

372175



Case 4104/77-03

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE A-61 C-07
SUBCLASE K D

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

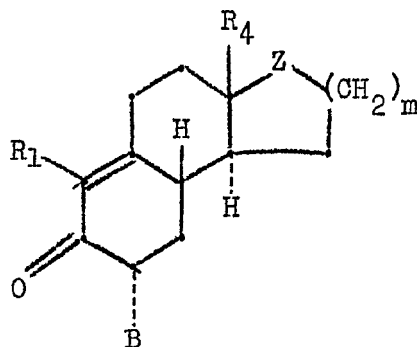
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TRI-
CICLICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE
& CIE., S.A., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos tricíclicos y a un procedimiento para su preparación. Más particularmente, este invento se refiere a los compuestos de la fórmula

5.



I

10.

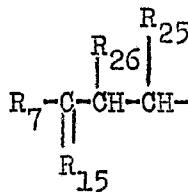
en la que B es carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, ariloxi-carbonilo, ciano, alquilo inferior-sulfinilo o alquilo inferior-sulfonilo;

372175

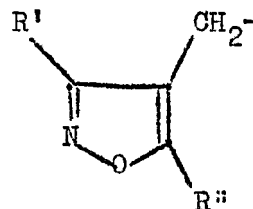


Z es carbonilo, alquilendioxi-
lino o CH(OR₂); R₁ es hidrógeno,
alquilo inferior o una agrupación de las fórmulas

5.



o



;

10.

R₂ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi-
lino inferior-alquilo inferior, fenil-alquilo in-
ferior, tetrahidropirani-
lino, alcanilo infe-
rior, benzoilo, nitrobenzoilo, carboxi-alca-
noilo inferior, carboxibenzoilo, trifluoroace-
tilo o canfosulfonilo; R₄ es hidrógeno o al-
quilo inferior; R₇ es alquilo inferior; R₁₅
es oxo, alquilendioxi-
lino o (hidrógeno y alcoxi-
lino inferior), R₂₅ y
R₂₆ son hidrógeno, hidroxilo o alquilo infe-
rior; R' es alquilo inferior o hidrógeno; R''
es alquilo inferior, alcarilo inferior, aral-
quilo o hidrógeno; y m es 1 o 2,

15.

20.

y a las sales alcalinometálicas de los compuestos de esta
índole en que B es carboxilo. En las fórmulas aquí pre-
sentes, los diversos substituyentes de los compuestos cí-
clicos están unidos al núcleo cíclico por una de dos anotaciones: una línea sólida (—), que indica un substituyente dispuesto en la orientación beta (o sea encima del plano del papel), o una línea de trazos (---), que indica un substituyente dispuesto en la orientación alfa (debajo del plano del papel).

25.

372175



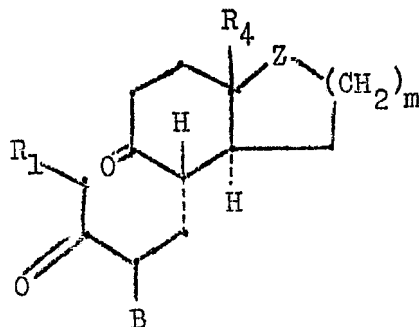
- En la forma como aquí se usa, la expresión, "alquilo inferior" comprende las fracciones moleculares de hidrocarburo lo mismo de cadena lineal que de cadena ramificada, como metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, butilo terciario, etc., que tienen de 1 a 7 átomos de carbono en la cadena. Los compuestos preferidos son los derivados en que R_4 es metilo, etilo, y propilo, los cuales pueden ser convertidos en esteroides que manifiestan propiedades farmacológicas excepcionalmente activas tal como se describe más adelante.
5. La expresión formativa "alquilo inferior", cuando se usa en expresiones tales como alcoxilo inferior-alquilo inferior, tiene el mismo significado. Así, ejemplos de la expresión alcoxilo inferior-alquilo inferior son alfa-etoxi-etilo y 3-propoxi-propilo. Ejemplos de alcanilo inferior son acetilo y propionilo u otros radicales derivados de ácidos alcanocarboxílicos inferiores, de 1 a 6 átomos de carbono, alquilendioxilo inferior se entiende que significa alquileo de 1 a 6 átomos de carbono y ejemplos de ello son 1,2-etilendioxilo, 2,2-dimetil-1,3-propilendioxilo, 1,2-propilendioxilo, 2,3-butilendioxilo, etc. Ejemplos de "arilendioxilo" son fenilendioxilo, 1,2-naftilendioxilo, 2,3-naftilendioxilo, etc. La expresión "nitrobenzoilo" comprende, en la forma como aquí se usa, las fracciones moleculares benzenicas que contienen uno o más substituyentes nitro; por ejemplo, fracciones de nitrobenzoilo como 4-nitro-benzoilo y fracciones de di-nitrobenzoilo como 3,5-dinitro-benzoilo.
10. La expresión carboxi-alcanoilo inferior comprende los ácidos alifáticos dibásicos de 1 a 7 átomos de carbono, con ausencia de una fracción molecular OH. Del mismo modo, la expresión "carboxi-benzoilo" denota, por ejemplo, ácidos
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

372175



- ftálicos con ausencia de una fracción molecular de OH. La expresión "haluro" o "halógeno" comprende cloro, flúor, bromo y yodo. La expresión "alcoxilo inferior" designa, en la forma como aquí se utiliza, un grupo de éter alquílico inferior, como metoxilo, etoxilo, etc., en el que el grupo alquílico tiene la misma definición que se ha dado antes. La expresión "alcoxilo inferior-carbonil-metileno" incluye, por ejemplo, etoxi-carbonil-metileno. La expresión "ariloxilo inferior-carbonil-metileno" incluye, por ejemplo, feniloxi-carbonil-metileno. La expresión "arilo" comprende fenilo o fenilo que tenga uno o más substituyentes tomados del grupo constituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, amino y halógeno. La expresión "alquilarilo inferior" comprende, por ejemplo, tolilo y etilfenilo. La expresión "cicloalquilo" incluye los anillos que contienen de 1 a 6 átomos de carbono; por ejemplo ciclohexilo y ciclopentilo. Compuesto de este invento especialmente preferidos son aquellos en los que "Z" es alcoxilo inferior, particularmente butoxilo terciario, aunque los otros derivados definidos antes pueden emplearse apropiadamente de acuerdo con el procedimiento de este invento.

Según este invento, los compuestos de la fórmula I se preparan tratando un compuesto de la fórmula



II

25.

372175



donde B, R₁, R₄, Z y m tienen el mismo significado que antes,

5. con un agente ciclizante básico y, si se desea, esterificar-se un producto de reacción de la fórmula I en que B sea carboxilo, para formar un éster alquílico inferior o arílico o acidificarse un producto de reacción obtenido de un compuesto de la fórmula II en que B sea carboxilo, para formar el ácido libre.

10. La ciclización debe efectuarse en condiciones de reacción que no escindan el grupo protector de cetal cíclico. Ejemplos de reactivos de ciclización básicos son, verbigracia, una solución acuosa diluída de hidróxidos de metal alcalino o hidróxidos de metal alcalinotérreo, como, por ejemplo, el hidróxido sódico, el hidróxido lítico, el
15. hidróxido cálcico, etc. La ciclización se lleva a cabo apropiadamente en un disolvente orgánico inerte, como hidrocarburos (por ejemplo, benceno o tolueno) y éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano). La ciclización puede efectuarse a la temperatura ambiente o por encima de la temperatura
20. ambiente; pero por cuestión de conveniencia es preferible efectuar la reacción alrededor de la temperatura ambiente.

