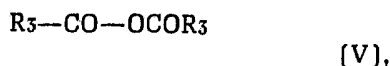
ve kterém

R₁, R₂ a X mají výše uvedený význam,

uvede v reakci s halogenidem nebo anhydridem kyseliny obecných vzorců III a V



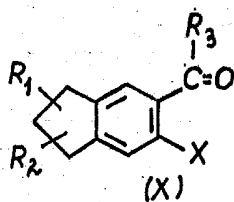
nebo



ve kterých má

R₃ výše uvedený význam a Y' znamená atom halogenu,

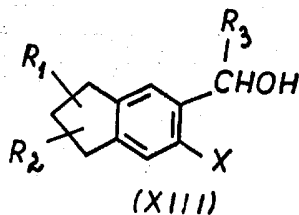
v přítomnosti Lewisovy kyseliny jako katalyzátoru, načež se získaný keton obecného vzorce X



ve kterém

R₁, R₂, R₃ a X mají výše uvedený význam,

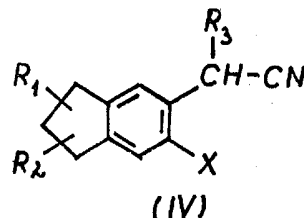
redukuje redukčním činidlem k získání alkoholu obecného vzorce XIII



ve kterém

R₁, R₂, R₃ a X mají výše uvedený význam,

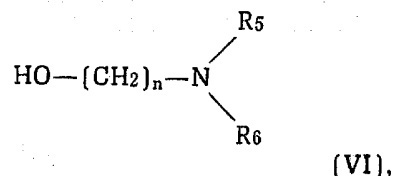
načež se uvedený alkohol obecného vzorce XIII převede působením halogenačního činidla na halogenovaný derivát, který se potom převede působením kyanidu alkalického kovu na nitril obecného vzorce IV



ve kterém

R₁, R₂, R₃ a X mají výše uvedený význam,

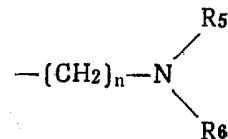
načež se uvedený nitril podrobí kyselé nebo zásadité hydrolýze k získání kyseliny obecného vzorce I, ve kterém Y znamená skupinu —COOR₄, kde R₄ znamená atom vodíku, načež se případně uvedená kyselina obecného vzorce I, získaná kyselou nebo zásaditou hydrolýzou, nebo její alkylester s 1 až 4 atomy uhlíku, získaný esterifikací uvedené kyseliny, zredukuje redukčním činidlem v organickém rozpouštědle k získání alkoholu obecného vzorce I, ve kterém Y znamená skupinu —CH₂OH nebo se případně uvedená kyselina obecného vzorce I převede na halogenid kyseliny, který se uvede v reakci s aminoalkoholem vzorce VI



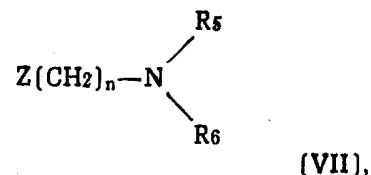
ve kterém

n, R₅ a R₆ mají výše uvedený význam,

k získání sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Y znamená skupinu —COOR₄, kde R₄ znamená skupinu



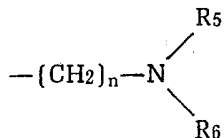
nebo se kyselina obecného vzorce I převede na sůl, která se uvede v reakci s halogenidem obecného vzorce VII,



ve kterém

n , R_5 a R_6 mají výše uvedený význam a Z znamená atom halogenu,

k získání sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Y znamená skupinu $-\text{COOR}_4$, kde R_4 znamená skupinu



Při reakci indanu obecného vzorce II s halogenidem obecného vzorce $\text{R}_3-\text{CO}-\text{Y}'$ nebo s anhydridem kyseliny obecného vzorce $\text{R}_3-\text{CO}-\text{OCOR}_3$ se s výhodou použije jako Lewisovy kyseliny chloridu hlinitého.

