

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146444 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 5257/73

(51) Int.Cl.³: C 07 C 59/90

(22) Indleveringsdag: 26 sep 1973

(41) Alm. tilgængelig: 14 apr 1974

(44) Fremlagt: 10 okt 1983

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 13 okt 1972 CA 153921 28 aug 1973 CA 178825

(71) Ansøger: *MERCK & CO. INC.; Rahway, US.

(72) Opfinder: Edward Jethro *Cragoe Jr.; US, Otto William *Woltersdorf Jr.; US.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af
1-oxo-2,3-hydrocarbylen-5-indanyl-
oxy-eddikesyrer eller salte deraf med baser

DK 146444 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte, terapeutisk aktive 1-oxo-2,3-hydrocarbylen-5-indanyloxy-eddikesyrer med den i kravets indledning angivne almene formel eller ugiftige, farmaceutisk acceptable salte deraf.

Farmakologiske studier har vist, at de omhandlede forbindelser er effektive diuretiske og saluretiske midler, der kan benyttes til behandling af tilstande, som ledsager tilbageholdelse af elektrolytter og væsker. Desuden er forbindelserne uricosuretiske, og de kan opretholde urinsyrekoncentrationen i legemet på samme niveau som forud for behandling eller i visse tilfælde endog formindske urinsyrekoncentrationen.

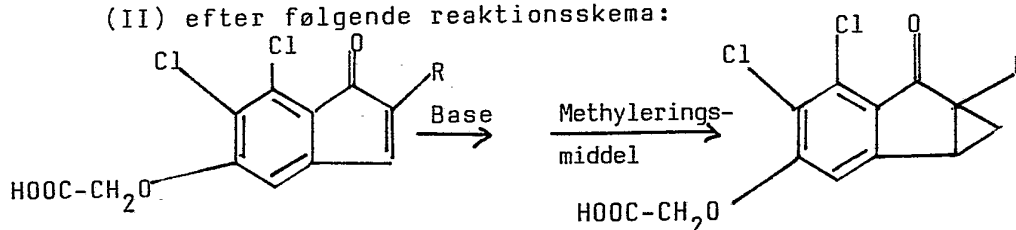
Anvendelsen af de omhandlede forbindelser medfører væsentlige fordele frem for hidtil kendte diuretica og saluretica, der ved indgift kan have en tilbøjelighed til at inducere hyperuricemia, hvorved der kan udfældes urinsyre eller natriumurat eller begge dele i legemet, hvilket kan føre til gigt af varierende grad. De omhandlede forbindelser kan anvendes til behandling af patienter, der kræver diuretisk og saluretisk behandling, uden at der er nogen risiko for at fremkalde gigt.

Fra de tyske offentliggørelsesskrifter nr. 1 958 918 og nr. 1 958 919 kendes indanforbindelser med lignende virkning, men med en anden struktur, idet de kendte forbindelser ikke indeholder en 2,3-hydrocarbylen-kæde. De således kendte forbindelser har dog ikke uricosuretisk virkning.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte, fremstilles forbindelser med den i kravet angivne almene formel I, hvor R er hydrogen eller alkyl med 1 - 5 carbonatomer, og Q er methylen, ethylen, trimethylen eller tetramethylen, eller et ugiftigt farmaceutisk accepta-

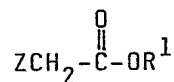
belt salt deraf med en base.

Ifølge en udførelsesform for fremgangsmåden fremstilles 1-oxo-2,3-methylen-5-indanyloxy-eddikesyrerne ved 1,1'-cycloaddition af et methylenyleringsmiddel til en tilsvarende substitueret 1-oxo-inden-5-yloxy-eddikesyre (II) efter følgende reaktionsskema:

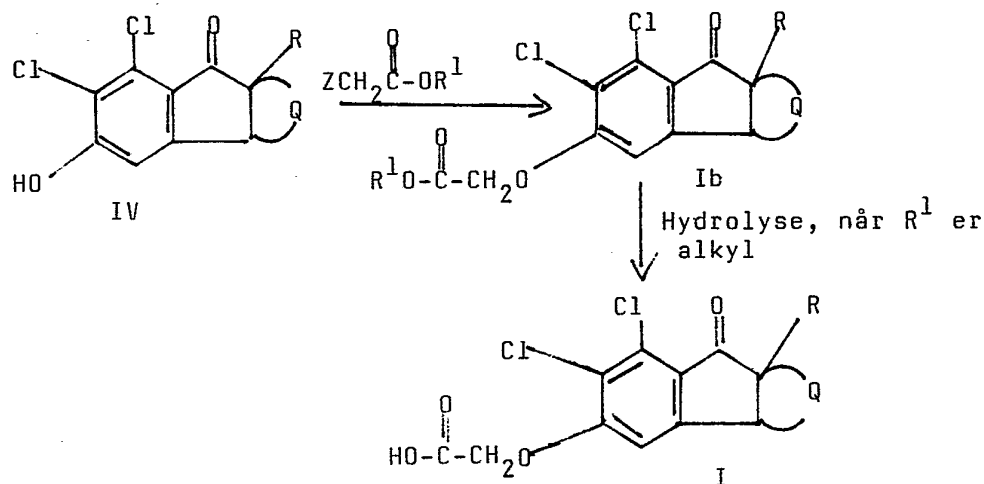


hvor i R har den i kravet angivne betydning. De som udgangsmaterialer anvendte (1-oxo-inden-5-yl-oxo)eddikesyrer er beskrevet i USA patent nr. 3 668 241.