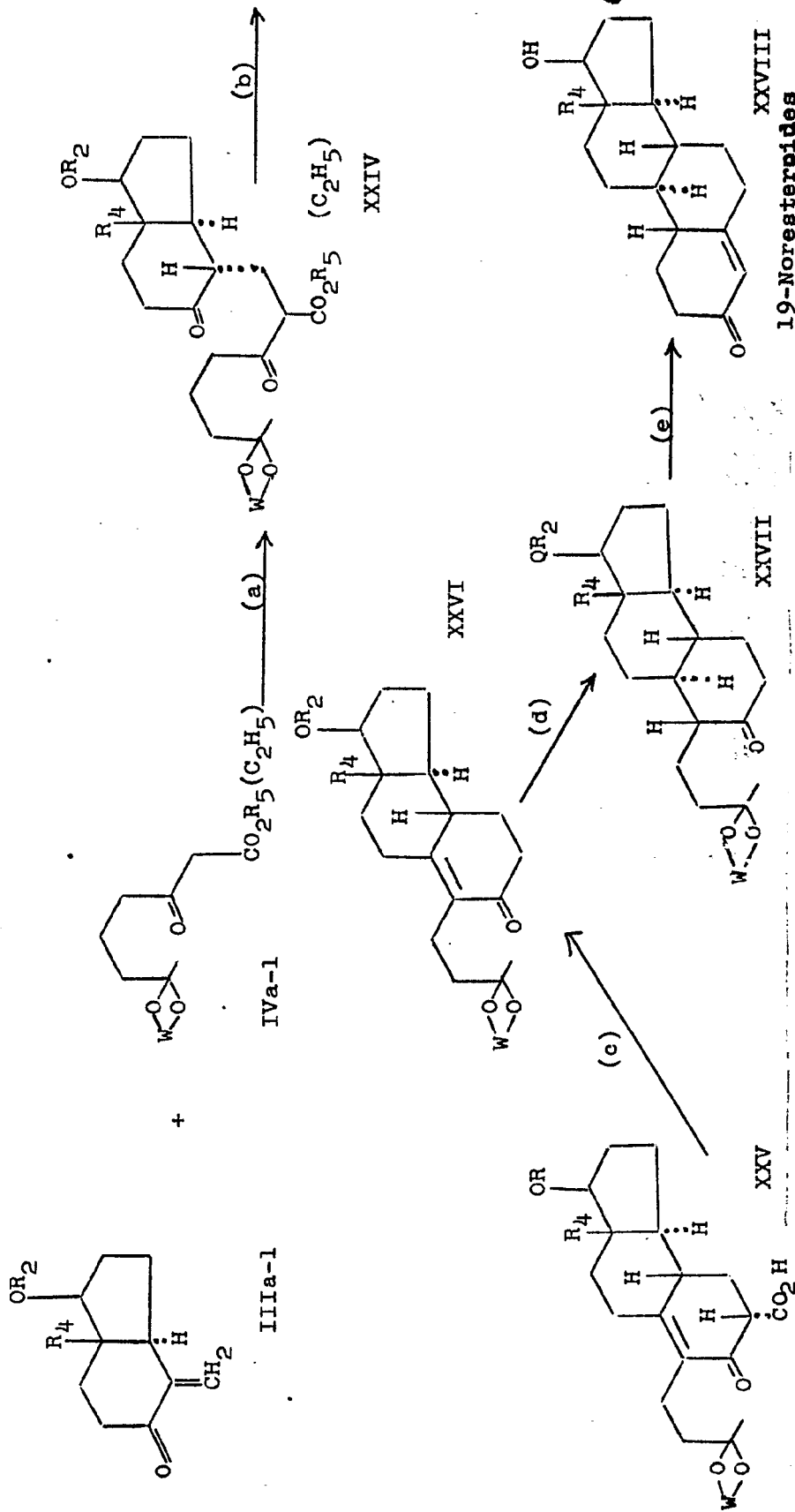
- Los nuevos compuestos suministrados por este invento son útiles como intermediarios para la preparación de esteroides conocidos que tienen actividad farmacéutica.
25. Los procedimientos de este invento establecen una nueva vía para la preparación de compuestos esteroideos. Por ejemplo, los intermediarios y los procedimientos de este invento pueden utilizarse para preparar norgestrel. Esto puede llevarse a cabo preparando los análogos 7a -éticos de la
30. fórmula IIIa-1 tal como se ha descrito en el esquema de reac·



ción D, con empleo de los pasos de reacción (a), (b), (c), (d) y (e), seguido por oxidación utilizando, por ejemplo, reactivo de Jones y etinilación. Se apreciará además utilizando el enantiómero ópticamente activo $7\alpha\beta$ -etílico de la fórmula IIIa-1 del esquema de reacción D, pueden prepararse norgestrel ópticamente activo.

POOR
QUALITY

ESQUEMA DE REACCION D



donde R₂, R₄ y R₅ tienen el mismo significado que antes, mientras que W es el resto de la fracción molecular cetálica (por ejemplo, un radical alquilenico o arilénico)

372175



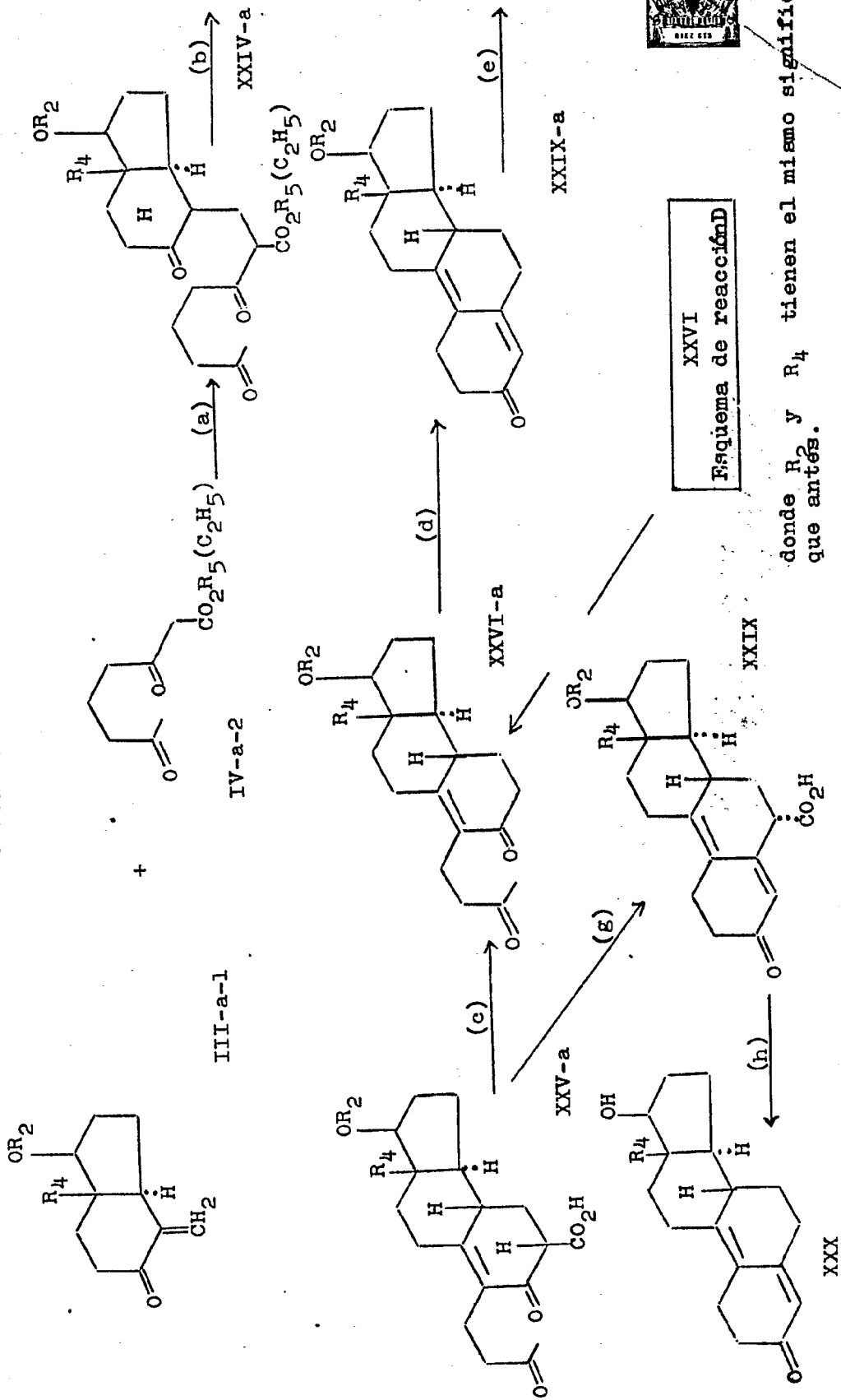
372175



- Además, pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción E esteroides delta^{4,9(10)}. Así, en una modalidad específica ejemplificada en el esquema de reacción E, se preparan esteroides abarcados por el género de la fórmula XXX. El éster diénico de la fórmula IV-a-2 se hace reaccionar con la metilencetona de la fórmula III-a-1 de acuerdo con la etapa (a) en presencia de un alcóxido alcalino (como metóxido sódico O,1-n) en un disolvente metanólico, empleando un intervalo de temperatura de 0°C a 20°C, para formar la triona substituida de la fórmula XXIV-a. El compuesto de la fórmula XXIV-a de acuerdo con la etapa (b) del esquema de reacción E puede ser hidrolizado y cerrado en el anillo utilizando un ácido de haluro de hidrógeno (como el bromuro de hidrógeno) en acetona acuosa, a temperatura de unos 20°C, para formar el compuesto ácido XXV-a. La descarboxilación del compuesto XXV-a en tolueno en reflujo, a tenor de la etapa (c), da el compuesto XXVI-a. Los esteroides diénicos de la fórmula XXIX-a pueden obtenerse de acuerdo con la etapa (d) del esquema de reacción E ciclizando el compuesto de la fórmula XXVI-a con el uso de un alcóxido alcalino (preferentemente, butóxido potásico terciario) en benceno. Los esteroides 17-hidroxi-diénicos de la fórmula XXX se obtienen, de acuerdo con la etapa (e) del esquema de reacción E, por reflujo en metanol acuoso y en presencia de ácido (de preferencia, cloruro de hidrógeno).
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

POOR
QUALITY

ESQUEMA DE REACCION E



XXVI
Esquema de reacción D

donde R₂ y R₄ tienen el mismo significado que antes.

