

400149



RAN 4104/77-031

Int. Cl. ² <u>CO7D</u>

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

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

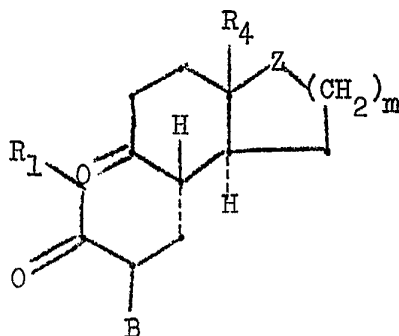
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LOS DERIVADOS DEL HEXAHIDRO-INDANO Y DEL DECAHIDRO-NAFTALENO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, SOCIETE ANONYME, residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los derivados del hexahidro-indano y del decahidro-naftaleno, que corresponden a la fórmula general

5.



(I)

10.

en donde m representa al número 1 o 2, B representa un grupo carboxi, (alcoxi inferior)-carbonilo, ariloxycarbonilo, ciano, (alquilo in-

400 149

25 FEB 1972

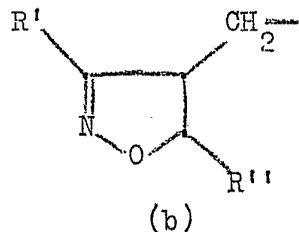
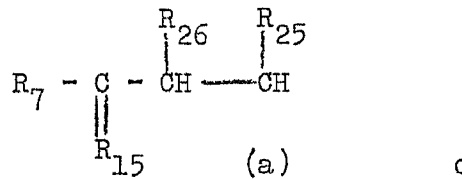


ferior)-sulfinilo o (alquilo inferior)-sulfo-
nilo, Z representa a un grupo carbonilo, (al-
quilendioxi inferior)-metileno o a un $CH(OR_2)$,
en donde R_2 representa al hidrógeno o a un
alquilo inferior, (alcoxi inferior)-(alquilo
inferior), fenil-(alquilo inferior), tetrahi-
dropiraniilo, alcanóilo inferior, benzoílo, ni-
trobenzoílo, carboxi-(alcanóilo inferior), car-
boxi-benzoílo, trifluoroacetilo o alcanforsul-
fonilo, R_4 representa al hidrógeno o a un gru-
po alquilo inferior, R_1 representa al hidróge-
no o a un grupo alquilo inferior o bien, a un
agrupamiento que corresponde a la fórmula

5.

10.

15.



20.

en donde R_7 representa a un grupo alquilo infe-
rior, R_{15} representa a un grupo oxo, alquilendio-
xi inferior o arilendioxi, o un átomo de hidró-
geno y un grupo alcoxi inferior, cada uno de los
radicales R_{25} y R_{26} representan independientemen-

25.

te un hidrógeno o un grupo hidroxilo o alquilo
inferior, R' representa al hidrógeno o a un gru-

400 149



W. 1972

po alquilo inferior y R'' representa al hidrógeno o a un grupo alquilo inferior, alcarilo inferior o aralquílico,

y las sales de metales alcalinos de aquellos compuestos en los cuales B representa a un grupo carboxi.

5.

Los compuestos correspondientes a la fórmula I son muy útiles como materiales iniciales para la preparación de los esteroides (véase por ejemplo, la Solicitud de Patente de Bélgica Nº. 739.791).

10.

En las fórmulas correspondientes de este expediente, los diversos sustituyentes en los compuestos cíclicos se unen al núcleo cíclico por medio de uno de dos trazos diferentes, una línea continua (—) que indica un sustituyente que se encuentra en la orientación beta (es decir, sobre el plano del papel) o una línea de puntos (.....) que indica un sustituyente que se encuentra en la orientación alfa (es decir, por debajo del plano del papel).

15.

20.

Según se utiliza en este expediente, el término "alquilo inferior" significa que los grupos alquilo con cadenas rectas y ramificadas contienen de 1 a 7 átomos de carbono en la cadena, y pueden ser el metilo, etilo, isopropilo, n-propilo y t-butilo. Los compuestos de preferencia son aquéllos en los cuales R₄ representa al metilo, etilo o propilo. El "alquilo inferior" de formación, cuando se utiliza en expresiones tales como "(alcoxi inferior)-(alquilo inferior)" tienen el mismo significado. Así, los ejemplos que corresponden a la expresión "(alcoxi inferior)-(alquilo inferior)" son el alfa-etoxietilo y el 3-propoxi-propilo. Como ejemplos de los grupos alcanóilo inferior pueden mencionarse el acetilo y el propionilo, o bien otros grupos derivados

25.

30.

400 149



- de los ácidos alcancarboxílicos que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. La expresión "alquilendioxi inferior" significa que se trata de grupos alquilendioxi que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como el 1,2-etilendioxi, 2,2-dimetil-1,3-propilendioxi, 1,2-propilendioxi y el 2,3-butilendioxi. Como ejemplos de los grupos arilendioxi pueden citarse el fenilendioxi, 1,2-naftilendioxi y el 2,3-naftilendioxi. La expresión "nitrobenzoílo" comprende las mitades bencénicas que contienen uno o más sustituyentes nitro, por ejemplo, los grupos mononitrobenzoílo tales como el 4-nitrobenzoílo y los grupos dinitrobenzoílo tal como el 3,5-dinitrobenzoílo. La expresión "carboxi-(alcanoílo inferior)" comprende los ácidos alifáticos dibásicos que contienen hasta 7 átomos de carbono con la pérdida de un grupo OH.
5. De la misma manera, la expresión "carboxibenzoílo", denota por ejemplo, los ácidos ftálicos que han perdido un grupo OH. La expresión "halogemuro" o "halógeno" comprende al cloro, flúor, bromo y yodo. La expresión "alcoxi inferior" designa a un grupo de éter alquílico inferior como el metoxi, etoxi en donde el grupo alquilo inferior tiene el mismo significado anterior. La expresión "(alcoxicarbonilo inferior)-metileno" incluye por ejemplo al etoxicarbonilmetileno. La expresión "ariloxicarbonil-metileno" incluye por ejemplo al feniloxicarbonilmetileno. La expresión "arilo" comprende al fenilo o al fenilo que contiene a uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por el alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino y halógeno. La expresión "alquilarilo inferior" comprende por ejemplo, al tolilo y la etilfenilo.
10. 15. 20. 25. 30. Los compuestos de preferencia de la presente in-

400 149

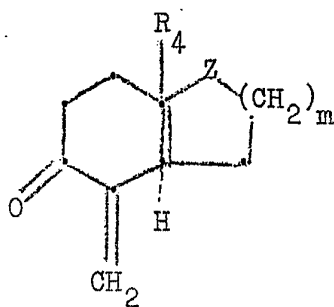


vención son aquellos en donde Z representa a un grupo de la fórmula $\text{CH}(\text{OR}_2)$ en donde R_2 representa a un grupo alquilo inferior, en especial al grupo butoxi terciario.

5. De preferencia especial son aquéllos compuestos de la fórmula (I) en donde B representa a un grupo "(alcoxi inferior)-carbonilo"; especialmente aquéllos en donde Z representa simultáneamente a un grupo (butoxi terciario)-metileno, m representa al número 1 y R_4 representa al metilo, etilo o propilo.

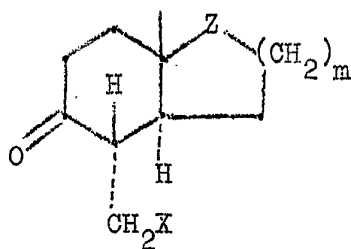
10. Los derivados del hexahidro-indano y del decahidro-naftaleno mencionados anteriormente se preparan de acuerdo con el procedimiento a que se refiere la presente invención, haciendo reaccionar en un disolvente orgánico inerte y en ausencia de oxígeno, un compuesto que corresponde a la fórmula

15.