1-oxo-2,3-hydrocarbylen-5-indanyloxy-eddikesyrerne kan ifølge en anden udførelsesform fremstilles ved en etherifikationsmetode, hvorved en halogeneddikesyre eller en ester deraf med formelen:

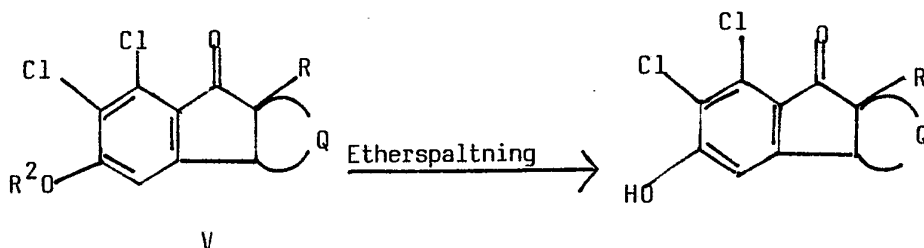


hvor i R^1 er hydrogen eller en alkylgruppe med 1 - 5 carbonatomer, og Z er halogen, omsættes med en 2,3-hydrocarbylen-5-hydroxy-1-indanon (IV). Følgende skema viser denne reaktion:



hvor R, R¹, Q og Z har den ovennævnte betydning. Reaktionen udføres i nærværelse af en base, såsom et alkalimetaltcarbonat, -hydroxid eller -alkoxid, såsom kaliumcarbonat, natriumcarbonat, natriumhydroxid eller natriumethoxid. Ethvert opløsningsmiddel, der er inert eller i det væsentlige inert over for reagenserne, og hvori reagenserne har en rimelig opløselighed, kan anvendes. Acetone, ethanol og dimethylformamid har for eksempel vist sig særligt hensigtsmæssige som opløsningsmidler. Reaktionen kan udføres ved en temperatur fra 25 °C til opløsningsmidlets kogepunkt. Reaktionen med halogeneddikesyre eller esteren er sædvanligvis afsluttet i løbet af 10 - 60 minutter. Hvis der anvendes en halogeneddikesyreester, hydrolyseres den dannede ester til dannelsen af den frie syre på i og for sig kendt måde.

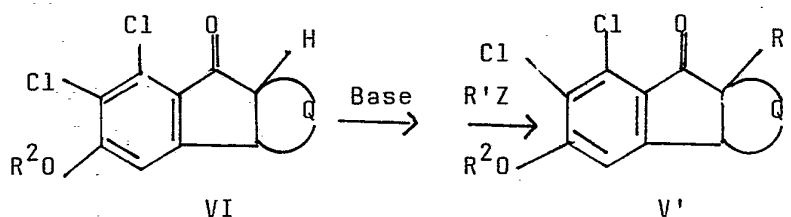
De som udgangsmaterialer anvendte 2,3-hydrocarbylen-5-hydroxy-1-indanoner (IV) fremstilles ved behandling af den tilsvarende substituerede 2,3-hydrocarbylen-5-alkoxy-1-indanon med et etherspaltningsreagens, såsom aluminiumchlorid, pyridin-hydrochlorid eller natrium i flydende ammoniak. Hvis aluminiumchlorid anvendes, kan opløsningsmidlet være heptan, carbonsulfid eller methylenchlorid, og hvis man anvender pyridin-hydrochlorid, er det ikke nødvendigt at anvende et opløsningsmiddel. Følgende skema viser denne proces:



hvor Q og R har den ovennævnte betydning, og R² er alkyl.

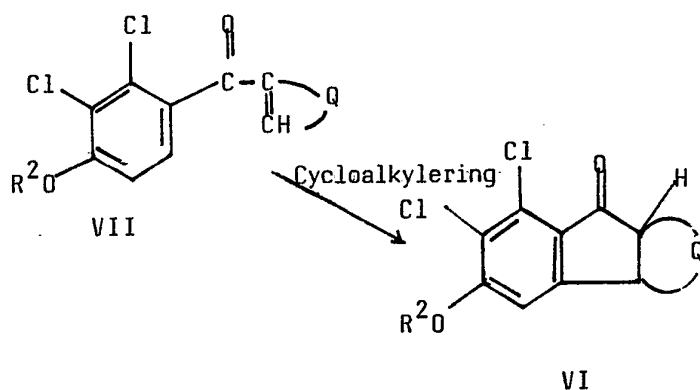
De 2-substituerede 2,3-hydrocarbylen-5-alkoxy-1-indanoner (V') fremstilles ved behandling af en 2,3-hydrocarbylen-