372175



372175



Alternativamente, el tratamiento del compuesto XXV-a con una base en la etapa (g) utilizando los mismos reactivos y las mismas condiciones que se han descrito para la etapa (d) anterior da el ácido carboxílico tetracíclico XXIX, el cual, por tratamiento con ácido mineral concentrado (por ejemplo, ácido clorhídrico) a temperatura elevada (por ejemplo, 70 a 100°C y, preferentemente, unos 80°C) da el compuesto esteroideo de la fórmula XXX en la etapa (h).

El compuesto ceto XXVI del esquema de reacción D puede ser convertido también en intermediarios esteroideos de la fórmula XXVI-a por hidrólisis suave de la fracción molecular cetálica, empleando ácido clorhídrico 0,1-n en un disolvente (como el tetrahidrofurano), a temperatura de unos 20°C, de acuerdo con la etapa (f) del esquema de reacción E. Los esteroides de la fórmula XXX pueden ser convertidos en estrógenos de utilidad farmacéutica por medios conocidos (véase Velluz y col., *Angewandte Chemie* 72, 725, 1960).

La utilidad definitiva de los compuestos de la fórmula I depende de la naturaleza de R₁ y R₄. Por ejemplo, los compuestos en los que R₁ es hidrógeno pueden conducir, o bien a 19-nor-esteroides (Velluz y col., *Angewandte Chemie* 72, 725, 1960), o bien, alternativamente, a 10alfa-19-nor-esteroides, según las condiciones de la reacción. Además, los compuestos en los que R₁ es hidrógeno pueden ser convertidos en 19-nor-retro-(9beta,10alfa)-esteroides (Velluz y col., *Tetrahedron Suppl.* 8, parte II. 495, 1966) y en estrógenos, o sea compuestos que tienen un anillo aromático "A" por ejemplo, estradiol (Velluz y col., *Angewandte Chemie* 72, 725, 1960). Por otra parte, los compuestos en los que R₁ es alquilo pueden conducir a compuestos de la serie 9al-



5. fa,10alfa (Velluz y col., Angewandte Chemie 77, 185, 1950) o, alternativamente, a compuestos de la serie retroesteroide o sea los que tienen centros de asimetría invertidos en las posiciones C₉ y C₁₀, es decir, los 9beta,10alfa-esteroides (patente belga Nº 663,193).

10. Un procedimiento preferido para convertir los compuestos tricíclicos de la fórmula I en que R₁ es hidrógeno en esteroides normales de la serie 9alfa-19-nor de la fórmula II consiste en hacer reaccionar los compuestos tricíclicos con 4-halo-2-alcoxi-butano (en el que el halógeno se toma preferentemente del grupo constituido por el cloro, el bromo y el yodo). Por ejemplo, puede hacerse reaccionar un compuesto tricíclico de la fórmula I, como el

15. 2,3,3a,4,5,7,8,9a β ,9b α -decahidro-3a β -etil-3-oxo-7-oxo-1H-benz[e]indeno, con 4-cloro-2-tercibutoxi-butano, por ejemplo, en un disolvente idóneo como la dimetilformamida o el sulfóxido de dimetilo, bajo atmósfera de nitrógeno y en presencia de una base (como el hidruro sódico o el butóxido potásico terciario), en un intervalo de temperatura

20. entre 15° y 100°, para formar el intermediario 10-[3-tercibutoxi-butil]-13-etil-19-nor-desA-androst-9-en-5,17-diona. Este último compuesto puede ser convertido en norgestrel por procedimientos que están descritos más plenamente en la memoria de la patente belga Nº 723.188.

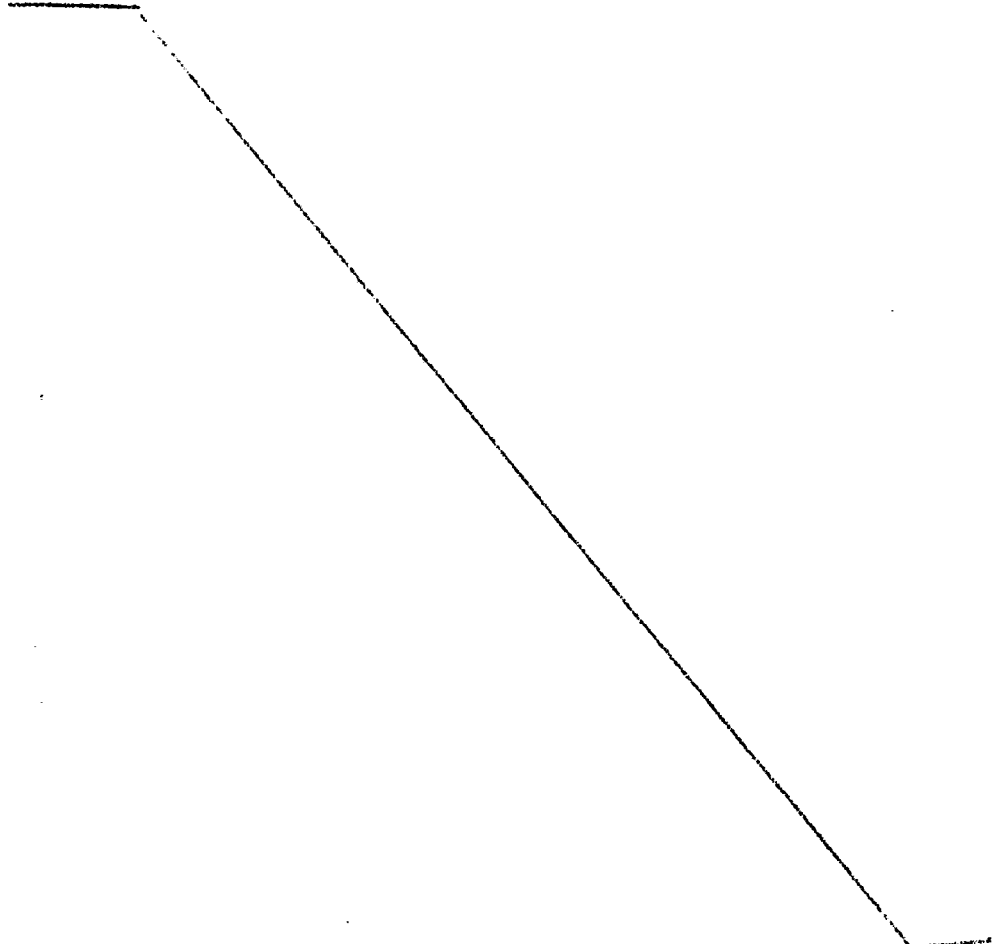
25. El 4-halo 2-tercibutoxi-butano puede prepararse a partir de 4-halo-2-butanol por reacción de este último compuesto con isobutileno, en presencia de un ácido mineral (como el ácido sulfúrico o el clorhídrico), a la temperatura ambiente.