(IIa)

20. o bien

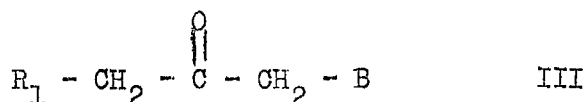


(IIb)

25. en donde X representa a un grupo que se separa (como se definirá de ahora en adelante) y R_4 , Z y m tienen



el mismo significado especificado anteriormente, con un compuesto de la fórmula



5. en donde R₁ y B tienen el mismo significado que se especificó anteriormente, en presencia de una base lo suficientemente fuerte para formar el anión conjugado del compuesto correspondiente a la fórmula III.

10. Como ejemplos de las bases que son lo suficientemente fuertes para formar el anión conjugado del compuesto de la fórmula III pueden mencionarse por ejemplo, los alcóxidos inferiores de metales alcalinos tales como el metóxido de sodio, el etóxido de sodio, el metóxido de potasio y el butóxido terciario de potasio; los hidróxidos de metales alcalinos tales como el hidróxido de sodio; los hidruros de metales alcalinos tales como el hidruro de sodio y el hidruro de litio; las amidas de metales alcalinos tales como la amida de litio y la amida de sodio y el metil sulfinil carbanión (es decir, el anión del sulfóxido de dimetilo). De preferencia especial son los alcóxidos inferiores de metales alcalinos. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de -5° C a 100° C. Sin embargo, representa una ventaja especial, llevar a cabo la reacción dentro de los límites de temperaturas de 0° C y 25° C. Más aún, la reacción se realiza en ausencia de oxígeno; por ejemplo, en una atmósfera de un gas inerte tal como el nitrógeno o el argón. Es muy conveniente llevar a cabo la reacción en presencia de un disolvente orgánico inerte, tanto para los compuestos reaccionantes así como para los compuestos de la fórmula I. Dichos disolventes son por ejemplo, los siguientes: dimetilformami-

15.

20.

25.

30.

400 149

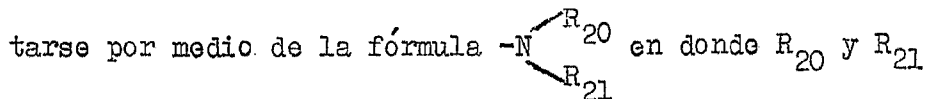


- da, sulfóxido de dimetilo y algunos hidrocarburos aromáticos tales como el benceno, el tolueno y el xileno. Entre otros disolventes adecuados pueden mencionarse los éteres tales como el éter dietílico, el tetrahidrofurano y los alcoholes inferiores tales como el metanol y el etanol. La concentración de los compuestos reaccionantes no es crítica pero se prefiere utilizar una relación molar 1 : 1 del compuesto reaccionante de la fórmula IIa o IIb y III. También se puede agregar el compuesto de la fórmula III a una mezcla reaccionante que ya contenga la base y el compuesto de la fórmula IIa o IIb. Sin embargo, la reacción también puede realizarse colocando todos los compuestos reaccionantes juntos o de preferencia, el compuesto de la fórmula IIa o IIb puede agregarse a una mezcla que contenga la base y el compuesto de la fórmula III. La cadena lateral del producto de la reacción de la fórmula I asume la configuración ecuatorial favorable desde el punto de vista termodinámico en las condiciones equilibrantes de la reacción. La orientación alfa de la cadena lateral es extremadamente importante para una conversión posterior de los compuestos de la fórmula I para obtener los compuestos esteroides con una estereoquímica correcta.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

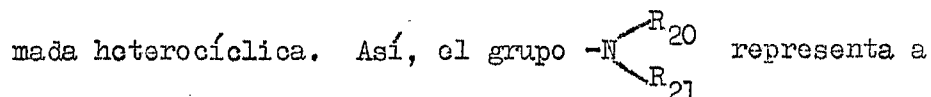
- Los "grupos que se separan" señalados por X en los compuestos de la fórmula IIb se definen como los grupos circundantes (alquilo inferior)-aril-sulfoniloxi tales como, por ejemplo, el tosiloxi, arilsulfoniloxílicos tales como por ejemplo el bencensulfoniloxi, grupos (alquilo inferior)-sulfoniloxi tales como por ejemplo, el mesiloxi (metansulfonilo), grupos (alquilo inferior)-sulfiniloxi, átomos de halógenos y grupos aciloxílicos derivados de los ácidos carboxílicos orgánicos que contienen de 1 a 7 átomos de carbono,
- 25.
- 30.



tales como los ácidos alcanóicos inferiores (por ejemplo, el ácido acético y el ácido butírico), de los ácidos carboxílicos arílicos tales como el ácido p-fenilbenzónico y el ácido benzónico, y de los ácidos cicloalquilcarboxílicos tales como el ácido ciclopentancarboxílico. Otros "grupos que se separan" dentro de la definición, pueden representarse por medio de la fórmula



representan independientemente al hidrógeno o a un grupo arílico o alquílico inferior, y R_{20} y R_{21} tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos, representan una estructura anular de 5 o de 6 elementos llamada heterocíclica. Así, el grupo



representa a los grupos amino terciarios y secundarios, incluyendo a los grupos monoalquilamino tales como por ejemplo el metilamino y el butilamino, los grupos dialquilamino tales como por ejemplo el dimetilamino y el dipropilamino, y los grupos amino heterocíclicos tales como por ejemplo el pirrolidino, piperidino, morfolino y el 4-metil-piperazino. El agrupamiento

20. $-N \begin{matrix} \nearrow R_{20} \\ \searrow R_{21} \end{matrix}$ también puede presentarse como un grupo que se separa en una forma modificada mediante una alquilación por medios conocidos con un éster orgánico adecuado, tal como por ejemplo, un halogenuro alquílico inferior (puede ser el cloruro de metilo) o un ácido hidrohalo-

25. genado tal como por ejemplo, el cloruro de hidrógeno para formar la sal de amonio correspondiente.

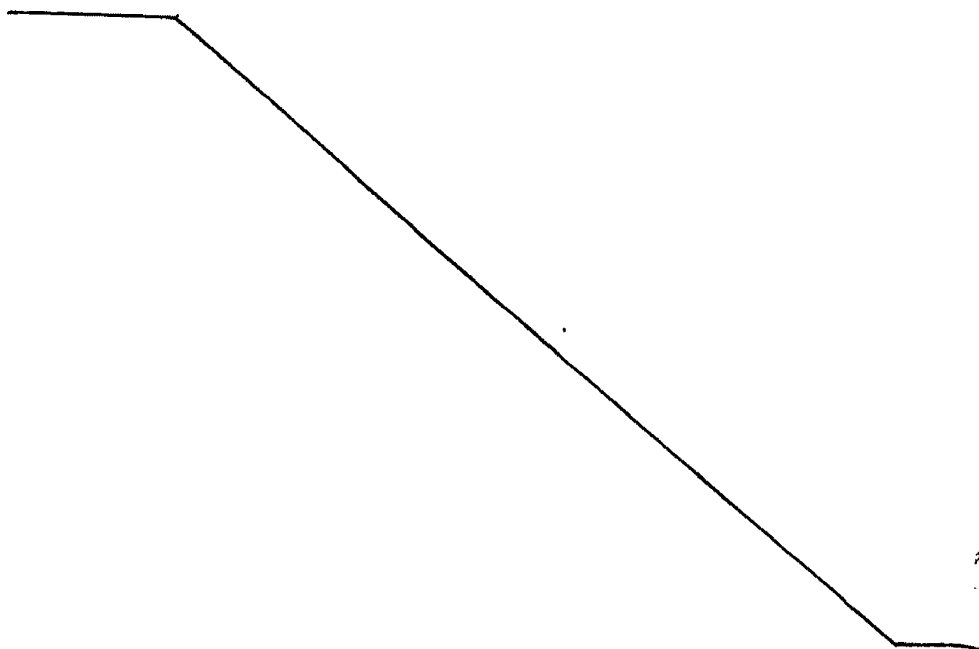
Por lo general, los grupos que se separan son de preferencia el tosiloxi y el mesiloxi.