5-alkoxy-1-indanon (VI) med et tilsvarende alkyleringsmiddel med formlen: R'Z, hvor R' betegner alkyl med 1-5 carbonatomer, og Z har den i kravet angivne betydning. Denne reaktion udføres ved først at behandle en 2,3-hydrocarbylen-5-alkoxy-1-indanon (VI) med en base, f.eks. et alkalimetallhydrid, såsom natriumhydrid, eller et alkalimetallalkoxid, f.eks. kalium-tertiær-butoxid. Andre anvendelige baser er natriumamid og lithiumamid. Denne basebehandlede forbindelse behandles derefter med alkyleringsmidlet R'Z. Et vilkårligt opløsningsmiddel, der er inert eller i det væsentlige inert overfor de anvendte reagenser, kan anvendes. Egnede opløsningsmidler omfatter for eksempel 1,2-dimethoxyethan, terciær butanol, benzen, dimethylformamid eller lignende opløsningsmidler. Reaktionen kan udføres ved en temperatur mellem 25 °C og 150 °C. Sædvanligvis udføres reaktionen ved en temperatur mellem 75 °C og 90 °C. Følgende skema viser denne proces:



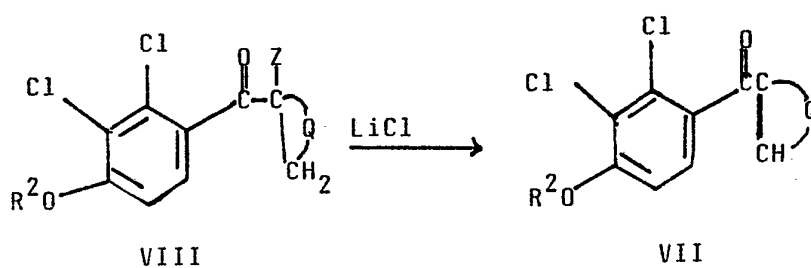
hvor Q, R', R² og Z har den ovennævnte betydning.

De ovennævnte 2,3-hydrocarbylen-5-alkoxy-1-indanoner (VI) kan dannes ved cycloalkylering af en alkoxy-substitueret cycloalkenoylbenzen (VII) ved behandling med en elektron-acceptor-syre, f. eks. en Lewis-syre, såsom koncentreret svovlsyre, polyphosphorsyre eller bortrifluorid. Reaktionen kan udføres ved en temperatur mellem 0 °C og 60 °C. Sædvanligvis foretrækkes det at udføre reaktionen ved stuetemperatur. Følgende skema viser denne proces:



hvor R^2 og Q har den ovennævnte betydning.

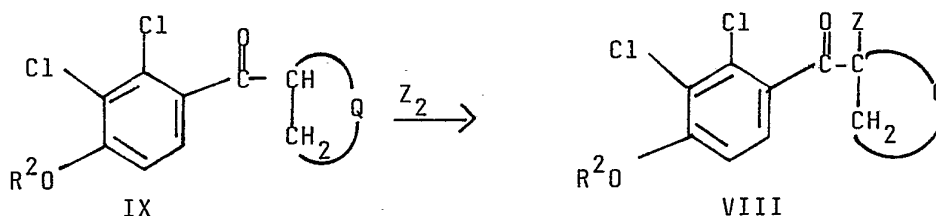
De alkoxy-substituerede cycloalkanoylbenzener (VII), der anvendes ovenfor, kan fremstilles ved behandling af en alkoxy-substitueret 2-halogencycloalkanoylbenzen (VIII) med et dehydrohalogeneringsmiddel, såsom lithiumbromid eller lithiumchlorid. Egnede opløsningsmidler til denne reaktion omfatter dimethylformamid og lignende. Denne reaktion udføres hensigtsmæssigt ved en temperatur mellem $50\text{ }^\circ\text{C}$ og $120\text{ }^\circ\text{C}$ i et tidsrum mellem 1 time og 6 timer. Følgende skema viser denne reaktion:



hvor Q og R^2 har den ovennævnte betydning.

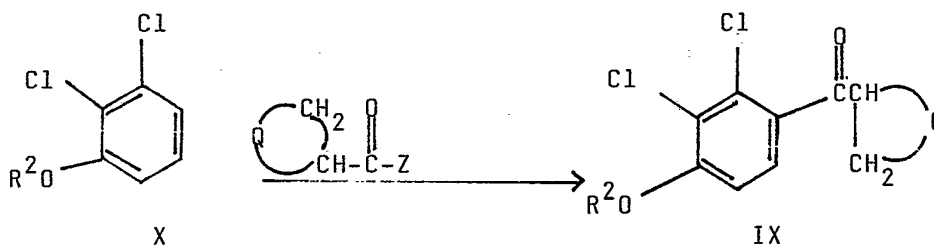
De alkoxy-substituerede (2-halogencycloalkanoyl)benzener (VIII) fremstilles ved behandling af en alkoxy-substitueret cycloalkanoylbenzen (IX) med et halogeneringsmiddel, såsom brom, chlor eller sulfurylchlorid. Egnede opløsningsmidler til denne reaktion omfatter eddikesyre eller chloroform. Reaktionen udføres hensigtsmæssigt ved en temperatur mellem $0\text{ }^\circ\text{C}$ og kogepunktet for opløs-

ningsmidlet i et tidsrum mellem en halv time og to timer.
Følgende skema viser denne reaktion:



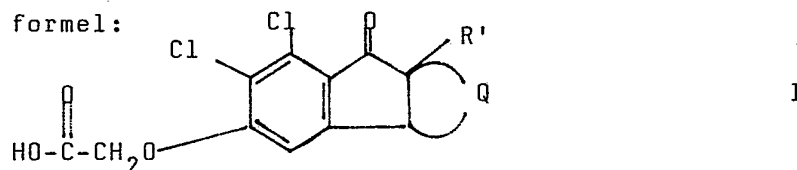
hvor Q , R^2 og Z har den ovennævnte betydning.

De alkoxysubstituerede cycloalkanoylbenzener (IX) er enten kendte forbindelser, eller de kan fremstilles ved omsætning af et cycloalkanoylhalogenid med en alkoxysubstitueret benzen (X) i nærværelse af en Friedel-Craft-katalysator, såsom aluminiumchlorid. Reaktionsmidlet og reaktionstemperaturen er ikke særlig kritisk, idet man kan anvende et vilkårligt opløsningsmiddel, der er inert over for acylhalogenidet og alkoxysubstituerede benzener, med gode resultater. Det har dog vist sig, at methylenchlorid er et særligt egnet opløsningsmiddel. Følgende skema viser denne reaktion:



hvor Q , R^2 og Z har den ovennævnte betydning.

Mange af de omhandlede forbindelser indeholder et asymmetrisk carbonatom i 2-stillingen som vist i efterfølgende formel:



hvor R' og Q har den tidligere anførte betydning.

Hvis denne situation eksisterer, kan de optiske antipoder adskilles ved de i det efterfølgende beskrevne metoder.

Adskillelsen af optiske isomere af de racemiske syrer kan udføres ved dannelse af et salt af den racemiske blanding med en optisk aktiv base, såsom (+) eller (-)-amphetamid, (-)-chinconidin, dehydroabiethylamin, (+) eller (-)- α -methylbenzylamin, (+) eller (-)- α -(1-naphthyl)-ethylamin, brucin eller strychnin, i et opløsningsmiddel, såsom methanol, ethanol, 2-propanolbenzen, acetonitril, nitromethan eller acetone. På denne måde dannes i opløsningen to diastereomere salte, hvoraf det ene sædvanligvis er mere opløseligt i opløsningsmidlet end det andet. Gentagne omkrystallisationer af det krystallinske salt giver sædvanligvis en ren diastereomer. Den optisk rene 1-oxo-2,3-hydrocarbylen-5-indanyloxy-eddikesyre fås ved tilsætning af en mineralsyre til saltet, ekstraktion af den frigivne syre i ether, afdampning af opløsningsmidlet og omkrystallisation af den optisk rene antipode.

Den anden optisk rene antipode kan sædvanligvis fås ved anvendelse af en anden base til dannelse af det diastereomere salt. Det er fordelagtigt at anvende den partielt spaltede syre fra filtratet efter fraskillelsen af det ene diastereomere salt og yderligere at rense stoffet ved anvendelse af den anden optisk aktive base.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen forklæres nærmere ved hjælp af følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

(1,2-dichlor-4b,5,6,7,8,8a-hexahydro-9-oxofluoren-3-yl-

oxy)eddikesyre

Trin A: Cyclohexyl-(2,3-dichlor-4-methoxyphenyl)-keton

En blanding af 2,3-dichloranisol (88,5 g, 0,5 mol) og cyclohexancarbonylchlorid (81 g, 0,55 mol) i methylenchlorid (400 ml) afkøles til 5 °C og behandles med aluminiumchlorid (74 g, 0,55 mol) i en halv time. Reaktionsblandingen bringes op på 25 °C ved henstand, og efter 16 timers forløb udhældes den i isvand (1 liter) og saltsyre (200 ml). Den organiske fase vaskes med 10% natriumhydroxid og mættet saltopløsning og tørres over magnesiumsulfat. Efter afdampning af opløsningsmidlet omkrystalliseres produktet af hexan, hvorved fås 42,3 g cyclohexyl-(2,3-dichlor-4-methoxyphenyl)-keton, der smelter ved 97 - 98 °C.

Elementaranalyse for $C_{14}H_{16}Cl_2O_2$:

Beregnet: C 58,55, H 5,62

Fundet: C 58,92, H 5,64.