Při redukci ketonu obecného vzorce X se jako redukčního činidla s výhodou použije natriumborohydridu, kaliumborohydridu nebo natriumaluminiumhydridu.

Při převedení alkoholu obecného vzorce XIII na odpovídající halogenovaný derivát se s výhodou použije jako halogenačního činidla bromidu fosforitého nebo thionylchloridu.

Při redukci kyseliny obecného vzorce I nebo při redukci jejího alkylesteru se jako redukčního činidla použije natriumhydridu nebo kaliumhydridu a jako organického rozpouštědla se použije etheru nebo tetrahydrofuranu.

Jako příklady cykloalkylových skupin, spadajících pod obecné substituenty R_1 a R_2 v obecném vzorci I ($=$ cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku), je možné uvést

cyklopropylovou skupinu,
cyklobutylovou skupinu,
cyklopentylovou skupinu,
cykloheptylovou skupinu a
cyklohexylovou skupinu,

příčemž výhodnou skupinou je cyklohexylová skupina.

Ekvivalentem kovu, spadajícím pod obecný substituent R_4 je s výhodou ekvivalent kovu I., II. nebo III. skupiny periodické soustavy prvků, zejména ekvivalent sodíku, draslíku, vápníku nebo hliníku.

Z N-heterocyklických skupin, spadajících pod obecné substituenty R_5 a R_6 , je možné uvést

pyrrolidinovou skupinu,
morfolinovou skupinu,
thiomorfolinovou skupinu,
3,5-dimethylmorfolinovou skupinu,
piperidinovou skupinu,
4'-methylpiperidinovou skupinu,
piperazinovou skupinu,
4-(β -hydroxyethyl)piperazinovou skupinu,
4-p-chlorfenylpiperazinovou skupinu a
azepinovou skupinu.

Z aralkylových skupin, spadajících pod obecné substituenty R_5 a R_6 , je možné uvést

α -fenethylovou skupinu,
 β -fenethylovou skupinu a
benzylovou skupinu.

Vynález rovněž zahrnuje přípravu adičních solí sloučenin obecného vzorce I o sobě známým způsobem, a to v případě, kdy Y znamená skupinu $-\text{COOR}_4$; v případě, že R_4 znamená atom vodíku, jedná se o adiční soli s aminy a v případě, že R_4 znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}-\text{R}_5\text{R}_6$, jedná se o adiční soli s kyselinami nebo kvartérní amoniové soli.

V případě, že R_4 znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}-\text{R}_5\text{R}_6$, získají se adiční soli s kyselinami o sobě známým způsobem reakcí sloučeniny obecného vzorce I s minerální nebo organickou kyselinou.

Jako příklady kyselin, kterých je možno použít při výrobě výše uvedených adičních solí s kyselinami, je možné uvést

kyselinu chlorovodíkovou,
kyselinu sírovou,
kyselinu fosforečnou,
kyselinu šťavelovou,
kyselinu jantarovou,
kyselinu methansulfonovou,
kyselinu mravenčí,
kyselinu asparagovou,
kyselinu glutamovou,
kyselinu N-acetylasparagovou,
kyselinu N-acetylglutamovou,
kyselinu askorbovou,
kyselinu maleinovou,
kyselinu jablečnou,
kyselinu fumarovou,
kyselinu mléčnou,
kyselinu benzoovou,
kyselinu skořicovou a
kyselinu p-toluensulfonovou.

Sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu, je možné použít pro přípravu léčivých prostředků, použitelných zejména pro léčení zánětů a reumatických bolestí a bolestivých syndromů. Tyto farmaceutické prostředky obsahují vedle účinného množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo alespoň jedné netoxické soli sloučenin obecného vzorce I vhodný fyziologicky přijatelný excipient.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou podávat ve formě pilulek, obsahujících 50 až 250 mg účinné látky, v celkové denní dávce 2 až 6 pilulek; uvedené sloučeniny mohou být rovněž podávány ve formě čípků, obsahujících 100 až 500 mg účinné látky, v celkové denní dávce 2 až 5 čípků, ve formě pitných suspenzí, obsahujících 25 mg účinné látky v 5 ml, v celkové denní dávce 10 až 40 ml suspenze nebo ve formě injekč-

ních roztoků, obsahujících 50 mg účinné látky ve 2 ml injekčního roztoku, v celkové denní dávce 2 až 4 injekcí.