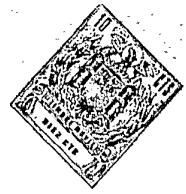


5. Todo lo que se requiere para el grupo B en los compuestos de la fórmula III es que trabaje con eficiencia en la reacción descrita anteriormente, es decir, que sea un grupo secuestrador de electrones apropiado para activar al átomo de hidrógeno en el grupo metilénico adyacente al grupo carbonilo. Los grupos secuestradores de electrones con de preferencia los grupos del éster alcoxicarbonílico, en especial el etoxicarbonilo.

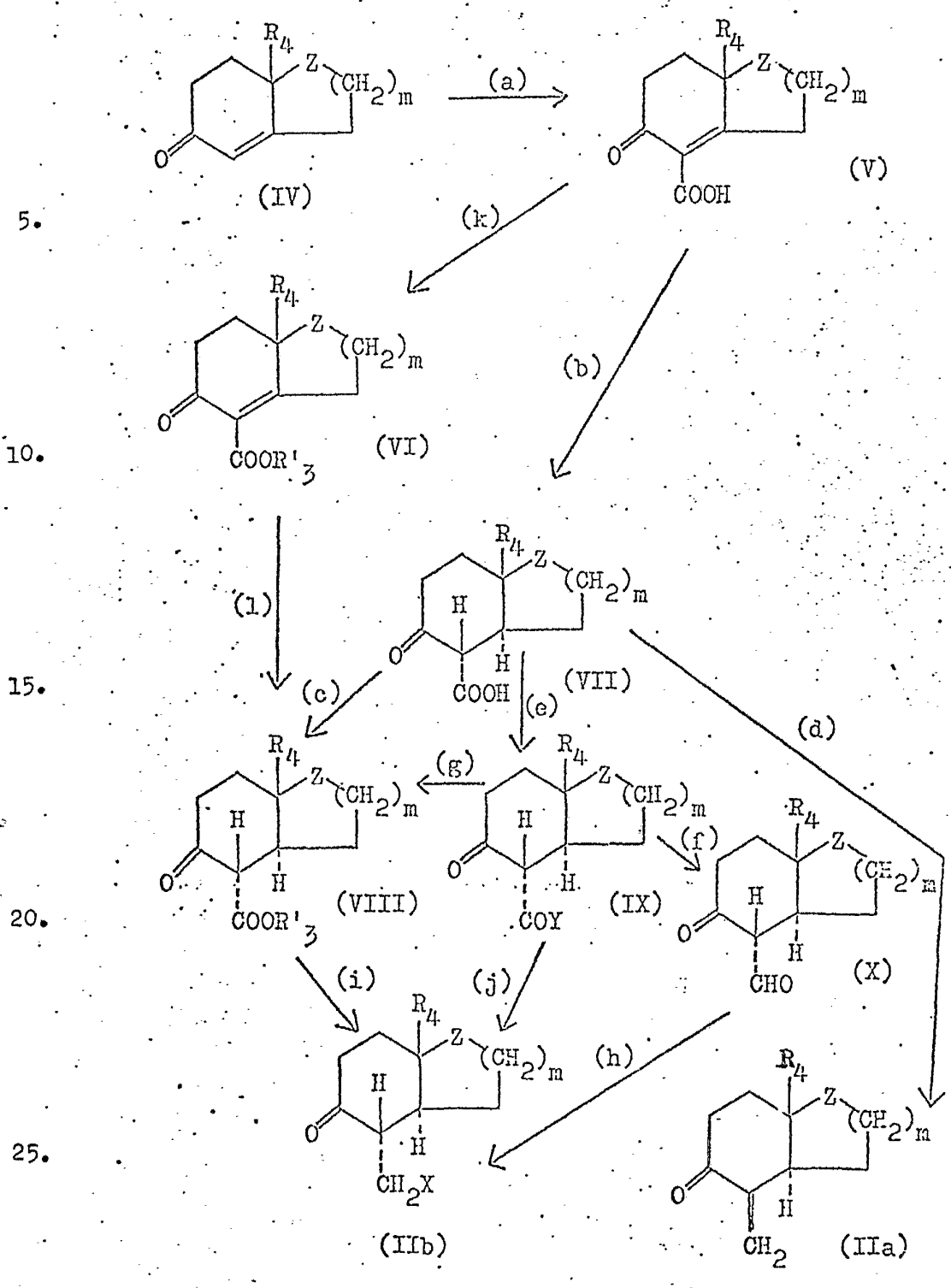
10. Un grupo de éster representado por B en un compuesto de la fórmula I puede saponificarse para obtener el ácido correspondiente después de la acidificación.

15. Los compuestos de las fórmulas IIa y IIb según lo anterior pueden obtenerse de acuerdo con las fórmulas que se presentan seguidamente, en donde m, R₄, Z y X tienen los significados especificados anteriormente, R'₃ representa un alquilo inferior, ciclopentilo, ciclohexilo o grupo arilo y Y representa a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo:





400 149





Considerando el cuadro anterior de las fórmulas, muchos de los materiales iniciales de la fórmula IV en donde Z representa un grupo carbonilo, son conocidos. Pueden sintetizarse en una forma conveniente siguiendo métodos conocidos, por ejemplo, mediante la adición, según Michael, de metilvinilcetona a una 2-(alquilo inferior)-ciclopentano-1,3-diona. La ciclización puede realizarse utilizando pirrolidina en un disolvente de benceno en condiciones de reflujo (ver la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nº. 3,321,488). Si se desea, se pueden preparar otros compuestos de la fórmula IV. Por ejemplo, con el propósito de preparar compuestos donde OR_2 representa a un grupo hidroxilo, los compuestos oxo correspondientes pueden reducirse por selección con un hidruro tri(alcoxi inferior) de aluminio y litio o por medio de un borohidruro alcalino (por ejemplo, un borohidruro de sodio o de potasio) a temperaturas inferiores. Los compuestos en donde OR_2 representa a un grupo alcoílico inferior (por ejemplo el butoxi terciario) pueden obtenerse a partir de los compuestos hidroxílicos correspondientes por medio de una reacción en condiciones de un medio ácido con isobutileno siguiendo alguno de los métodos conocidos. Los compuestos carboxi-(alcanoílicos inferiores) de la fórmula IV pueden obtenerse adecuadamente haciendo reaccionar un ácido alcanóico inferior dibásico tal como el ácido succínico o el ácido ftálico con un compuesto correspondiente que contenga un grupo hidroximetileno. También pueden obtenerse otros compuestos de la fórmula IV siguiendo métodos conocidos por los especialistas en la tecnología correspondiente.