Trin B: 1-bromcyclohexyl-(2,3-dichlor-4-methoxyphenyl)-keton

Brom (22,4 g, 0,14 mol) i eddikesyre (50 ml) dryppes under omrøring til en opløsning af cyclohexyl-(2,3-dichlor-4-methoxyphenyl)-keton (40 g, 0,14 mol) og 30% hydrogenbromidsyre (0,5 ml) i eddikesyre (400 ml) i løbet af 1,5 timer ved 25 °C. Blandingen hældes i 1,5 liter vand indeholdende 10 g natriumbisulfit. Det udskilte produkt omkrystalliseres af cyclohexan til dannelselse af 47,3 g 1-bromcyclohexyl-(2,3-dichlor-4-methoxyphenyl)-keton, der smelter ved 94 - 95 °C.

Elementaranalyse for $C_{14}H_{15}BrCl_2O_2$:

beregnet: C 45,93, H 4,13
Fundet: C 45,77, H 4,11.

Trin C: 1-cyclohexenyl-(2,3-dichlor-4-methoxyphenyl)-keton

1-bromcyclohexyl-(2,3-dichlor-4-methoxyphenyl)-keton (47,3 g, 0,13 mol), lithiumchlorid (16,5 g, 0,39 mol) og dimethylformamid (200 ml) opvarmes til 90 °C i 2 timer og hældes derefter i vand (1 liter) til dannelse af 36,5 g 1-cyclohexenyl-(2,3-dichlor-4-methoxyphenyl)-keton, der smelter ved 126 - 129 °C efter tørring ved 60 °C under vakuum i 16 timer.

Elementaranalyse for $C_{14}H_{14}Cl_2O_2$:

Beregnet: C 58,96, H 4,95
Fundet: C 58,87, H 5,10.

Trin D: 1a,1,2,3,4,4a-hexahydro-6-methoxy-7,8-dichlorfluoren-9-on

En blanding af 1-cyclohexenyl-(2,3-dichlor-4-methoxyphenyl)-keton (34 g, 0,12 mol) og polyphosphorsyre (340 g) opvarmes til 90 °C i 17 timer i en harpiksgryde. Knust is (1 kg) tilsættes til udfældning af produktet, som ved omkrystallisation af benzen:cyclohexan, 1:1, giver 18,4 g 1a,1,2,3,4,4a-hexahydro-6-methoxy-7,8-dichlorfluoren-9-on, der smelter ved 169 - 171 °C.

Elementaranalyse for $C_{14}H_{14}Cl_2O_2$:

Beregnet: C 58,96, H 4,95
Fundet: C 59,35, H 5,43.

Trin E: 1a,1,2,3,4,4a-hexahydro-6-hydroxy-7,8-dichlorfluoren-9-on

En blanding af 1a,1,2,3,4,4a-hexahydro-6-methoxy-7,8-dichlorfluoren-9-on (4,0 g, 0,014 mol) og pyridin-hydrochlorid (40 g) opvarmes til 170 °C i 2 timer og hældes dernæst på vand (800 ml). Det udskilte 1a,1,2,3,4,4a-hexahydro-6-hydroxy-7,8-dichlorfluoren-9-on (3,75 g) smelter ved 212 - 219 °C efter omkrystallisation af ethanol.

Elementaranalyse for $C_{13}H_{12}Cl_2O_2$:

Beregnet: C 57,58, H 4,46

Fundet: C 57,12, H 4,53.

Trin F: (1,2-dichlor-4b,5,6,7,8,8a-hexahydro-9-oxofluoren-3-yloxy)eddikesyre

En blanding af 1a,1,2,3,4,4a-hexahydro-6-hydroxy-7,8-dichlorfluoren-9-on (3,55 g, 0,0131 mol), kaliumcarbonat (3,62 g, 0,0262 mol) og ethylbromacetat (4,37 g, 0,0262 mol) i dimethylformamid (30 ml) opvarmes til 55 - 60 °C under nitrogen i 3 timer, behandles derefter med kaliumhydroxid (1,90 g, 0,0288 mol) i 30 ml methanol og opvarmes på dampbad i 3 timer. Reaktionsblandingen hældes i 500 ml vand og gøres sur med 12 N saltsyre til udfældning af 2,00 g (1,2-dichlor-4b,5,6,7,8,8a-hexahydro-9-oxofluoren-3-yloxy)eddikesyre, der smelter ved 202 - 206 °C efter omkrystallisation af eddikesyre:vand, 3:2.

Elementaranalyse for $C_{15}H_{14}Cl_2O_4$:

Beregnet: C 54,73, H 4,29

Fundet: C 54,84, H 4,37.

EKSEMPEL 2

[1,1a-dihydro-4,5-dichlor-6a-isopropyl-6-oxocycloprop-
[a]-inden-3-yloxy]eddikesyre

Trin A: (1-oxo-2-brom-2-isopropyl-6,7-dichlor-5-inda-
nyloxy)eddikesyre

Til en opløsning af (1-oxo-2-isopropyl-6,7-dichlor-5-indanyloxy)eddikesyre (31,5 g, 0,10 mol) i 500 ml eddikesyre sættes 5 dråber af en 48% hydrogenbromidopløsning og derefter en opløsning af 7,5 ml brom i 30 ml eddikesyre i løbet af 30 minutter. Den orange opløsning omrøres i 1 time ved 20 - 25 °C og hældes derefter i vand (2,0 liter) indeholdende 5 g natriumbisulfit. (1-oxo-2-brom-2-isopropyl-6,7-dichlor-5-indanyloxy)eddikesyre (37,1 g, 93%), smeltepunkt 150 - 153 °C, udskilles og anvendes direkte i næste trin.