30. Los compuestos tricíclicos de la fórmula I en que

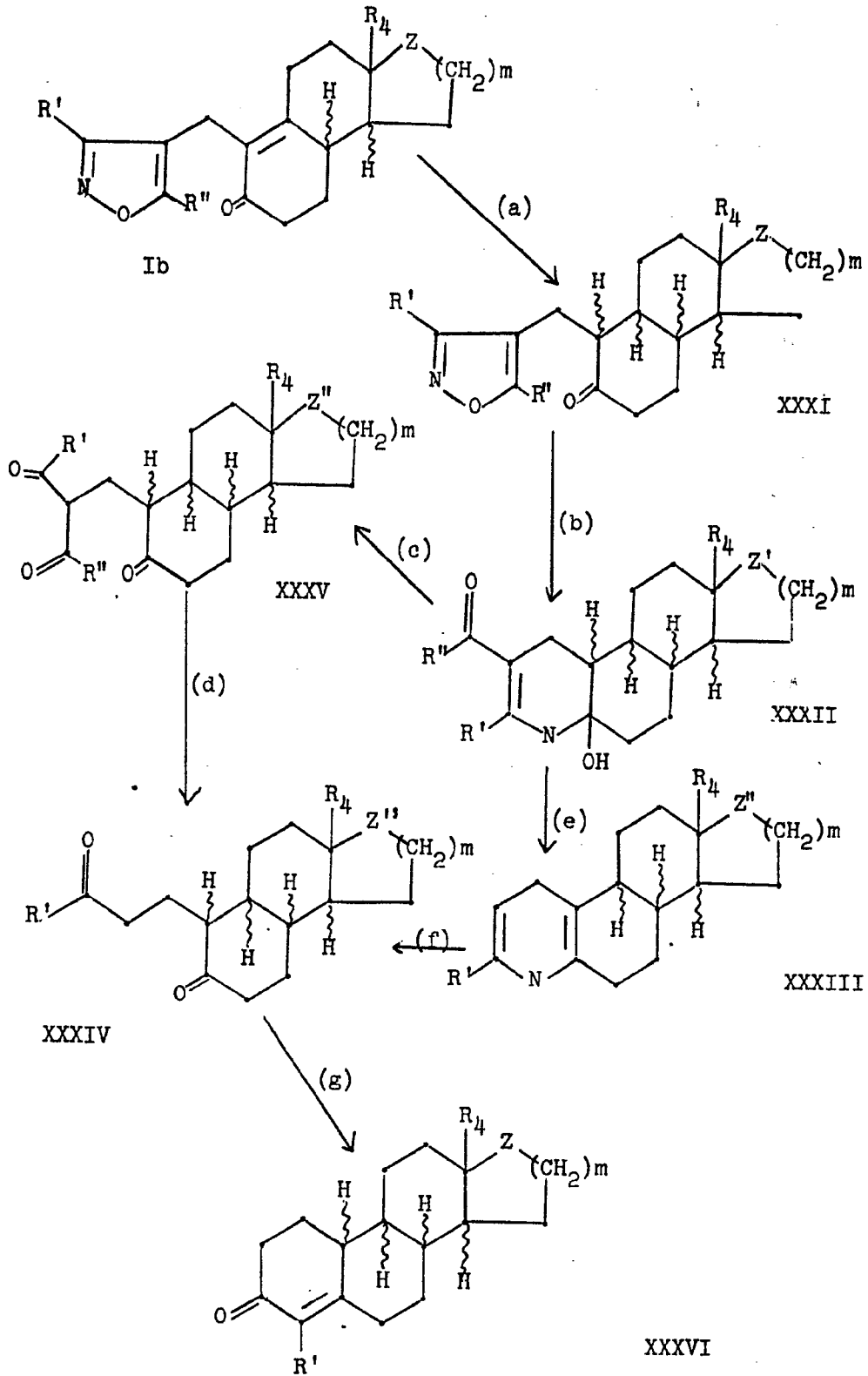


R_1 es alquilo pueden ser convertidos, por métodos conocidos en la práctica, en esteroides de la serie "retro" por hidrogenación catalítica y reacción, catalizada por base, con metil-vinil-cetona, por ejemplo.

5. Los compuestos de la fórmula I en que R_1 es metilo substituido por un grupo isoxazólico como se ha definido antes pueden ser convertidos en compuestos de la fórmula Ib por eliminación del substituyente "B", tal como se ha descrito antes. La conversión de los compuestos de la fórmula Ib en 19-nor-esteroides puede realizarse de acuerdo con el esquema de reacción F.
- 10.



ESQUEMA DE REACCION F





donde R', R'', m, R₄ y Z tienen el mismo significado que antes; Z' es carbonilo o un grupo hidroxílico, libre o protegido; y Z'' tiene la definición que se expone más adelante.

5. Los compuestos de la fórmula I-b se convierten en los compuestos tricíclicos de la fórmula XXXI hidrogenándolos de acuerdo con la etapa (a) del esquema de reacción F. La hidrogenación se efectúa de preferencia de un disolvente de alcohol inferior (por ejemplo, etanol), utilizando un catalizador de paladio metálico y soporte de carbón, aunque pueden emplearse otros catalizadores de metal noble. La hidrogenación se realiza en condiciones neutras, ácidas o débilmente básicas, fundamentalmente a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente, para hidrogenar selectivamente el enlace delta⁹⁽¹⁰⁾ sin hidrogenar esencialmente la fracción molecular isoxazolínica. Bases débiles aptas para este fin son las mono-, di- o tri-alquilaminas inferiores (de preferencia, la trietilamina). Se ha comprobado que el uso de una base en esta etapa de hidrogenación contribuye a promover selectivamente la formación del compuesto de la fórmula XXVIII, que tiene configuración trans-anti-trans, cuando se emplean como reactivos trans-antienonas de la fórmula I-b.
- 10.
- 15.
- 20.

25. La conversión de los compuestos tricíclicos de la fórmula XXXI en los esteroides de la fórmula XXXVI puede realizarse por métodos de reacción alternativos. Así, pueden emplearse las vías de procedimiento (b), (e), (f) y (g), a las que en los que sigue se alude como la "vía básica anhidra heterocíclica"; y (b), (c), (d) y (g), que en lo que sigue se designan como la "vía básica acuosa heterocíclica".
- 30.



ejemplificadas en el esquema de reacción F.

- Por consiguiente, las amidas vinílogas de la fórmula XXXII pueden obtenerse a partir de los compuestos tricíclicos de la fórmula XXXI por la etapa (b) en la misma mezcla reaccional que se emplea en la etapa (a), por adición de una base fuerte al medio reaccional y luego ulterior hidrogenación. En alternativa, la hidrogenación del grupo isoxazólico del compuesto aislado XXXI puede efectuarse apropiadamente en presencia de un catalizador (de preferencia, un catalizador de metal noble, como rodio, paladio, platino, etc., o níquel Raney). El catalizador puede utilizarse con soporte o sin él y, si se usa soporte, son aptos los soportes convencionales. Se prefiere en especial el carbón paladiado al 10%. La relación de catalizador a substrato no es crítica y puede variarse. Sin embargo, se ha comprobado que es ventajoso utilizar una relación ponderal de catalizador a substrato de 1 : 5 aproximadamente a 1:25 aproximadamente. Se profiere en especial una relación de 1:10. La hidrogenación se lleva a cabo de manera idónea en un disolvente orgánica de preferencia un alcohol inferior, a la temperatura ambiente, con presión atmosférica y en presencia de una base fuerte, aunque pueden emplearse temperaturas y presiones más altas. Las bases preferidas para la segunda hidrogenación son los hidróxidos de metal alcalino fuertes; por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido sódico, etc. El tratamiento de las amidas vinílogas de la fórmula XXXII con una base anhidra de acuerdo con la etapa (e) del esquema de reacción F da por resultado la deshidratación y la escisión de acilo de los compuestos de la fórmula XXXII, dando las dihidro-piridinas de la fórmula
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

372175



XXXIII. Bases anhidras preferidas para esta conversion son los alcóxidos inferiores de metal alcalino, en especial el etóxido sódico. La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente de alcohol inferior (de preferencia, el etanol). La hidrólisis de las dihidropiridinas substituidas de la fórmula XXXIII con una base acuoso-alcohólica de acuerdo con la etapa (f) del esquema de reacción F da los compuestos dicetónicos de la fórmula XXXIV. La ciclización de estos últimos compuestos, que no son aislables, se produce rápidamente, dando 19-nor-esteroides de la fórmula XXXVI de acuerdo con la etapa (g) del esquema de reacción F.

Cabe señalar que cuando se emplea la vía básica anhidra se escinde selectivamente el grupo acílico $R''C(=O)-$ permitiendo así el uso de isoxazoles mixtos (por ejemplo, aquellos en los que R' y R'' no son idénticos). Esta vía permite así la obtención de productos esteroideos uniformes, o sea los substituidos en la posición esteroidea C-4 con un substituyente R' tan solo.