30. La cetona bicíclica correspondiente a la fórmula

400 149

25 FEB.



- IV puede convertirse en los compuestos ácidos de la fórmula V de acuerdo con el paso (a), mediante una reacción con una base lo suficientemente fuerte como para ceder el anión correspondiente del compuesto bicíclico vía el enolato conjugado en su formación. Como ejemplo de las bases apropiadas para esta reacción pueden citarse las amidas de los metales alcalinos tales como la amida de sodio, los alcóxidos de metales alcalinos tales como el metóxido de litio y los hidruros de metales alcalinos tales como el hidruro de sodio. Por lo general, se prefiere llevar a cabo esta reacción a la temperatura ambiente, aunque las temperaturas que van desde -40°C hasta la del punto de ebullición de la mezcla reaccionante, también pueden aplicarse. La reacción se lleva a cabo en forma apropiada en amoniaco líquido o en presencia de un disolvente orgánico inerte a los compuestos reaccionantes, por ejemplo el sulfóxido de dimetilo, la dimetilformamida o hidrocarburos (por ejemplo, benceno y tolueno) y los éteres (por ejemplo, el éter dietílico y el tetrahidrofurano). Uno de los disolventes que se prefiere para esta reacción es el sulfóxido de dimetilo. El enolato bicíclico o producto intermedio de la reacción puede aislarse siguiendo técnicas convencionales tales como por ejemplo, la eliminación del disolvente utilizando la destilación al vacío.
25. El anión que así se obtiene como un residuo, puede carboxilarse por medio de una reacción con un exceso de bióxido de carbono para obtener el ácido carbocíclico de la fórmula V. La carboxilación puede llevarse a cabo convenientemente empleando bióxido de carbono sólido en forma de hielo seco o bien, haciendo pasar bióxido de carbono gaseoso.



- so al interior del medio de la reacción. Como ejemplos de los disolventes apropiados pueden citarse cualesquiera de los disolventes antes mencionados y que pueden emplearse para preparar el anión, con la excepción del amoníaco líquido, el cual es básico y del sulfóxido de dimetilo que presenta una tendencia a favorecer la descarboxilación. Cuando se emplea el amoníaco líquido o el sulfóxido de dimetilo como medio de la reacción para la preparación del anión, deberá sustituirse un disolvente inerte cuando se lleve a cabo la carbonatación. Las temperaturas de reacción adecuadas se encuentran en los límites de -60° a los 40° C. De gran preferencia, la reacción se lleva a cabo inicialmente en el extremo inferior de estos límites durante unas 6 horas, después se deja que la mezcla reaccionante se caliente hasta la temperatura ambiente durante 4 horas y se conserva a la temperatura ambiente durante otras 12 horas. La separación del producto de la reacción que se desea, del medio reaccionante puede llevarse a cabo mediante extracción. La extracción se lleva a cabo en forma apropiada en un disolvente de hidrocarburo en presencia de una base diluida tal como el hidróxido de sodio o el carbonato de litio para formar la sal soluble en agua correspondiente del ácido. La extracción con una base se emplea con el propósito de eliminar o separar el producto deseado de los materiales iniciales. La capa acuosa se separa y se acidifica con todo cuidado hasta que el valor del pH se encuentra entre 2.5 y 4,5 por medio de un ácido mineral diluido y entonces se obtiene el producto deseado siguiendo técnicas convencionales. Aunque la reacción puede llevarse a cabo convenientemente a la presión atmosférica, se pueden obtener rendimientos mayores si
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.

400 149

25 FEB



la reacción se lleva a cabo a presiones superiores (por ejemplo, entre los límites de las 31 y las 39 atmósferas). La carboxilación tiene lugar solamente en la posición C-4 en el núcleo del indano de acuerdo con la preferencia por la formación del anión conjugado heterocamular con el compuesto IV.

La hidrogenación de un compuesto de la fórmula V de acuerdo con el paso (b) deberá llevarse a cabo en una forma tal que se pueda obtener un producto de la trans-hidrogenación con respecto a los dos anillos de la 5-indanona o a los compuestos correspondientes de la 2-naftalenona. La hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador, de preferencia un catalizador de uno de los metales nobles, tales como el paladio, rodio, iridio y platino. El catalizador de paladio es de una preferencia especial. El catalizador del metal noble puede utilizarse con o sin un vehículo y, si se utiliza un vehículo, de éstos existen varios que son apropiados. Se prefiere utilizar paladio sobre sulfato de calcio o de bario. De una preferencia especial es el Pd/BaSO₄ al 10 por ciento. La relación del catalizador al substrato no es crítica y puede variarse. Sin embargo, se ha encontrado que resulta ventajoso utilizar una relación del peso del catalizador al substrato de aproximadamente 1 : 1 a 1 : 10. Es de preferencia especial una relación de 1 : 3. La hidrogenación se lleva a cabo en una forma muy conveniente en presencia de un disolvente orgánico inerte para el compuesto específico de la fórmula V sometido a hidrogenación; por ejemplo, un alcohol inferior tal como el metanol, isopropanol o el octanol, una cetona como la alquilcetona inferior (por ejemplo, la acetona o la



- metiletilcetona), un éster alquílico inferior de un ácido alcanóico inferior tal como el acetato de etilo, un éter alquílico inferior tal como el éter dietílico o el tetrahidrofurano, un hidrocarburo aromático tal como el tolueno
5. o el benceno. Se prefiere de una manera especial, llevar a cabo la hidrogenación utilizando un alcohol inferior como disolvente y de preferencia en condiciones no ácidas. La hidrogenación se lleva a cabo en forma conveniente en condiciones de un medio neutro. Puede verificarse a la presión atmosférica o a una presión mayor o menor que la atmosférica, por
10. ejemplo, a presiones tan altas como de unas 50 atmósferas. También la hidrogenación puede realizarse a la temperatura ambiente o a temperaturas superiores o inferiores a la ambiente. A propósito de conveniencia, se prefiere llevar a cabo
15. la hidrogenación a la temperatura ambiente. La hidrogenación se efectúa utilizando técnicas convencionales; por ejemplo, la hidrogenación deberá detenerse después de la fijación del equivalente de hidrógeno o si la absorción del hidrógeno cesa antes de que se fije una cantidad equivalente de hidró-
20. geno; resulta muy ventajoso agregar más catalizador y proseguir con la hidrogenación un poco más. Para la hidrogenación y para muchos de los pasos subsecuentes, un valor de preferencia para R_2 es el alquilo, en especial el butilo terciario.
25. El compuesto saturado así obtenido, correspondiente a la fórmula VII, puede convertirse en los compuestos 4-metilénicos trans-formados de la fórmula IIIa empleando una reacción modificada tipo Mannich de acuerdo con el paso (d). La conversión puede efectuarse utilizando formaldehídico en
30. presencia de sales amínicas primarias o secundarias. Las

400 149

25 FEB. 1972

25 FEB 1972



- sales adecuadas que pueden utilizarse son aquéllas que se derivan de los ácidos orgánicos o minerales fuertes, por ejemplo, de los halogenuros de hidrógeno, sulfatos y oxalatos. Como ejemplo de una sal amínica puede citarse el clorhidrato de piperidina. La reacción puede llevarse a cabo apropiadamente a una temperatura de 15° C a 40° C. En tanto la relación de los compuestos reaccionantes no sea crítica, ya se ha encontrado que es muy ventajoso utilizar una relación molar aproximada de 10 : 1 de formaldehído a un cetoácido de la fórmula VII, y de 0.1 : 1 a 1 : 1 como relación molar de amina a cetoácido.
- 5.
- 10.