Sloučeniny obecného vzorce I mají pro krysy při perorální aplikaci hodnotu lethální dávky DL_{50} rovnou přibližně 250 mg/kg; tyto sloučeniny mají jen zanedbatelný ulcerogenní účinek a mají rovněž vyšší poměr farmaceutická účinnost/toxicita než dosud známé sloučeniny, které mají analogické farmakologické vlastnosti.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu bude dále blíže objasněn formou příkladů provedení.

Příklad 1

[(2-isopropyl)-5-indanyl]methylketon

Roztok 100 g 2-isopropylindanu a 65 ml anhydridu kyseliny octové ve 400 ml methylenchloridu se během jedné hodiny přidá za míchání k suspenzi 190 g chloridu hlinitého ve 400 ml methylenchloridu, přičemž se reakční směs chladí, takže její teplota nepřekročí 10 °C. Potom se směs míchá po dobu 5 hodin při teplotě místnosti, načež se vlije na 2 kg ledu a okyselí kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 3. Methylenchloridové fáze se oddělí a matečný louh se extrahuje methylenchloridem. Methylenchloridové fáze se spojí, promyje vodou a vysuší nad síranem sodným.

Po odpaření rozpouštědla se zbytek o hmotnosti 137 g podrobí destilaci za sníženého tlaku, čímž se získá 105,5 g [(2-isopropyl)-5-indanyl]methylketonu ve formě bílých krystalů s velmi nízkou teplotou tání (pod 40 °C).

Teplota varu získaného produktu je 121 až 125 °C/66,7 Pa.

Příklad 2

[(2-isopropyl)-5-indanyl]- α -ethanol

K roztoku 105,5 g [(2-isopropyl)-5-indanyl]methylketonu v 600 ml methanolu se po malých dávkách přidá 25,6 g kaliumborohydridu. Po třech hodinách míchání pomocí magnetického míchadla při teplotě místnosti se reakční směs zahustí za sníženého tlaku, přidá se led a organické látky se extrahují etherem.

Po promytí vodou a vysušení nad síranem sodným se ether odpaří, čímž se získá 106 gramů [(2-isopropyl)-5-indanyl]- α -ethanolu, který se použije jako takový v následujícím reakčním stupni.

Příklad 3

K roztoku 106 g [(2-isopropyl)-5-indanyl]- α -ethanolu v 500 ml benzenu se za míchání magnetickým míchadlem přidá během dvou hodin 70 ml thionylchloridu. Po 15minutovém míchání při teplotě místnosti

se reakční směs vlije na led. Benzenová fáze se oddělí a matečný louh se extrahuje etherem. Spojené organické fáze se promyje vodou, 5% roztokem kyselého uhlíčitanu sodného a znovu vodou, načež se vysuší nad síranem sodným.

Zbytek získaný po odpaření organického rozpouštědla za sníženého tlaku se předestiluje za sníženého tlaku, čímž se získá 104,1 g [(2-isopropyl)-5-indanyl]- α -chlorethanu ve formě oleje o teplotě varu 132 až 136 °C/199,5 Pa.

Příklad 4

[(2-isopropyl)-5-indanyl]-2-methylacetonitril

K roztoku 24,3 g kyanidu sodného ve 210 mililitrech dimethylsulfoxidu se přidá po kapkách roztok 104,1 g [(2-isopropyl)-5-indanyl]- α -chlorethanu v 70 ml dimethylsulfoxidu. Po skončení přidavku se reakční směs zahřívá po dobu 4,5 hodiny při teplotě 70 až 80 °C, načež se ochladí, vlije do směsi vody a ledu a extrahuje etherem.