Los 19-nor-esteroides de la fórmula XXXVI pueden obtenerse alternativamente a partir de las amidas vinílogas de la fórmula XXXII por las etapas de procedimiento consecutivas (c), (d) y (g), o sea la vía básica acuosa heterocíclica. La diferencia más importante entre la vía básica acuosa heterocíclica y la vía básica anhidra heterocíclica que acaba de describirse radica en la diferencia entre las etapas (e) y (c) del procedimiento. En el primer caso, etapa (e), se emplea una base anhidra fuerte, lo que da compuestos heterocíclicos de la fórmula XXXIII; y en el segundo caso, etapa (c), se emplea una base acuosa fuerte, como, por ejemplo, hidróxidos de metal acuoso (de preferencia, NaOH), lo que da



- tricetonas de la fórmula XXXV. Cabe señalar, sin embargo, que la vía básica acuosa no es selectiva y probablemente se desarrolla también pasando por la etapa (e) lo mismo que por la etapa (c). Las dicetonas de la fórmula XXXIV que
5. se obtienen de acuerdo con la etapa (d) al escindir las tricetonas de la fórmula XXXV pueden ciclizarse todavía (etapa g) para obtener esteroides de la fórmula XXXVI. La escisión de acilo efectuada de acuerdo con la etapa (d) no es selectiva, o sea que no resulta posible predecir si se
10. escindirá el grupo acílico R'C-O- ó el R"CO-. Resulta por lo tanto deseable, cuando se emplea la vía básica acuosa, que R' y R" sean idénticos o bien que R' o R" sea hidrógeno, para evitar la obtención de productos esteroideos mixtos. Si uno de los radicales R' o R" es hidrógeno, se produce
15. escisión selectiva del grupo formílico, con lo que se evitan productos esteroideos mixtos.
- Cabe subrayar, como otra faceta más de la estereoselectividad de este invento, que cuando se emplean en el esquema de reacción F compuestos tricíclicos de la fórmula
20. XXVIII que tienen configuración trans-anti-trans, se producen esteroides de la fórmula XXXVI que tienen configuración trans-anti-trans-anti. Esto resulta muy deseable porque muchos compuestos de valor farmacológico tienen esta configuración.
25. En los compuestos representados por las fórmulas XXXV, XXXIV y XXXIII del esquema de reacción F, Z" tiene el mismo significado que se ha atribuido a Z, con la salvedad de que Z" no puede ser un radical alquilendioxilo inferior-metilénico, fenodioximetilénico o dialcoximetilénico o una función de éster. No obstante, los productos
- 30.



5. finales de la fórmula XXXVI substituidos en la posición XVII (numeración esteroidea) por Z se obtienen a partir de los precursores de las fórmulas que están substituidos en la posición 17 por Z" por los medios conocidos en la práctica.

10. Además, los compuestos de la fórmula I en que R_4 es etilo, R_1 es metilo y "m" es igual a 2, pueden ser convertidos en 18-homo-retroesteroides, específicamente en los derivados acetílicos de la serie pregnánica, los cuales son agentes progestativos y resultan por lo tanto útiles en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad. Los 18-hom-retroandrostano de esta serie tienen a la vez actividad antiestrógena y antiandrógena, promoviendo la secreción de hormonas gonadotrópicas. De ahí que estos compuestos puedan usarse, por ejemplo, en el tratamiento de perturbaciones ginecológicas y como agentes contraceptivos.

15. EJEMPLO 1

20. Se disolvieron en 2,5 cc de tetrahidrofurano, a los que se habían añadido 2,5 cc de ácido clorhídrico 2-n, 30,7 mg de 1β -tercibutoxi- 3α - 4β -5,6,7,7a-hexahidro- $7\alpha\beta$ -metil-5-oxo-4-indan-carboxílico. Se sometió la mezcla reaccional a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno por unas 6 horas y luego se la neutralizó con hidróxido sódico 2-n y se la evaporó en vacío. Se extrajo el residuo con éter, 25. se lavó el extracto con una pequeña cantidad de solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó en vacío, lo que dio cetoalcohol bicíclico. 3α - $4,7,7a$ -tetrahidro- 1β -hidroxi- $7\alpha\beta$ -metil-5(6H)-indanona, en forma de un sólido ceroso, de punto de fusión 30. 41-42°.

372175



EJEMPLO 2

- 220 mg del éster etílico de ácido 2-(1 β -terci-butoxi-3a α -4 β ,5,6,7,7a-hexahidro-7a β -metil-5-oxo-4-indanil-metil)-3-oxo-valérico se disolvieron en 4 cc de metanol al que se habían añadido 4 cc de ácido clorhídrico 2-n. Se sometió la mezcla a reflujo y agitación bajo atmósfera de nitrógeno por unas 6 horas y luego se enfrió la mezcla reaccional con el uso de un baño de hielo y se la neutralizó con 0,4 cc de solución 19,5-n de hidróxido sódico y luego con 0,4 cc de solución 1,0-n de hidróxido sódico. Se evaporó el disolvente en vacío y se extrajo el residuo por dos veces con acetato de etilo y una vez con éter. El extracto combinado se lavó una vez con agua y después dos veces con una solución saturada de cloruro sódico. A continuación se secó sobre sulfato sódico el extracto combinado, se filtró y se evaporó en vacío, lo que dio 2,3,3a,4,5,7,8,9,9a β ,9b α -decahidro-3beta-hidroxi-3a β -6-dimetil-1H-benz[e]inden-7-ona bruta, en forma de un aceite, que pudo ser cristalizado por siembra con una muestra auténtica. Mediante cromatografía preparatoria de capa delgada sobre gel de sílice con indicador fluorescente se purificaron 109 mg del compuesto BCD-tricíclico bruto 2,3,3a,4,5,7,8,9,9a β ,8b α -decahidro-3beta-hidroxi-3a β ,6-dimetil-1H-benz[e]inden-7-ona. La filtración en Celite seguida por evaporación en vacío dio un aceite, que cristalizó al ser sembrado con una muestra auténtica; la trituración con una mezcla 2:1 de éter dio 2,3,3a,4,5,7,8,9,9a β ,9b α -decahidro-3beta-hidroxi-3a β ,6-dimetil-1H-benz[e]inden-7-ona pura, de punto de fusión 131-133°C.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
30. EJEMPLO 3



5. Se disolvieron en 0,5 cc de tetrahydrofurano 23,8 mg de éster etílico de ácido 2-(1 β -tercibutoxi-3a α ,4 β ,5,6,7,7a-hexahidro-7a β -metil-5-oxo-4alfa-indanilmetil)-3-oxo-valérico y se añadieron, agitando, a 20°C y bajo nitrógeno, 0,5 cc de hidróxido sódico 0,2-n. Se dejó reposar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente por 16 horas y luego se evaporó el disolvente en vacío, se disolvió el residuo en agua y se extrajo con cloroformo para eliminar el material neutro. Se acidificó cuidadosamente la solución acuosa con ácido clorhídrico 2-n y se la extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó en vacío, lo que dio el beta-ceto-ácido bruto
10. ácido 3beta-tercibutoxi-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a β ,9b α -decahidro-3a β ,6-dimetil-7-oxo-1H-benz[e]inden-8alfa-carboxílico.
15. De este producto se obtuvo la 3beta-tercibutoxi-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a β ,9b α -decahidro-3a β ,6-dimetil-1H-benz[e]inden-7-ona, por reflujo en tolueno durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno.
20. EJEMPLO 4
- Se disolvieron en 5 cc de tetrahydrofurano anhidro 348 mg de la sal lítica del ácido 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanoico. Se enfrió la solución hasta 0°C y se le añadieron a gotas, en un período de 1 hora, con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, 1,25 cc de una solución 1,6 molar de metil-litio en éter dietílico. Se dejó que la solución se remontara hasta unos 20°C y se la mantuvo a esta temperatura por un periodo de 2 horas. Luego se añadió la mezcla reaccional a hielo triturado y se eliminaron en vacío los disolventes orgánicos. Se extrajo el
- 25.
- 30.



residuo con éter, se lavó el extracto con una solución saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato magnésico, se filtró y se evaporó en vacío, lo que dio 5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-pentanona bruta.

5. EJEMPLO 5

Se añadieron 378 cc de sulfóxido dimetilo, que se había destilado de hidruro cálcico, a una dispersión al 53% de hidruro sódico (29,2 g) en aceite mineral, que se había lavado con hexano anhidro y secado bajo nitrógeno.