- La reacción se lleva a cabo en una mejor forma en un disolvente tal como el sulfóxido de dimetilo, el cual funciona tanto como disolvente para la reacción como un agente para la descarboxilación. Se obtienen resultados más ventajosos cuando el compuesto de la fórmula VII se deja reaccionar con el sistema Mannich, formado por la adición de formaldehído y una sal amínica primaria o secundaria en sulfóxido de dimetilo como disolvente; formándose el anión del compuesto de la fórmula VII primero en el sulfóxido de dimetilo y después se enfría en el lugar mismo con el sistema de Mannich. La formalina acuosa (37 por ciento-40 por ciento) es por lo general una fuente satisfactoria de suministro del formaldehído para esta reacción. Como ejemplos de las aminas adecuadas para esta reacción pueden mencionarse las aminas secundarias tales como la dietilamina, morfolina, piperidina y pirrolidina y las aminas primarias tales como la metilamina, butilamina y bencilamina. Una de las aminas de mayor preferencia para esta reacción es la piperidina. Otros disolventes polares tales como por
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

400 149



1972

ejemplo, la dimetilformamida y la hexametilfosforamida, que son inertes en presencia de los compuestos reaccionantes, pueden emplearse junto con el sulfóxido de dimetilo. El disolvente sulfóxido de dimetilo favorece la descartoxilación que ocasiona la enolización en la posición bicíclica C-4; el enfriamiento con el sistema Mannich en sulfóxido de dimetilo no permite que se equilibre el enol hacia la posición de preferencia C-6 del sistema bicíclico transformado.

5. Los compuestos de la fórmula IIb pueden prepararse siguiendo los procedimientos (c) e (i), (e), (g) e (i), (e) y (j) y (e), (f) y (h).

10. Así, los compuestos de la fórmula IX pueden prepararse de acuerdo con el paso (e), a partir de los beta-cetoácidos de la fórmula VII con rendimientos excelentes, empleando un halogenuro acílico orgánico o inorgánico, de preferencia un halogenuro de tionilo (por ejemplo, el cloruro de tionilo), un trihalogenuro de fósforo (de preferencia el tricloruro de fósforo), o un pentahalogenuro de fósforo (de preferencia el pentacloruro de fósforo). El cloruro de tionilo es especialmente conveniente en virtud de que los subproductos formados son gases y pueden separarse fácilmente del cloruro ácido. Cualquier exceso del cloruro de tionilo con punto de ebullición bajo puede eliminarse fácilmente por destilación. La reacción se lleva a cabo en una forma muy conveniente a una temperatura que va desde los 0° C hasta el punto de ebullición del disolvente. Los disolventes adecuados para la conversión son el cloruro de tionilo o un disolvente orgánico inerte tal como por ejemplo, benceno, tolueno, hexano o ciclohexano.

15. Los compuestos de la fórmula IX pueden convertir-

20.

25.

30.

400 149



5. se a los ésteres correspondientes de la fórmula VIII mediante técnicas conocidas. Los ésteres de preferencia son aquellos en donde R'_3 representa a un grupo alquilo inferior, en especial el metilo o el etilo. Los ésteres pueden obtenerse en forma conveniente haciendo reaccionar el halogenuro con un alcóxido alcalino (por ejemplo el metóxido de sodio) en un disolvente tal como por ejemplo, un alcohol inferior (por ejemplo, el metanol). D

10. De otra forma, los ésteres de la fórmula VIII pueden obtenerse haciendo reaccionar el ácido carboxílico de la fórmula VII con carbonil-diimidazol en tetrahidrofurano y después haciendo reaccionar el producto así obtenido con el alcohol arílico o alifático deseado (por ejemplo, fenol, metanol o etanol) a la temperatura ambiente, a la temperatura de reflujo del disolvente (por ejemplo, tetrahidrofurano) para obtener el éster deseado.

15. En otra forma más, los compuestos alcoxycarbonílicos de la fórmula VIII pueden prepararse por medio de un tratamiento de los ácidos de la fórmula VII con una solución en éter de un diazoalcano tal como el diazometano, siguiendo un método conocido.

20. Los ésteres de la fórmula VIII también pueden prepararse esterificando primero los ácidos insaturados de la fórmula V a los compuestos de la fórmula VI, como en el paso (k) siguiendo los procedimientos anteriormente mencionados, y después hidrogenando catalíticamente los ésteres insaturados como en el paso (l). El curso estérico de esta hidrogenación se lleva a cabo en tal forma que se obtiene el producto transhidrogenado. Así pues, se obtiene un producto idéntico con la estructura de la fórmula VIII con el

25.

30.

400 149



- anillo trans-formado de un modo semejante al caso en donde el ácido de la fórmula V se emplea directamente como compuesto reaccionante inicial para el paso de la hidrogenación. Deberá notarse que la velocidad de la hidrogenación catalítica del beta-cetoácido de la fórmula V es de aproximadamente cuatro veces más rápida que en el caso del beta-cetoéster correspondiente de la fórmula VI. Sin embargo, la hidrogenación del éster de la fórmula VI empleando aproximadamente tres veces la cantidad del catalizador usado en el caso del ácido de la fórmula V en condiciones idénticas de hidrogenación, da como resultado una velocidad de hidrogenación aproximadamente igual.
- 5,
- 10.

- Los beta-cetoaldehídos de la fórmula X pueden prepararse partiendo de los halogenuros ácidos de la fórmula IX, de acuerdo con el paso (f), empleando un agente reductor tal como el hidruro (butoxi terciario tri de aluminio y litio. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico aprótico inerte, tal como un éter (por ejemplo, el tetrahidrofurano), o como los hidrocarburos (por ejemplo, tolueno y hexano), a una temperatura de -20°C y -40°C . Cuando la reacción se lleva a cabo dentro de los límites de temperaturas mencionados, la reducción por selección del halogenuro ácido puede efectuarse sin el ataque del grupo cetónico libre sobre el átomo de carbono adyacente. Otro de los métodos para transformar el halogenuro ácido en el aldehído correspondiente consiste en la hidrogenación catalítica del cloruro ácido por el método de Rosenmund; a saber, por medio de la adición de una cantidad pequeña de un agente envenenador que contenga azufre al sistema del catalizador para la hidrogenación.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



Los compuestos de la fórmula IIb pueden prepararse de acuerdo con los pasos (h), (i) y (j), dependiendo de la naturaleza de X partiendo de los aldehídos de la fórmula X, los ésteres de la fórmula VIII o los halogenuros ácidos de la fórmula IX.

5.

Los compuestos de la fórmula IIb, en donde el grupo que se separa es un grupo (alquilo inferior)-sulfoniloxi, (por ejemplo mesiloxi), o un grupo (alquilo inferior)-arilsulfoniloxi (por ejemplo, tosiloxi) pueden prepararse convenientemente a partir de los ésteres de la fórmula VIII

10.

de acuerdo con el paso (i) por medio de una secuencia de reacciones que comprende primero la protección de la mitad oxo, la reducción del grupo éster al correspondiente grupo hidroximetileno y la separación del grupo protector antes

15.

o después de la conversión al compuesto deseado de la fórmula IIb. La protección puede efectuarse convirtiendo el

grupo oxo libre a un cetal cíclico (por ejemplo, un sistema de anillo dioxolano) mediante una reacción con un compuesto que contenga alquilendioxi inferior (por ejemplo el etilenglicol) o a un cetal abierto con, por ejemplo, un tri(alquilo inferior)ortoformiato. La mitad oxo libre puede regenerarse después de la reducción de los compuestos de éster de la fórmula VIII a los compuestos hidroximetilénicos correspondientes. Un grupo protector de preferencia es el

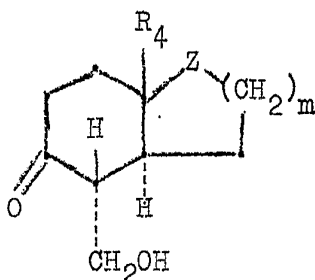
20.

agrupamiento dimetoxílico que puede prepararse convenientemente por medio de una eterificación con ortoformiato de trimetilo. El alfa-éster así protegido, puede reducirse por medio de un agente reductor adecuado, tal como el hidru-

25.

ro de diisobutilaluminio, e hidrolizarse para poder obtener el compuesto hidroximetilénico de la fórmula

30.