Etherový extrakt se pečlivě promyje vodou a vysuší nad síranem sodným. Po odpaření etheru se zbytek předestiluje za sníženého tlaku, čímž se získá 74,1 g [(2-isopropyl)-5-indanyl]-2-methylacetonitrilu ve formě oleje o teplotě varu 135 až 150 °C/199,5 Pa.

Příklad 5

Kyselina 2-methyl[(2-isopropyl)-5-indanyl]-octová

Roztok 74,1 g 2-methyl-[(2-isopropyl)-5-indanyl]-acetonitrilu ve 185 ml ethanolu, obsahující 185 ml vody a 74 g hydroxidu draselného, se zahřívá po 12 hodin pod zpětným chladičem.

Potom se k reakční směsi přidá směs ledu a vody a neutrální sloučeniny se extrahují etherem.

Po okyselení matečného louhu se kyselina extrahuje etherem. Etherová fáze se promyje vodou a vysuší nad síranem sodným.

Po odpaření etheru a po překrystalování z petroletheru se získá 50,6 g kyseliny 2-methyl-[(2-isopropyl)-5-indanyl]octová ve formě bílých krystalů o teplotě tání 81 až 83 °C.

Příklad 6

2-methyl[(2-isopropyl)-5-indanyl]- β -ethanol;

obecný vzorec I

$R_1 = H,$
 $R_2 = \text{isopropyl a}$
 $R_3 = \text{methyl.}$

Roztok 10 g kyseliny 2-methyl-[(2-isopro-

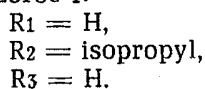
pyl)-5-indanyl]octové v 50 ml bezvodého etheru se přidá po kapkách k suspenzi 3,3 gramu lithiualuminiumhydridu v 50 ml bezvodého etheru. Po skončení přidavku se reakční směs zahřívá po dobu 3 hodin pod zpětným chladičem.

Po ochlazení se k rozkladu nadbytku lithiualuminiumhydridu přidá po kapkách při teplotě 0 °C nasycený vodný roztok síranu sodného. Jakmile již lithiualuminiumhydrid nereaguje, přidá se k reakční směsi síran sodný a směs se zfiltruje. Sraženina se pečlivě promyje etherem, spojené filtráty se podrobí destilaci k oddestilování etheru. Získá se 9,5 g 2-methyl[(2-isopropyl)-5-indanyl]-β-ethanolu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 45 °C.

Příklad 7

[(2-isopropyl)-5-indanyl]-ethanol;

obecný vzorec I:



Postupem podle předcházejícího příkladu provedení 6 avšak za použití 25 g kyseliny [(2-isopropyl)-5-indanyl]octové se po překrystalování z pentanu získá 20,5 g [(2-isopropyl)-5-indanyl]-β-ethanolu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 41 až 42 °C.

Příklad 8

Chlorid kyseliny 2-methyl-[(2-isopropyl)-5-indanyl]octové

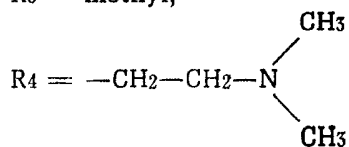
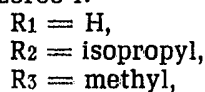
Roztok 31,7 g kyseliny 2-methyl-[(2-isopropyl)-5-indanyl]octové o teplotě tání 81 až 83 °C a 22 ml thionylchloridu ve 220 ml benzenu se po dobu dvou hodin zahřívá při teplotě 80 °C. Potom se rozpouštědlo a nadbytek thionylchloridu odpaří za sníženého tlaku.

Získaný zbytek se podrobí frakční destilaci za sníženého tlaku, čímž se získá 30,1 gramu chloridu kyseliny 2-methyl-[(2-isopropyl)-5-indanyl]octové o teplotě varu 150 °C/133 Pa.