10. Se agitó la mezcla bajo nitrógeno y se la calentó despacio hasta 68-71°C. Al cabo de 1 1/2 horas cesó el desprendimiento de hidrógeno y quedó formada una solución gris turbia de la sal sódica del sulfinil-carbanion metálico. Se enfrió la solución hasta 18°C y se le añadieron en un periodo de 40 minutos 60,6 g del éster cetálico éster etílico

15. de ácido 4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-butanoico, agitando y con tal progresión que se mantuviera por una hora a 18-20°C la temperatura de reacción exotérmica. Luego se virtió la solución en hielo, se la neutralizó con ácido clorhídrico 1-n frío y se la extrajo con cloroformo. Se lavó

20. el extracto con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó en vacío, lo que dio un aceite. Luego se eliminaron en alto vacío las impurezas volátiles, manteniendo la temperatura

25. del baño a 80°C, lo que dio la 1-metil-sulfinil-5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-pentanona.

EJEMPLO 6

Se cortaron 46,2 g de hoja de aluminio en trozos de 3 pulgadas cuadradas aproximadamente y se depositaron en un matraz de tres tubuladuras y 5 litros de capacidad,

30.



372175

- provisto de admisión de nitrógeno y mantenido sobre un agitador dentro de una campana. Se agitaron los trozos de aluminio con una solución de 2 litros de hidróxido sódico acuoso l-n, por 1-2 minutos, y se sifonó el álcali; luego se lavó
5. el metal dos veces con 2 litros de agua de manera análoga. A continuación se amalgamó el metal sacudiéndolo por 15 segundos con 2 litros de una solución de 2% de cloruro mercúrico en agua. Se separó por sifonación la solución de cloruro mercúrico y se lavó la amalgama dos veces con 1 litro
10. de alcohol etílico y una vez con éter. Todas las operaciones se efectuaron bajo atmósfera de nitrógeno. Se disolvieron 40,0 g de 1-metil-sulfinil-5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-pentanona en una mezcla de 2160 cc de tetrahidrofurano, 240 cc de agua y 4 cc de hidróxido sódico l-n, se añadió
15. la solución de una vez a la amalgama de aluminio y se sacudió bajo una corriente rápida de nitrógeno, por 2 horas, para arrastrar el metil-mercaptano formado. Se filtró la mezcla reaccional en una capa de Celite sobre un embudo de vidrio sinterizado y se lavó a fondo con éter el precipitado
20. gelatinoso. Luego se concentró la mezcla en vacío hasta un volumen de 50 cc y se la extrajo con éter. Se lavó el extracto con una solución de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se purificó con Norit A, se filtró y se evaporó en vacío, lo que dio 5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-
25. pentanona.

EJEMPLO 7.

- Se añadieron 11,8 g (0,1 mol) de carbonato de dietilo en 12,5 cc de éter anhidro a una dispersión al 53%, de 4,55 g (0,1 mol) de hidruro sódico en aceite mineral, que
30. se había lavado con hexano anhidro y secado bajo nitrógeno.



- Se agitó esta mezcla bajo nitrógeno y se le añadieron a gotas, en un período de 2 horas, 8,6 g (0,05 moles) de 5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-pentanona. Durante toda la adición se mantuvo un suave reflujo y se prosiguió este por un período de 1 1/2 horas más, aproximadamente. Luego se enfrió la solución con un baño de hielo, se añadieron 20 cc de éter anhidro y 2 cc de alcohol etílico absoluto y se agitó por 45 minutos para destruir el eventual hidruro sódico no reaccionado. Se diluyó la suspensión con un volumen igual de éter y luego se añadió la suspensión, enfriada con hielo, a una mezcla, rápidamente agitada, de 6 cc de ácido acético glacial y 200 cc de agua helada. Se separó la capa etérea y complementariamente se extrajo con éter por dos veces la capa acuosa. Luego se lavó el extracto con bicarbonato sódico saturado, y con cloruro sódico saturado, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó en vacío, lo que dió el éster etílico bruto de ácido 6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-3-oxo-hexanoico, de punto de ebullición 110-112°C a 0,2 mm.

EJEMPLO 8

20. Se disolvió en 50 cc de tolueno el ácido 3beta-tercibutoxi-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a β ,9b α -decahidro-6-[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]-3a β -metil-7-oxo-1H-benz[e]inden-8alfa-carboxílico bruto, se sometió la solución a reflujo y agitación bajo nitrógeno por 30 minutos y luego se la enfrió hasta la temperatura ambiente y se la extrajo con solución 0,5-n de bicarbonato sódico y con una solución saturada de cloruro sódico. Luego se secó la solución tolvénica sobre sulfato sódico y se la evaporó en vacío, lo que dió 3beta-tercibutoxi-2,3,3a,4,5,8,9,9a β ,9b α -decahidro-6-[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-etil]-3a β -metil-7H-benz[e]

372175



inden-7-ona, en forma de un aceite. El tratamiento semejante del ácido 3beta-tercibutoxi-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a β ,9b α -decahidro-6-[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]-3a β -metil-

- 5. -7-oxo-1H-benz[e]-inden-8alfa-carboxílico puro dio 3beta-tercibutoxi-1,2,3,3a,4,5,8,9,9a β ,9b α -decahidro-6-[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]-3a β -metil-7H-benz[e]inden-7-ona analíticamente pura, de punto de fusión 85-86° (en éter de petróleo de punto de ebullición 30 a 50°C). El compuesto puede hallarse también en una modificación dimórfica, de punto de fusión 103,5-104°C.

EJEMPLO 9

Se disolvieron en 20,75 cc de alcohol etílico absoluto, que contenía 0,5% en volumen de trietilamina, 414,7 mg de la 3beta-tercibutoxi-1,2,3,3a,4,5,8,9,9a β ,9b α -decahidro-6[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-etil]-3a β -metil-7H-

- 15. -benz[e]inden-7-ona bruta. Se hidrogenó la mezcla reaccional en presencia de 145 mg de un catalizador de carbón paladiado al 5%, a 20°C y con presión atmosférica, lo que dio 3beta-tercibutoxi-1,2,3,3a,4,5,5a α ,6,8,9,9a β ,9b α -dodecahidro-6alfa-[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]-3a β -metil-

- 20. -7H-benz[e]inden-7-ona, en forma de un aceite. La hidrogenación catalítica de una muestra cristalina pura del compuesto ceto insaturado, en condiciones de reacción análogas a las que se han descrito antes, de 3beta-tercibutoxi-1,2,3,3a,4,5,5a α ,6,8,9,9a β ,9b α -dodecahidro-6alfa[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]-3a β -metil-7H-benz[e]inden-7-ona analíticamente pura, de punto de fusión 94,5-96,0°C (en éter de petróleo de punto de ebullición 30 a 60°C).

EJEMPLO 10

- 30. Se disolvieron en 15 cc de metanol 407,2 mg de



3beta-tercibutoxi-1,2,3,3a,4,5,5a α ,6,8,9,9a β ,9b α -dodeca-
hidro-6alfa-[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]-3a β -metil-
-7H-benz[e]indan-7-ona bruta. A esta solución, agitada, se
añadieron 15 cc de ácido clorhídrico 2-n y se la mantuvo
5. en reflujo bajo nitrógeno por 4 horas. Se neutralizó la
mezcla reaccional con hidróxido sódico 3-n y se la evaporó
hasta pequeño volumen, en vacío, se extrajo el residuo con
acetato de etilo y luego se lavó el extracto con solución
saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico,
10. se purificó con Norite A, se filtró y se evaporó en vacío,
con lo que se obtuvo un sólido amorfo bruto. La tritura-
ción con éter de petróleo (de punto de ebullición 30 a 60°C)
y por último con 0,3 cc de éter dio 19-nortestosterona racé-
mica.

15. EJEMPLO 11

Se desgasificó y colocó bajo nitrógeno una solu-
ción que contenía 10,0 g (0,05 moles) es 4-acetil-5-oxohexa-
noato de etilo en 75 cc de etanol y 10,5 cc (0,075 moles de
trietilamina. Se añadieron a esta solución 3,82 g (0,055
20. moles) de clorhidrato de hidroxilamina y se agitó la mez-
cla resultante durante 18 horas, a la temperatura ambiente.
Se eliminó bajo presión reducida una gran parte del disol-
vente, se recogió el residuo en éter, se le lavó con salmue-
ra y se le secó sobre sulfato sódico anhidro. La elimina-
25. ción del disolvente bajo presión reducida dio un aceite tur-
bio, que una vez destilado dio 3,5-dimetilisoxazol-4-propio-
nato de etilo, en forma de un líquido incoloro, de punto de
ebullición 107-108,5^o/0,1 mm.