(IIb-i)

5. en donde R_4 , Z y m tienen los significados que se especificaron anteriormente.

10. En otra forma, este éster de la fórmula VIII, en su forma protegida obtenido según ya se ha descubierto antes, puede reducirse al alcohol de la fórmula IIb-i utilizando un agente reductor de metal alcalino, tal como el sodio metálico y un alcohol inferior o hidruro doble de aluminio y litio. Los compuestos de la fórmula IIb donde el grupo que se separa X es un grupo (alquilo inferior)-sulfoniloxi o (alquilo inferior)-aril-sulfoniloxi, pueden prepararse mediante una esterificación con un halogenuro de sulfonilo orgánico tal como por ejemplo, un halogenuro de toluensulfonilo, en especial, el cloruro de p-toluensulfonilo, para preparar el compuesto de tosiloxi, o con un halogenuro de (alquilo inferior)-sulfonilo, especialmente el cloruro de metansulfonilo para preparar el compuesto de mesiloxi. Esta reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura desde -10°C hasta $+10^{\circ}\text{C}$ en presencia de una base orgánica tal como la piridina, por métodos que se conocen en la tecnología. Los ácidos sulfónicos correspondientes también pueden aplicarse adecuadamente para efectuar la esterificación en lugar de los halogenuros de sulfonilo. Los compuestos en donde X representa un grupo (alquilo inferior)-sulfiniloxi pueden obtenerse de un modo se-

15.

20.

25.

25 FEB.



mejante al que acaba de describirse empleando los halogenu-
ros de sulfinilo correspondientes.

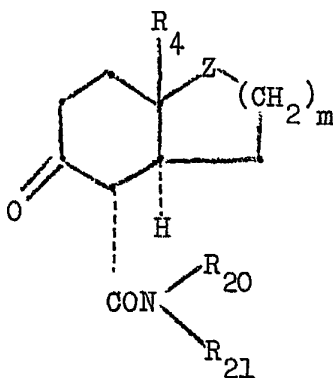
Los compuestos de la fórmula IIb, en donde X repre-

5. senta a un agrupamiento $\begin{matrix} & R_{20} \\ & / \\ -N & \\ & \backslash \\ & R_{21} \end{matrix}$, en donde R_{20} y R_{21} tienen

el significado especificado antes, pueden obtenerse convenientemente partiendo de los halogenuros ácidos de la fórmula IX de acuerdo con el paso (j), por medio de una reacción en secuencia que comprende (A) hacer reaccionar los compuestos
10. de la fórmula IX con una amina aromática o alifática primaria

o secundaria de la fórmula $\begin{matrix} & R_{20} \\ & / \\ -HN & \\ & \backslash \\ & R_{21} \end{matrix}$ siguiendo uno de los métodos conocidos para formar la amida correspondiente de la fórmula

15.



(IIb-ii)

20. en donde R_4 , Z, m, R_{20} y R_{21} tienen los significados que se especificaron anteriormente,

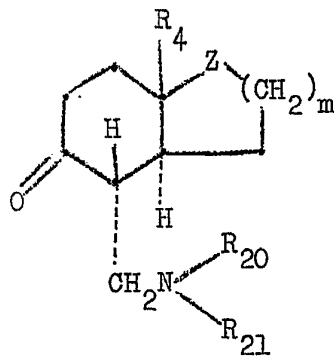
(B) la protección del grupo 5-oxo por medio de la formación del 5-cetal análogo en una forma semejante a la descrita previamente,

25. (C) la reducción de la amida por medio de un agente reductor adecuado tal como por ejemplo, el diborano o el hidruro de



aluminio y litio en un disolvente a base de éter, por ejemplo, el tetrahidrofurano, el cual al eliminarse del cuerpo de protección por medio de un ácido mineral diluido, forma un compuesto que corresponde a la fórmula

5.



(IIb-iii)

10.

en donde R_4 , Z , m , R_{20} y R_{21} tienen el significado especificado anteriormente.

Los compuestos de la fórmula IIb-iii pueden convertirse en sus sales cuaternarias aductas por alquilación con, por ejemplo, un halogenuro de un alquilo inferior tal como el cloruro de metilo.

15.

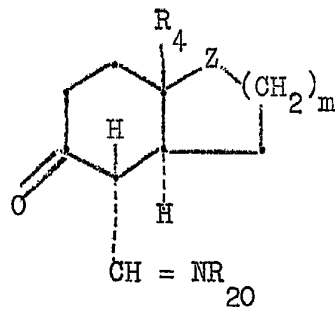
Los compuestos de la fórmula IIb, en donde X repre-

senta a un agrupamiento $\begin{matrix} & R_{20} \\ & / \\ -N & \\ & \backslash \\ & R_{21} \end{matrix}$ en donde por lo menos uno

de los radicales R_{20} y R_{21} representa al hidrógeno, también puede prepararse partiendo de los aldehídos de la fórmula ,

20.

de acuerdo con el paso (h) por medio de una condensación selectiva con una amina primaria de la fórmula H_2NR_{20} para formar siguiendo alguno de los métodos conocidos, la nueva base de Schiff, intermedia que corresponde a la fórmula



(IIb-iv)

5. en donde R_4 , Z , m , y R_{20} tienen los mismo significados que se especificaron anteriormente.

Las aldiminas de la fórmula IIb-iv pueden reducirse de un modo conveniente con hidrógeno y níquel Raney para formar las aminas secundarias deseadas.

10. Los compuestos de la fórmula IIb, en donde X representa a un átomo de un halógeno puede obtenerse convenientemente a partir de los alcoholes de la fórmula IIb-i mediante una reacción con por ejemplo, un halogenuro de hidrógeno (cloruro de hidrógeno), los halogenuros de fósforo o el cloruro de tionilo siguiendo alguno de los métodos conocidos

15. en la tecnología correspondiente. Los compuestos de la fórmula IIb, en donde X representa a un grupo aciloxi, como ya se definió antes, pueden obtenerse convenientemente a partir de los alcoholes de la fórmula IIb-i por medio de una reacción con el ácido carboxílico orgánico deseado en presencia

20. de un ácido mineral tal como el ácido sulfúrico o el ácido clorhídrico a la temperatura de reflujo por medio de alguno de los métodos conocidos en la tecnología.

25. Los compuestos de la fórmula III pueden prepararse según ya se explicó, por medio de la técnica que se describe en el Expediente de la Patente de Bélgica nº 739.791.

Las antípodas ópticas de los compuestos a que se

400 149



1972

- refiere la presente invención, pueden obtenerse ya sea por separación del producto racémico final correspondiente o por separación del material racémico inicial o, si se emplea el material racémico inicial, por separación de cualquier racemato intermedio. La separación puede efectuarse con cualquiera de los medios conocidos de por sí. Por ejemplo, los compuestos en donde Z representa a un grupo hidroximetilénico o un grupo que puede convertirse en hidroximetileno, como el carbonilo (convertible por reducción a hidroximetileno) o un éter o éster de hidroximetileno (convertible por hidrólisis a hidroximetileno) pueden separarse haciendo reaccionar el compuesto que contiene al grupo hidroximetilénico con un ácido dibásico para formar un semiéster. Si los ácidos dibásicos son por ejemplo, ácidos alcanóicos inferiores dibásicos tales como el ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico o un ácido dibásico aromático como el ácido ftálico, el semiéster así formado se hace reacción entonces para formar una sal con una base ópticamente activa tal como la brucina, efedrina o quinina y los productos diastereómeros resultantes se separan. En otra forma, el grupo hidroximetileno puede esterificarse con un ácido ópticamente activo tal como el ácido canforsulfónico y el éster diastereómero resultante puede separarse. Las antípodas ópticas pueden regenerarse partiendo de las alas diastereómeras separadas y de los ésteres por medios convencionales.