Trin B: (1-oxo-2-isopropyl-6,7-dichlorinden-5-yloxy)-
eddikesyre

(1-oxo-2-brom-2-isopropopyl-6,7-dichlor-5-indanyloxy)-eddikesyre (17,3 g, 0,044 mol) opløses i dimethylsulfoxid (DMSO, 100 ml), omrøres under nitrogen, og 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) (13 g) tildryppes. Ved ophør af den exoterme reaktion opbevares blandingen ved 20 - 25 °C i 1,5 timer og hældes i vand (1,5 liter). Bundfaldet omkrystalliseres af eddikesyre:vand 1:1, hvorved fås (1-oxo-2-isopropyl-6,7-dichlorinden-5-yloxy)eddikesyre (9,6 g), smeltepunkt 175,5 - 176 °C.

Elementaranalyse for $C_{14}H_{12}Cl_2O_4$:

Beregnet: C 53,36, H 3,84

Fundet: C 53,55, H 3,89.

Trin C: [1,1a-dihydro-4,5-dichlor-6a-isopropyl-6-oxocycloprop[a]inden-3-yloxy]eddikesyre

(1-oxo-2-isopropyl-6,7-dichlorinden-5-yloxy)eddikesyre (6,3 g, 0,02 mol) opløses i DMF (300 ml), og natriumhydrid (1,7 g, 57% i mineralolie) sættes til DMF (50 ml), og derpå sættes under køling trimethylsulfoxoniumiodid (8,6 g) til sidstnævnte opløsning. Opløsningerne forenes, opbevares ved 20 - 30 °C i 3,5 timer og udhældes på 1,5 liter isvand.

Opløsningen ekstraheres med hexan, gøres sur med 12 N salt- syre og ekstraheres med ether. Etherekstrakten vaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes. Der fås en viskos gul olieagtig remanens, der efter udrivning med hexan danner et fast stof, som omkrystalliseres af benzen-hexan (20:1) og butylchlorid, hvorved fås 2,0 g [1,1a-dihydro-4,5-dichlor-6a-isopropyl-6-oxocycloprop- [a]-inden-3-yloxy]eddikesyre, smeltepunkt 133 - 142 °C.

Elementaranalyse for $C_{15}H_{14}Cl_2O_4$:

Beregnet: C 54,73, H 4,29

Fundet: C 54,84, H 4,27.

EKSEMPEL 3

[1,1a-dihydro-4,5-dichlor-6a-ethyl-6-oxocycloprop[a]- inden-3-yloxy]eddikesyre

En opløsning af (1-oxo-2-ethyl-6,7-dichlor-inden-5-yloxy)eddikesyre (3,1 g, 0,01 mol) i DMF (20 ml) afkøles på isbad og behandles med natriumhydrid (0,42 g, 57% oliedispersion, 0,01 mol). Reaktionsblandingen omrøres ved 25 °C i 1,5 timer og behandles derefter med en opløsning, der er fremstillet af natriumhydrid (0,84 g af en 57% oliedispersion, 0,02 mol) og trimethylsulfoxo-

niumiiodid (4,4 g, 0,02 mol) i 20 ml dimethylformamid. Efter omrøring i 2 timer hældes reaktionsblandingen i 100 ml vand, ekstraheres med hexan til fjernelse af mineralolien, gøres sur med saltsyre, ekstraheres med ether, der er vasket med vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes i vakuum, hvorved fås 1,1 g [1,1a-dihydro-4,5-dichlor-6a-ethyl-6-oxocycloprop[a]inden-3-yloxy]eddikesyre, som smelter ved 167 °C efter omkrystallisation af nitromethan.

Elementaranalyse for $C_{14}H_{12}Cl_2O_4$:

Beregnet: C 53,35, H 3,84

Fundet: C 53,02, H 3,79.

EKSEMPEL 4

(1,3-dichlor-4b,5,6,7,8,8a-hexahydro-8a-methyl-9-oxofluoren-3-yloxy)eddikesyre

Trin A: 1a-methyl-1a,1,2,3,4,4a-hexahydro-6-methoxy-7,8-dichlor-fluoren-9-on

Kalium-tert.-butoxid (8,95 g, 0,080 mol) i tert.-butanol (200 ml) sættes til en tilbagesvalende opløsning af 1a,1,2,3,4,4a-hexahydro-6-methoxy-7,8-dichlorfluoren-9-on (15,2 g, 0,053 mol) i tør benzen (200 ml) og tert.-butanol (25 ml) under nitrogen. Opløsningen opvarmes under tilbagesvaling i en halv time, afkøles, methyliodid (17,0 ml, 0,22 mol) tilsættes, og blandingen opvarmes under tilbagesvaling og afkøles derefter. Vand (50 ml) tilsættes, og efter inddampning af blandingen til tørhed fås 12,4 g 1a-methyl-1a,1,2,3,4,4a-hexahydro-6-methoxy-7,8-dichlorfluoren-9-on, som smelter ved 94 - 95 °C efter omkrystallisation af eddikesyre.