30. Se trató con una cantidad equimolar de hidróxido
de litio se sometió a reflujo por un período de 5 horas un



total de 10 g de 3,5-dimetilisoaxazol-4-propionato de etilo disueltos en 50 cc de etanol. Se eliminó el disolvente en vacio y se trató el residuo por tres veces con porciones adicionales de benceno, separando cada porción en vacio para eliminar los últimos vestigios de etanol. El residuo sólido resultante comprendía 3,5-dimetilisoaxazol-4-propionato de litio.

Se disolvió la sal lítica anterior en 50 cc de tetrahidrofurano y se trató la solución, a 0°C y agitando, con un exceso 50% molar de metil-litio en éter dietílico. Se prosiguió la agitación a 0°C por una hora y luego se dejó subir la temperatura hasta la del ambiente y se continuó agitando por 2 horas más a esta temperatura. Se trató con agua helada la solución resultante y se eliminaron en vacio los disolventes orgánicos. La solución acuosa resultante se extrajo con éter y los extractos etéreos, combinados, se trataron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron en vacio, lo que dió 1-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-butan-3-ona.

Se añadió un total de 1 mol de la cetona anterior a una solución de 2 moles de carbonato de dietilo y 2 moles de hidruro sódico en 1 litro de éter etílico. Se calentó la solución resultante en reflujo suave por 2 horas y luego se la enfrió en un baño de hielo y se la trató cuidadosamente con alcohol isopropílico, para descomponer cualquier hidruro sódico residual. A la adición de agua helada a la solución anterior, siguió la separación de la fase orgánica. Se lavó ésta con solución de salmuera y se la secó sobre sulfato magnésico. La evaporación del disolvente dió 5-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-3-oxo-pentanoato de etilo.

372175



EJEMPLO 12

5. Se disolvió un total de 15,8 g de 5-oxo-hexanoato de etilo en 200 cc de tolueno que contenían 23 g de catecol y 0,5 g de ácido p-toluensulfónico y la solución resultante se calentó en reflujo por 12 horas en asociación con un colector de Dean-Stark. Luego se trató la solución fría con hidróxido potásico metanólico al 15% (100 cc) y se calentó toda la solución en reflujo por una hora. La mezcla reaccional enfriada se lavó luego con agua y se ajustó la fase acuosa a pH 1 con ácido sulfúrico 3-n. El aislamiento de la fase orgánica con diclorometano dio el ácido cetal-carboxílico 5,5-fenilendioxi-hexanoico, en forma de un aceite móvil, que se volvió a purificar por destilación.

10. 15. Se trató con una cantidad equimolar de etóxido lítico y se sometió a reflujo por un período de 5 horas un total de 10 g del ácido cetal-carboxílico anterior disueltos en 50 cc de etanol. Se eliminó el disolvente en vacío y se trató el residuo por tres veces con porciones adicionales de benceno, cada una de las cuales se separó en vacío, para eliminar los últimos vestigios de etanol. El residuo sólido resultante estaba constituido por 5,5-fenilendioxi-hexanoato de litio.

20. 25. Se disolvió la sal lítica anterior en 50 cc de tetrahydrofurano y, a 0°C y agitando, se la trató con un exceso 50% molar de metil-litio en éter dietílico. Se prosiguió la agitación a 0°C por una hora y luego se dejó subir la temperatura hasta la del ambiente, con agitación continua por 2 horas más a esta temperatura. La solución resultante se trató con agua helada y se eliminaron en vacío.

30.



cio los disolventes orgánicos. Se extrajo con éter la solución acuosa resultante y los extractos etéreos combinados se trataron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron en vacío, lo que dió 6,6-fenilendioxi-heptan-2-ona.

5. Un total de 1 mol de la cetona anterior se añadió a una solución de 2 moles de carbonato dietilo y 2 moles de hidruro sódico en 1 litro de éter etílico. Se calentó la solución resultante por 2 horas en reflujo suave y luego se la enfrió en un baño de hielo y se la trató cuidadosamente con alcohol isopropílico, para descomponer cualquier hidruro sódico residual. Se añadió agua helada a la solución anterior y a continuación se separó la fase orgánica, se la lavó con solución de salmuera y se la secó sobre sulfato magnésico. La evaporación del disolvente dió 3-oxo-7,7-fenilendioxi-octanoato de etilo.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 13

- Se disolvió en 0,5 cc de tetrahydrofurano el diceto-éster bruto éster etílico de ácido (+)-2-(1 β -tercibutoxi-3 α ,4 β ,5,6,7,7a-hexahidro-7a β -metil-5-oxo-4-indanilmetil)-3-oxo-valérico (23,8 mg) y, agitando, a 20°C y bajo nitrógeno, se añadieron 0,5 cc de hidróxido sódico 0,2-n. Se dejó reposar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente por 16 horas y luego se evaporó el disolvente en vacío, se disolvió el residuo en agua y se la extrajo con cloroformo para separar el material neutro. Se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico 2-n la solución acuosa y se la extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con un poco de solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó en vacío, lo que dió
- 20.
- 25.
- 30.

372175



- 12,7 mg (60,8%) del ácido (+)-3beta-tercibutoxi-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a β ,9b α -decahidro-3a β ,6-dimetil-7-oxo-1H-benz[e]inden-8alfa-carboxílico bruto, λ_{max} (cloruro de metileno) = 248 milimicras ($\epsilon = 6,650$; $\sqrt{\nu_{\text{max}}} = 1740$ (carboxi-carbonil), 1710 (impureza ceto saturada), 1655 (cetona alfa,beta-insaturada) y 1601 cm^{-1} (enlace doble conjugado).

EJEMPLO 14

10. Se disolvió en 3 cc de tolueno el beta-ceto-ácido insaturado preparado en el ejemplo 25 (10,6 mg) y se sometió la solución a reflujo por una hora, bajo nitrógeno. Luego se separó el disolvente en vacío, lo que dio 10,1 mg de (+)-3beta-tercibutoxi-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a β ,9b α -decahidro-3a β ,6-dimetil-1H-benz[e]inden-7-ona bruta, en forma de un aceite; $\lambda_{\text{max}} = 246,5$ milimicras ($\epsilon = 7340$), $\sqrt{\nu_{\text{max}}} = 1710$ (impureza ceto saturada), 1655 (cetona alfa, beta-insaturada) y 1605 cm^{-1} (enlace doble conjugado).

EJEMPLO 15

20. Se disolvió en 1,0 cc de éter un total de 50 mg de ácido 3beta-tercibutoxi-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a β ,9b α -decahidro-6-[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-etil]-3a β -metil-7-oxo-1H-benz[e]inden-8alfa-carboxílico. Se enfrió la solución hasta 0°C y se le añadió, a gotas y agitando, una cantidad molar igual de una solución de diazometano en éter
25. (0,19 milimoles/cc). Al cabo de 15 minutos de agitación, se evaporó la solución hasta sequedad, lo que dio éster metílico de ácido 3beta-tercibutoxi-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a β ,9b α -decahidro-6-[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-etil]-3a β -metil-7-oxo-1H-benz[e]inden-8alfa-carboxílico.

372175



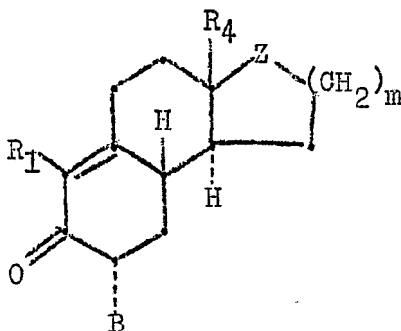
NOTA

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses seriales núms. 756.023 del 4.10.68 y 845.546 del 28.7.69.

5.

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos de la fórmula

10.

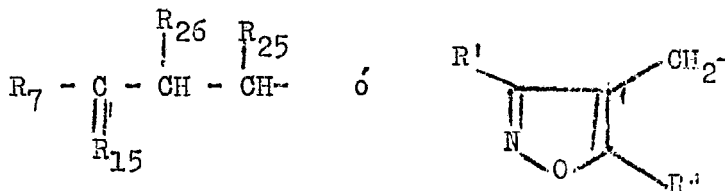


I

15.

en la que B es carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, ariloxi-carbonilo, ciano, alquilo inferior-sulfinilo o alquilo inferior-sulfonilo; Z es carbonilo, alquilendioxilo inferior-metileno o CH(OR₂); R₁ es hidrógeno, alquilo inferior o una agrupación de las fórmulas

20.