Los ejemplos que se presentan a continuación sirven para ilustrar la presente invención.

Ejemplo 1

30. Se agregaron 45 ml de sulfóxido de dimetilo desti-



- lados en hidruro de calcio a una dispersión al 53 por ciento de 1.03 g de hidruro de sodio en aceite mineral que había sido lavado previamente con éter anhidro y secado en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20° C y de inmediato se agregó una solución de 5.0 g de lbeta-butoxi terciario-5,6,7,7a-tetrahidro-7abeta-metil-5-oxo-indano en 45 ml de sulfóxido de dimetilo. La mezcla reaccionante se agitó hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno (aproximadamente unas cuatro horas a partir de entonces). Después
- 5, se destiló el sulfóxido de dimetilo a un alto vacío utilizando un baño que se mantuvo a una temperatura de 75° C. El residuo (anión conjugado de lbeta-butoxi terciario-5,6,7,7a-tetrahidro-7abeta-metil-5-oxo-indano) se disolvió en 90 ml de éter anhidro y se agregó tan rápidamente como fué posible (aproximadamente unos 2 minutos) a un matraz de un litro que contenía una pasta formada por bióxido de carbono sólido anhidro en 225 ml de éter anhidro. La mezcla reaccionante se agitó enérgicamente. La mezcla de reacción se agitó durante seis horas en un baño de enfriamiento de metanol y hielo seco y después de dejó en reposo a 20° C durante 16 horas. Se agregaron 200 ml de agua conteniendo 50 ml de hidróxido de sodio 0.1N a la solución en éter y ésta se agitó en atmósfera de nitrógeno durante una hora. Las capas de éter y agua fueron separadas y la capa de éter se lavó dos veces con agua. Las fracciones acuosas combinadas se extrajeron con éter, la solución acuosa se filtró y se acidificó con cuidado empleando ácido clorhídrico 2 N hasta un pH de 2.5 y a una temperatura aproximada de 0°. La mezcla se extrajo dos veces con benceno y después con éter,
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se

400 149

25



- puso a secar sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío, para obtenerse un cuerpo sólido seco, el beta-cetoácido llamado ácido lbeta-butoxi terciario-5,6,7,7a-tetrahidro-7abeta-metil-5-oxo-4-indan-carboxílico, con un
5. punto de fusión de 153-160° C. Se obtuvo una muestra pura de grado analítico al recrystalizar en acetona; punto de fusión 159.5° C.
- Se disolvieron 1.84 g de ácido lbeta-butoxi terciario-5,6,7,7a-tetrahidro-7abeta-metil-5-oxo-4-indan-carboxílico en 92 ml de alcohol etílico absoluto y se hidrogenaron en presencia de 184 mg de catalizador de paladio sobre sulfato de bario al 10 por ciento en peso y a la temperatura ambiente. La cantidad teórica de hidrógeno se consumió en 20 minutos. La solución se filtró y se evaporó al vacío,
10. formándose el ácido lbeta-butoxi terciario-3a-alfa-4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7abeta-metil-5-oxo-4-indan-carboxílico con un punto de fusión de 107.5° - 109° C. Se obtuvo una muestra pura de grado analítico por recrystalización en éter; punto de fusión, 114° - 114.4° C.
15. Se disolvieron 2.95 gramos de ácido lbeta-butoxi terciario-3a-alfa-4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7abeta-metil-5-oxo-4alfa-indan-carboxílico en una mezcla de 22 ml de sulfóxido de dimetilo y 12.2 ml de una solución de formaldehído en agua al 36-38 por ciento. Se agregaron 1.35 g de clorhidrato de piperidina y la mezcla se agitó en atmósfera de
20. nitrógeno durante tres horas. Se agregaron 9.35 mg de bicarbonato de sodio en agua (100 ml) a la mezcla, la cual se extrajo tres veces con benceno. El extracto se lavó con
25. agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se puso a secar sobre sulfato de magnesio, se filtró y después
- 30.

400 149



5. se evaporó al vacío para formar la lbeta-butoxi terciario-3a-
alfa, 6, 7, 7a-tetrahidro-7a-beta-metil-4-metilen-indan-5(4H)-
-ona sin refinar como un aceite. Esta cetona metilénica cru-
da se purificó por cromatografía de capa delgada sobre gel
de sílice. La lbeta-butoxi terciario-3a-alfa, 6, 7, 7a-tetra-
hidro-7a-beta-metil-4-metilen-indan-5(4H)-ona funde a 42.5º
- 44º C.

10. Se agregaron 410 mg de acetato de etilpropionilo
recién destilado a 115.2 mg de lbeta-butoxi terciario-3a-al-
fa, 6, 7, 7a-tetrahidro-7a-beta-metil-4-metilen-indan-5(4H)-
-ona. La mezcla de reacción se enfrió a 0º y se le agrega-
ron 0,87 ml de metóxido de sodio en metanol 0.1N, agitando
mientras tanto en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla reac-
cionante se dejó en reposo durante unas 18 horas aproxima-
15. damente a 0º y durante otras 4 horas más a 20º C. La mezcla
se enfrió utilizando un baño de hielo y después se neutralizó
con 0.87 ml de ácido clorhídrico 0.1N. Después se eliminó
el disolvente al vacío y se procedió a extraer el residuo con
20. cloruro de metileno. El extracto se lavó varias veces con
agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se puso
a secar sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al
vacío para obtener sin refinar, el éster etílico del ácido
2-(lbeta-butoxi terciario-3a-alfa, 4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahi-
dro-7abeta-metil-5-oxo-4-indanilmetil)-3-oxo-valérico.

25.

Ejemplo 2

(A) Se formó una suspensión de 134 mg de ácido lbeta-
butoxi terciario-5,6,7,7a-tetrahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4-
indancarboxílico en 5 ml de éter. La suspensión se enfrió
a 0º y se agregaron gota a gota, agitando mientras tanto,
30. 7.6 ml de una solución de diazometano en éter (0.076 moles/m).

400 149



- Después de aproximadamente 10 minutos de agitación, la solución se evaporó al vacío para obtenerse el éster metílico del ácido lbeta-butoxi terciario-5,6,7,7a-tetrahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4-indanocarboxílico con un punto de fusión de 73° - 76° C. Después de recrystalizar en éter de petróleo (punto de ebullición de 30° - 60°) se obtuvo un producto puro de grado analítico con un punto de fusión de 76.5° - 77° C.
- 5.
- Se disolvieron 54.4 mg del éster metílico del
10. ácido lbeta-butoxi terciario-5,6,7,7a-tetrahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4-indan-carboxílico en 2.7 ml de alcohol etílico absoluto y se hidrogenaron en presencia de 18.2 mg de catalizador de paladio sobre sulfato de bario al 10 por ciento a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente. La
15. absorción de hidrógeno cesó después de 15 minutos. La solución se filtró y se evaporó al vacío para obtenerse el éster metílico del ácido lbeta-butoxi terciario-3a-alfa, 4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7abeta-metil-5-oxo-4-alfa-indan-carboxílico.
20. (B) Se disolvieron 50 mg de ácido lbeta-butoxi terciario-3a-alfa,4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4-indan-carboxílico en 1.0 ml de éter. La solución se enfrió a 0° y se agregaron gota a gota y agitando mientras tanto, 1.05 ml de una solución de diazometano en éter (0.19 moles/ml). Después de 15 minutos de agitación, la solución
25. se evaporó a sequedad para obtenerse el éster metílico del ácido lbeta-butoxi terciario-3a-alfa, 4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4-alfa-indan-carboxílico, con un punto de fusión de 112.5° - 113.5° C.
30. Después de recrystalizar en éter de petróleo

400 149



(con un punto de ebullición de 30° - 60° C) se obtuvo un producto puro de grado analítico con un punto de fusión de 113.0° - 113.5° C.