Příklad 9

Hydrochlorid dimethylaminoethylesteru kyseliny 2-methyl-[(2-isopropyl)-5-indanyl]octové;

obecný vzorec I:



X = H.

K roztoku 3,6 g dimethylaminoethanolu v 80 ml bezvodého benzenu, obsahujícího 9 mililitrů triethylaminu, se přidá po kapkách roztok 10 g chloridu kyseliny 2-methyl-[(2-isopropyl)-5-indanyl]octové v 50 ml bezvodého benzenu, přičemž se reakční směs udržuje na teplotě 0 °C. Po skončení přidavku se reakční směs míchá po dobu dvou hodin při teplotě místnosti, načež se ponechá stát přes noc.

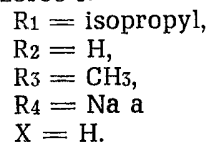
Benzenová fáze se oddělí a matečný louh se extrahuje etherem. Spojené organické fáze se pečlivě promyjí vodou, načež se vysuší nad uhlíčanem sodným. Zbytek získaný zahuštěním za sníženého tlaku, se vyjme směsí acetonu a etheru, načež se k němu přidá etherový roztok chlorovodíku až do neutrální reakce.

Vyloučené krystaly se odsají, promyjí etherem a překrystalují z acetonu. Získá se tím 11,4 g hydrochloridu dimethylaminoethylesteru kyseliny 2-methyl-[(2-isopropyl)-5-indanyl]octové ve formě bílých krystalů o teplotě tání 123 až 124 °C.

Příklad 10

Sodná sůl kyseliny 2-methyl-[(2-isopropyl)-5-indanyl]octové;

obecný vzorec I:

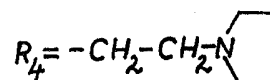
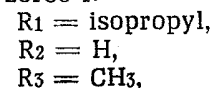


Na 25,5 g kyseliny 2-methyl-[(2-isopropyl)-5-indanyl]octové se působí roztokem methylátu sodného, připraveného rozpuštěním 2,5 g sodíku ve 40 ml ethanolu. Po odpaření rozpouštědla se zbytek vyjme etherem, čímž se získá 23 g sodné soli kyseliny 2-methyl-[(2-isopropyl)-5-indanyl]octové ve formě bílého prášku rozpustného ve vodě.

Příklad 11

Maleát pyrrolidinoethylesteru kyseliny 2-methyl-[(2-isopropyl)-5-indanyl]octové;

obecný vzorec I:



X = H.

Roztok 11 g sodné soli kyseliny 2-methyl-[(2-isopropyl)-5-indanyl]octové a 6,9 g β-chlorethylpyrrolidinu ve 100 ml xylenu se zahřívá po dobu 7 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení reakční směsi se orga-

nická fáze promyje vodou a vysuší uhlíčitěm sodným. Ke zbytku o hmotnosti 14,3 g, získaného odpařením rozpouštědla, se přidá roztok 5 g kyseliny maleinové v acetonu. Získá se tím 17,4 g maleátu pyrrolidinoethylesteru kyseliny 2-methyl-[(2-isopropyl)-5-indanyl]octové ve formě bílých krystalů.

Teplota tání získaného produktu je 114 až 116 °C.

Farmakologické vlastnosti sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu, jsou doloženy následujícími testy.

A) Protizánětlivá účinnost

Skupinám 12 sameček krys SPF kmene OFA o hmotnosti 120 až 130 g se perorálně podají zkoušené látky 2,5 hodiny (vždy polovina dávky) před subkutánní injekcí 0,05 mililitru 1% roztoku karageninu do tlapky. V pravidelných intervalech se měří objem zadní tlapky, do níž byl vstříknut roztok karageninu. Účinná dávka DE₅₀ se stanoví při vyvrcholení zánětu u kontrolních zvířat.

Výsledky těchto pokusů jsou uvedeny v následující tabulce I, kde je uvedeno snížení stupně zánětu v procentech.