Elementaranalyse for $C_{15}H_{16}Cl_2O_2$:

Beregnet: C 60,21, H 5,39

Fundet: C 60,44, H 5,66.

Trin B: 1a-methyl-1a,1,2,4,4a-hexahydro-6-hydroxy-7,8-dichlorfluoren-9-on

En blanding af 1a-methyl-1a,1,2,3,4,4a-hexahydro-6-methoxy-7,8-dichlorfluoren-9-on (12,2 g, 0,041 mol) og pyridin-hydrochlorid (120 g) opvarmes til 170 °C i 3 timer og hældes derefter i vand (1 liter). Det udskilte 1a-methyl-1a,1,2,3,4,4a-hexahydro-6-hydroxy-7,8-dichlorfluoren-9-on (9,7 g) smelter ved 217 - 219,5 °C efter omkrystallisation af ethanol.

Elementaranalyse for $C_{14}H_{14}Cl_2O_2$:

Beregnet: C 58,96, H 4,95

Fundet: C 59,59, H 5,32.

Trin C: (1,2-dichlor-4b,5,6,7,8,8a-hexahydro-8a-methyl-9-oxo-fluoren-3-yloxy)eddikesyre

En blanding af 1a-methyl-1a,1,2,3,4,4a-hexahydro-6-hydroxy-7,8-dichlorfluoren-9-on (2,85 g, 0,01 mol), kaliumcarbonat (2,76 g, 0,02 mol) og ethylbromacetat (3,34 g, 0,02 mol) i dimethylformamid (30 ml) opvarmes til 55 - 60 °C i 3 timer og behandles derefter med kaliumhydroxid (1,45 g, 0,022 mol) opløst i en minimal mængde vand i 30 ml methanol og opvarmes på dampbad i 3 timer. Reaktionsblandingen hældes i 500 ml vand og gøres sur med 12 N saltsyre til udfældning af et gummiagtigt produkt. Dette optages i ether, tørres, inddampes, udrives med hexan og omkrystalliseres af eddikesyre:vand (3:2), hvorved fås 2,22 g (1,2-dichlor-4b,5,6,7,8,8a-hexahydro-8a-methyl-9-oxo-fluoren-3-yloxy)eddikesyre, som smelter ved 159 - 161 °C.

Elementaranalyse for $C_{16}H_{16}Cl_2O_4$:

Beregnet: C 55,99, H 4,70

Fundet: C 56,06, H 4,74.

Nogle typiske forbindelser, fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, blev testet for diuretisk og uricosuretisk aktivitet ved følgende procedure:

Fastende han-chimpanser med en vægt på 21 - 77 kg blev immobiliseret ved phencyclidin (hvilket viste sig uden virkning på resultaterne) (1,0 - 1,5 mg/kg im plus 0,25 mg/kg iv om fornødent) og blev forberedt til katerisation for standard renal udtømningsundersøgelse ved den sædvanlige kliniske aseptiske procedure. Pyrogenfrit inulin (iv) anvendtes til måling af glomerulær filtreringshastighed (GFR). Udtømning af inulin, urat og udskilleleshastighed for Na^+ , K^+ og Cl^- blev bestemt ved standard autonalyse (inulin og urat i chimpanse-plasma er frit filtrerbart). Gennemsnitlig kontrol-udtømning blev beregnet fra tre efter hinanden følgende 20 min. perioder. Værdier for lægemiddel-respons blev bestemt som gennemsnit af otte 15 - 20 min. udtømningsperioder efter oral indgift af en vandig opløsning af forbindelsen gennem et nasalt kateter. Alle data bestemtes som difference mellem (middel)værdier for behandling og kontrol, opnået fra enkelte forsøg.

De diuretiske (D) og uricosuretiske (U) data for chimpanser er angivet ved et point-system på følgende måde:

Data for diuretisk test på chimpansen blev oprindeligt beregnet som en Δ/u ækv./min., og urat-data er målt som $\Delta^C_{urat}/C_{inulin}$. De opnåede point-værdier er følgende:

Diuretisk aktivitet

<u>Points</u>	<u>Δ/u ækv./min.</u>
0	0 - 49
±	50 - 99
1	100 - 199
2	200 - 299
3	300 - 399
4	400 - 499
5	500 - 599
>5	> 600

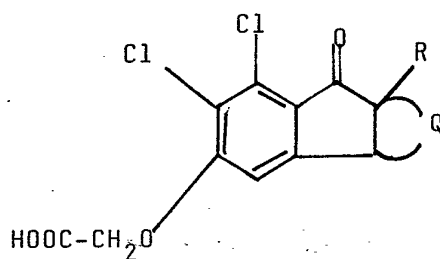
Uricosuretisk aktivitet

<u>Points</u>	<u>Δ $C_{\text{urat}}/C_{\text{inulin}}$</u>
0	0 - 0,05
±	0,05 - 0,09
1	0,1 - 0,19
2	0,2 - 0,29
3	0,3 - 0,39
4	0,4 - 0,49
5	0,5 - 0,59

Alle doser var på 5 mg/kg po (oralt).