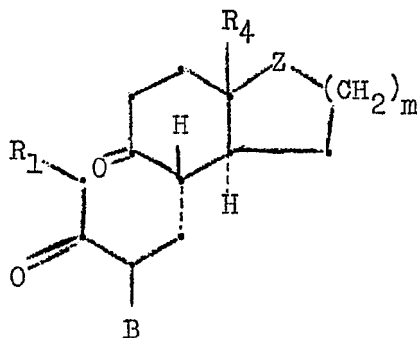
25.

R₂ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, fenilo-alquilo inferior, tetrahidropiraniilo, alcanoiloinferior, benzoilo, nitrobenzoilo, carboxi-alcanoiloin-



372175

- ferior, carboxibenzilo, trifluoroacetilo o canfosulfonilo; R_4 es hidrógeno o alquilo inferior; R_7 es alquilo inferior; R_{15} es oxo, alquilendioxilo inferior, arilendioxilo o (hidrógeno y alcoxilo inferior); R_{25} y R_{26} son hidrógeno, hidroxilo o alquilo inferior; R' es alquilo inferior o hidrógeno; R'' es alquilo inferior, alcarilo inferior, aralquilo o hidrógeno; y m es 1 o 2,
- 5.
10. y las sales alcalinometálicas de los compuestos de esta índole en que B es carboxilo, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula



II

15. donde B, R_1 , R_4 , Z y m tienen el mismo significado que antes,
- con un agente ciclizante básico y, si se desea, esterificarse un producto de reacción de la fórmula I en que B sea carboxilo, para formar un éster alquílico inferior o arílico, o acidificarse un producto de reacción obtenido de un compuesto de la fórmula II en que B sea carboxilo, para formar el ácido libre.
- 20.
25. 2. Un procedimiento como en la reivindicación 1, caracterizado en que el agente ciclizante básico es un hidróxido metálico.

372175



3. Un procedimiento como en la reivindicación 2, caracterizado en que dicho hidróxido metálico es el hidróxido de litio, el hidróxido sódico o el hidróxido cálcico.

5. 4. Un procedimiento como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que B es carboxilo.

5. Un procedimiento como en la reivindicación 4, caracterizado en que Z es butoxilo terciario-metileno, m es 1 y R₄ es metilo, etilo o propilo.

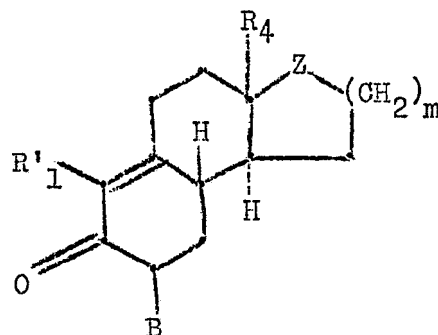
10. 6. Un procedimiento como en la reivindicación 4, caracterizado en que R₄ es metilo y R₁ es (3,5-dimetilisoxazol-4-il)-metilo.

7. Un procedimiento como en la reivindicación 5, caracterizado en que R₄ es metilo y R₁ es 3,3-fenilendioxibutilo.

15. 8. Un procedimiento como en la reivindicación 5, caracterizado en que R₁ y R₄ son cada uno metilo.

9. Un procedimiento como en la reivindicación 5, caracterizado en que R₄ es metilo y R₁ es (2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-etilo.

20. 10. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de compuestos tricíclicos de la fórmula



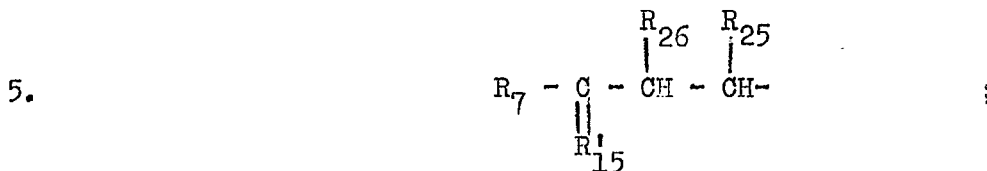
ia

25.

en la que B es carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, ariloxi-carbonilo, ciano, alquilo inferioresulfonilo o alquilo inferior-sulfonilo; Z

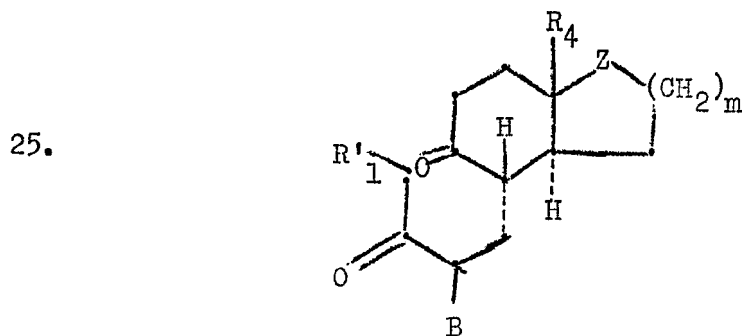


es carbonilo, alquilendioxilo inferior-metile-
no o CH(OR₂); R₁ es hidrógeno, alquilo infe-
rior o una agrupación de las fórmulas



10. R₂ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, fenilo-alquilo inferior, tetrahidropirani-
lo, alcanilo inferior, benzoilo, nitrobenzoilo, carboxi-alca-
noilo inferior, carboxibenzoilo, trifluoroa-
cetilo o canfosulfonilo. R₄ es hidrógeno o alquilo inferior; R₇ es alquilo inferior;
15. R'₁₅ es oxo, alquilendioxilo inferior o (hidrógeno y alcoxilo inferior), R₂₅ y R₂₆ son hidrógeno, hidroxilo o alquilo inferior, R' es alquilo inferior o hidrógeno; R'' es alquilo inferior, alcarilo inferior, aralquilo o hidrógeno;
20. y m es 1 ó 2,

y las sales alcalinométricas de los compuestos de esta índole en que B es carboxilo, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula

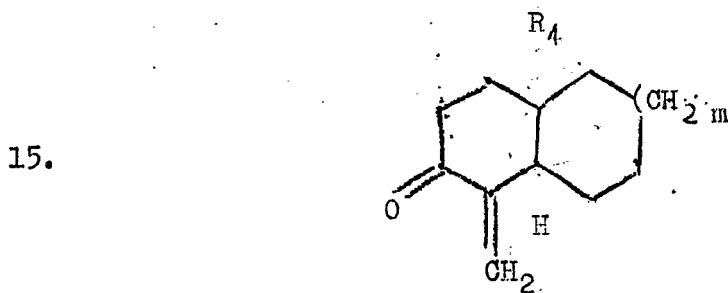




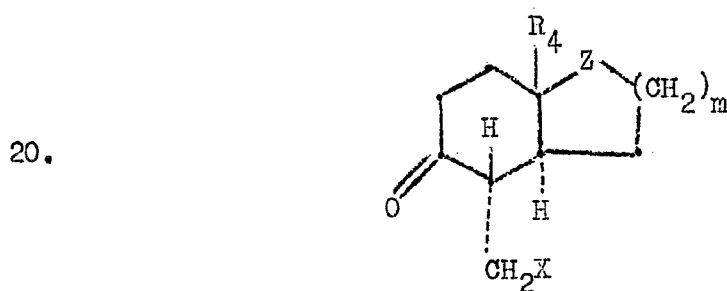
donde B, R₁, R₄, Z y m tienen el mismo significado que antes,

5. con un agente ciclizante básico y, si se desea, esterificar-se un producto de reacción de la fórmula Ia en que B sea carboxilo, para formar un éster alquílico inferior o arílico, o acidificarse un producto de reacción obtenido de un compuesto de la fórmula IIa en que B sea carboxilo, para formar el ácido libre.

10. 11. Un procedimiento como en la reivindicación 21, caracterizado por prepararse un compuesto de la fórmula IIIa haciendo reaccionar en un disolvente inerte, como primer componente de la reacción, un compuesto de una de las fórmulas



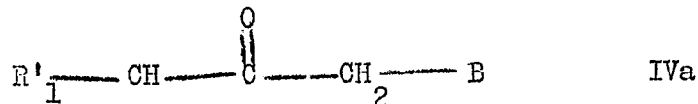
y



25. donde X es un grupo partiente, mientras que R₄, Z y m tienen el mismo significado que en la reivindicación 21,

con un segundo componente de la reacción, de la fórmula

372175



en la que R'_1 y B tienen el mismo significado que en la reivindicación 10,

5. en presencia de una base suficientemente fuerte para formar el anión conjugado del segundo componente de la reacción.

12. Un procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 35 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 3 de Octubre de 1.969

p.a.

JAIMES BERNI

Firmado: JOSÉ F. NÚÑO