Tabulka I

mg/kg orálně	Příklad 8	Příklad 11	Příklad 12	Příklad 14	Příklad 16
4	—	—	—	29	19
8	29	0	—	—	—
16	43	13	0	54	21
32	61	34	1	—	—
64	73	52	21	61	59
128	75	58	41	64	55
256	80	30	76	—	—
DE ₅₀ (mg/kg, orálně)	22	85	vyšší než 256	22	65

B) Analgetická účinnost

Skupinám 6 sameček myší (SPF₁ kmene OF₁) o hmotnosti 19 až 20 g se orálně podají zkoušené látky.

Jednu hodinu potom se každé myši intraperitoneálně vstříkne 0,3 ml 0,02% roztoku

fenylbenzochinonu a počínaje pátou až desátou minutu po vstříknutí tohoto roztoku se počítá počet bolestivých reakcí (abdominální torze).

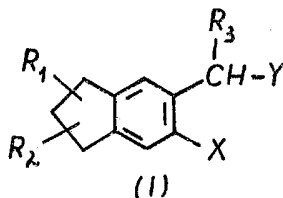
Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce II, kde je uvedeno procento inhibice těchto reakcí.

Tabulka II

mg/kg orálně	Příklad 8	Příklad 11	Příklad 12	Příklad 14	Příklad 16
2	—	6	—	—	—
4	—	25	—	—	—
8	17	42	—	7	6
16	61	68	0	42	47
32	96	90	40	69	79
64	—	—	55	94	99
128	—	—	62	99	—
256	—	—	81	—	—
DE ₅₀ (mg/kg, orálně)	14	9	60	23	18

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby derivátů indanu obecného vzorce I



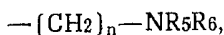
ve kterém

X znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

R₁ a R₂, které jsou shodné nebo odlišné, znamenají alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu s 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž alespoň jeden ze substituentů může rovněž znamenat atom vodíku,

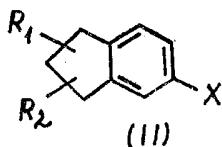
R₃ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

Y znamená skupinu —CH₂OH nebo skupinu —COOR₄, kde R₄ znamená atom vodíku nebo ekvivalent kovu, zvoleného ze skupiny zahrnující sodík, draslík, vápník a hliník, anebo skupinu



kde n je celé číslo 1 až 5 a každý ze substituentů R₅ a R₆, které mohou být shodné nebo odlišné, znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, α-fenethylovou skupinu, β-fenethylovou skupinu nebo benzylovou skupinu anebo mohou substituenty R₅ a R₆ tvořit společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, N-heterocyklickou skupinu s 5 až 7 členy, zvolenou ze skupiny zahrnující pyrrolidinovou skupinu, morfolinovou skupinu, thiomorfolinovou skupinu, 3,5-dimethylmorfolinovou skupinu, piperidinovou skupinu, 4'-methylpiperidinovou skupinu, piperazinovou skupinu, 4-(β-hydroxyethyl)piperazinovou skupinu, 4-p-chlorfenylpiperazinovou skupinu a azepinovou skupinu,

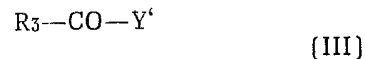
vyznačený tím, že se indan obecného vzorce II



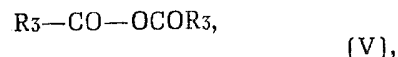
ve kterém

R₁, R₂ a X mají výše uvedený význam,

uvede v reakci s halogenidem nebo anhydridem kyseliny obecných vzorců III a V



nebo

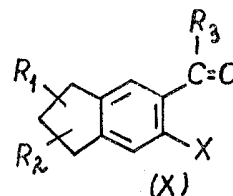


ve kterých má

R₃ výše uvedený význam a

Y' znamená atom halogenu,

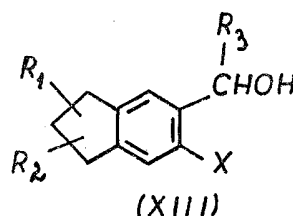
v přítomnosti Lewisovy kyseliny jako katalyzátoru, načež se získaný keton obecného vzorce X