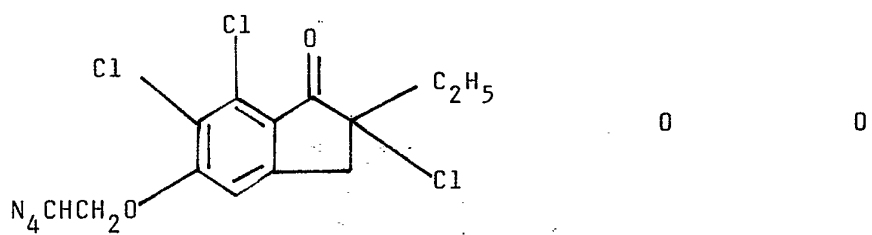
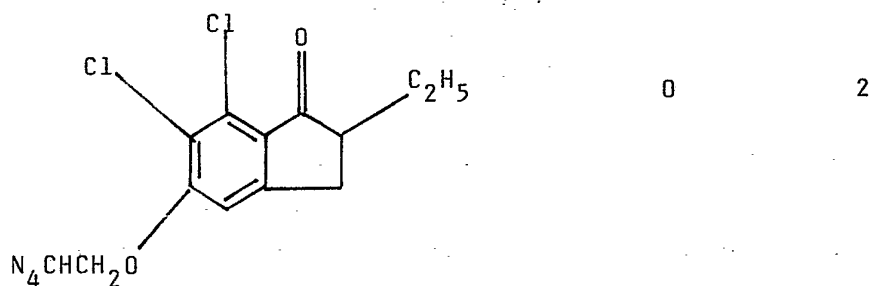
I efterfølgende tabel er angivet resultaterne af nogle bestemmelser af aktiviteten for nogle typiske af de omhandlede forbindelser i sammenligning med de kendte diuretiske midler furosemid og hydrochlorthiazid og to andre kendte forbindelser.

TABEL



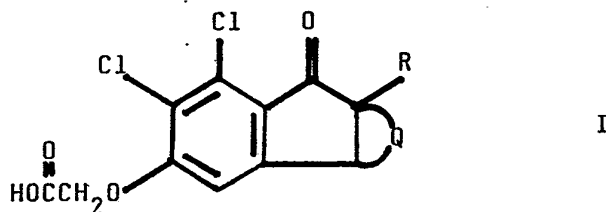
R	Q	Chimp.	5 po
		D	U
H	$-(CH_2)_4-$	±	2
CH ₃	$-(CH_2)_4-$	4	3
Furosemid		>5	0
Hydrochlorthiazid		1	0

Sammenligningsforbindelser med formlerne:



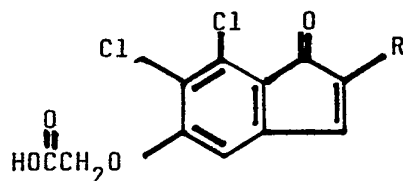
P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-oxo-2,3-hydrocarbylen-5-indanyloxy-eddikesyrer med den almene formel:



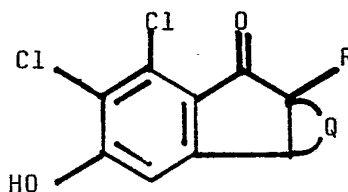
hvor R er hydrogen eller alkyl med 1-5 carbonatomer, og Q er methylen, ethylen, trimethylen eller tetramethylen, eller et ugiftigt farmaceutisk acceptabelt salt deraf med en base, k e n d e t e g n e t ved,

a) at en forbindelse med formlen:

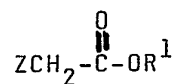


hvor R er hydrogen eller alkyl med 1-5 carbonatomer, omsettes med et methylenyleringsmiddel til dannelsen af en tilsvarende forbindelse med den i indledningen til kravet angivne formel, hvori Q betyder methylen, eller

b) at en forbindelse med formlen:



hvor R og Q har den ovennævnte betydning, omsættes med en forbindelse med formlen



hvor Z er et halogenatom, og R^1 er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-5 carbonatomer, i nærværelse af en base, hvorpå reaktionsproduktet, såfremt R^1 er en alkylgruppe, hydrolyseres, hvorefter den fremstillede syre om ønsket overføres i et tilsvarende ugiftigt farmaceutisk acceptabelt salt deraf med en base.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 4885/72 (patent nr. 133986)
DE offentliggørelsesskrifter nr. 1958918, 1958919.