ve kterém

R₁, R₂, R₃ a X mají výše uvedený význam,

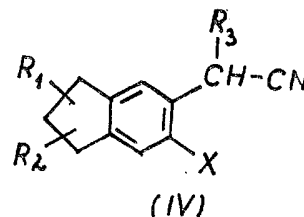
redukuje redukčním činidlem k získání alkoholu obecného vzorce XIII



ve kterém

R₁, R₂, R₃ a X mají výše uvedený význam,

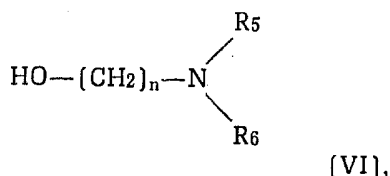
načež se uvedený alkohol obecného vzorce XIII převede působením halogenačního činidla na halogenovaný derivát, který se potom převede působením kyanidu alkalického kovu na nitril obecného vzorce IV



ve kterém

R_1, R_2, R_3 a X mají výše uvedený význam,

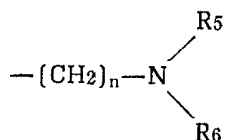
načež se uvedený nitril podrobí kyselé nebo zásadité hydrolýze k získání kyseliny obecného vzorce I, ve kterém Y znamená skupinu $-\text{COOR}_4$, kde R_4 znamená atom vodíku, načež se případně uvedená kyselina obecného vzorce I, získaná kyselou nebo zásaditou hydrolýzou, nebo její alkylester s 1 až 4 atomy uhlíku, získaný esterifikací uvedené kyseliny, zredukuje redukčním činidlem v organickém rozpouštědle k získání alkoholu obecného vzorce I, ve kterém Y znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{OH}$ nebo se případně uvedená kyselina obecného vzorce I převede na halogenid kyseliny, který se uvede v reakci s aminoalkoholem obecného vzorce VI



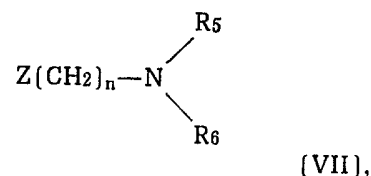
ve kterém

n, R_5 a R_6 mají výše uvedený význam,

k získání sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Y znamená skupinu $-\text{COOR}_4$, kde R_4 znamená skupinu



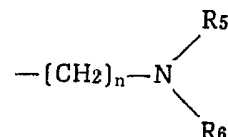
nebo se kyselina obecného vzorce I převede na sůl, která se potom uvede v reakci s halogenidem obecného vzorce VII



ve kterém

n, R_5 a R_6 mají výše uvedený význam a Z znamená atom halogenu,

k získání sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Y znamená skupinu $-\text{COOR}_4$, kde R_4 znamená skupinu



2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se při reakci indanu obecného vzorce II s halogenidem obecného vzorce III $\text{R}_3-\text{CO}-\text{Y}'$ nebo s anhydridem kyseliny obecného vzorce V $\text{R}_3-\text{CO}-\text{OCOR}_3$ použije jako Lewisovy kyseliny chloridu hlinitého.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se při redukci ketonu obecného vzorce X jako redukčního činidla použije natriumborohydridu, kaliumborohydridu nebo natriumaluminiumhydridu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se při převedení alkoholu obecného vzorce XIII na odpovídající halogenovaný derivát použije jako halogenačního činidla bromidu fosforitého nebo thionylchloridu.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se při redukci kyseliny obecného vzorce I nebo při redukci jejího alkylesteru použije jako redukčního činidla natriumhydridu nebo kaliumhydridu a jakožto organického rozpouštědla se s výhodou použije etheru nebo tetrahydrofuranu.