- (C) Se disolvieron 41 mg del éster metílico del ácido
5. lbeta-butoxi terciario-3a-alfa, 4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4alfa-indan-carboxílico en una mezcla de 1.25 ml de metanol y 0.55 ml de ortoformiato de trimetilo. La solución se enfrió en un bañito de hielo a 0° y se agregaron 0.26 ml de ácido sulfúrico metilado 2 N, agitando mientras tanto en atmósfera de nitrógeno. Después de
10. 5 minutos a 0°, se dejó reposar la mezcla a 20° C durante 16 horas. Se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con metanol y metóxido de sodio 1N. El disolvente se evaporó al vacío y se procedió a extraer el residuo con éter. El
15. extracto se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y con una solución saturada de cloruro de sodio, se puso a secar sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío para obtenerse el éster metílico del ácido lbeta-
20. butoxi terciario-3a-alfa, 4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-5,5-dimetoxi-7a-beta-metil-4alfa-indan-carboxílico como aceite; \checkmark ν_{\max} 1728⁻¹ en el espectro infrarrojo.

- Se disolvieron 160 mg del éster metílico del ácido
25. lbeta-butoxi terciario-3a-alfa, 4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-5,5-dimetoxi-7a-beta-metil-4alfa-indan-carboxílico en 3.5 ml de tolueno seco. La solución se enfrió a 0° y se agregaron 4.5 ml de una solución de hidruro de diisobutilaluminio al 20 por ciento en tolueno durante un período de 5 minutos, agitando mientras tanto y en una atmósfera de nitrógeno. Después de otros 30 minutos a 0° C. la mezcla se
30. dejó en reposo a 20° C durante 16 horas. Después se enfrió

400 149



en un baño de hielo y se agregaron 3.0 ml de metanol con todo cuidado y agitando mientras tanto. Después de 10 minutos a 0° C, la mezcla se agitó a 20° C durante una hora. El precipitado cristalino se filtró a través de una capa de tierra

5. de diatomeas y se lavó y se hizo la extracción completa con acetato de etilo. El filtrado se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se puso a secar sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío para obtenerse el lbeta-butoxi terciario-3a-alfa-4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-5,5-

10. dimetoxi-7a-beta-metil-4alfa-indanmetanol como aceite; \checkmark_{max} 3575 cm^{-1} en el espectro infrarrojo.

Se disolvieron 31.6 mg de lbeta-butoxi terciario-3a-alfa, 4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-5,5-dimetoxi-7a-beta-metil-4alfa-indanmetanol en 1.8 ml de acetona. La solución

15. se enfrió a 5° C y se agregaron 0.2 ml de agua destilada y 0.03 ml de ácido clorhídrico 2N, agitando mientras tanto. Después de 20 minutos, se neutralizó la mezcla reaccionante con 0.65 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio. La acetona se evaporó al vacío y se procedió a la extracción del residuo con éter. El extracto se lavó con una

20. solución saturada de cloruro de sodio, se puso a secar sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío para obtenerse el lbeta-butoxi terciario-3a-alfa, 4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4alfa-indanmetanol como

25. aceite; \checkmark_{max} 3580 y 1695 cm^{-1} en el espectro infrarrojo.

Se disolvieron 17.4 mg de lbeta-butoxi terciario-3a-alfa, 4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4alfa-indanmetanol en 0.25 ml de piridina anhidra y se enfrió todo a 0° C. Se agregaron, agitando mientras tanto, 8.0 mg

30. de cloruro de metansulfonilo a 0.56 ml de piridina anhidra.



- Después se dejó la mezcla de la reacción en reposo durante hora y media a 20° C. Se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se disolvió en cloroformo. Después se lavó la solución con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se puso a secar sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío para obtenerse el metansulfonato de lbeta-butoxi terciario -3a-alfa, 4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4-alfa-indanmetanol como un aceite; $\nu_{\text{máx}}$ 1705, 1353 y 1175 cm^{-1} en el espectro infrarrojo.
- 5.
10. Se disolvieron 22.9 mg de metansulfonato de lbeta-butoxi terciario-3a-alfa, 4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4alfa-indanmetanol en una mezcla de 0.3 ml de metanol y 0.3 ml de benceno anhidro. Se agregaron 59.5 mg de acetato de etilpropionilo y 0.7 ml de metóxido de sodio 1.0N y la mezcla reaccionante se agitó a 0° C en atmósfera de nitrógeno durante dos horas y después a 20° C durante 16 horas. La mezcla reaccionante se neutralizó con ácido clorhídrico 0.1N y se evaporó a sequedad al vacío. Después se trató la mezcla dos veces con tolueno y se llevó a sequedad a un alto vacío para obtenerse el éster etílico del ácido 2-(lbeta-butoxi terciario-3a-alfa, 4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7a-beta metil-5-oxo-4alfa-indanilmetil)-3-oxo valérico como un aceite.
- 15.
- 20.

Ejemplo 3

25. Se puso a enfriar en un baño de hielo una mezcla formada por 2.36 g (0.01 mol) de lbeta-butoxi terciario-3a-beta, 6, 7, 7a-tetrahidro-7a-beta-metil-4-metilen-indan-5(4H)-ona y 2.68 g (0.11 moles) de éster etílico del ácido 6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo)-3-oxo-hexanóico. Se agregaron 20 ml de una solución de metóxido de sodio 0.1N en me-
- 30.

400 149



1972

- tanol a la mezcla y la solución resultante se dejó en reposo a 0° C durante 64 horas aproximadamente y después a 20° C durante unas 4 horas. Después se ajustó el pH de la solución a 7.5 por medio de ácido clorhídrico 0.5N y el metanol se evaporó al vacío para obtenerse un residuo aceitoso conteniendo el éster etílico del ácido 2-(1beta-butoxi terciario-3a-alfa-4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4-indanilmetil)-6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo)-3-oxo-hexanóico.
- 5.
10. Ejemplo 4
- Se puso a enfriar en un baño de hielo una mezcla formada por 0.01 moles de 1beta-butoxi terciario-3a-alfa, 6, 7, 7a, tetrahidro-7a-beta-metil-4-metilen-indan-5(4H)-ona y 0.11 moles de etil 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)-3-oxo-pentanoato. Se agregaron 20 ml de una solución de metóxido de sodio 0.1N en metanol a la mezcla reaccionante y la solución resultante se dejó en reposo a 0° C durante 64 horas aproximadamente y a 20° C durante unas 4 horas. Después se ajustó el pH de la solución a 7.5 por medio de ácido clorhídrico 0.5N y el metanol se evaporó al vacío para obtenerse un residuo aceitoso consistente en el éster etílico del ácido 2-(1beta-butoxi terciario-3a-alfa, 4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4-indanilmetil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)metil)-3-oxo-pentanóico.
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 5

- Se puso a enfriar en un baño de hielo una mezcla formada por 0.01 moles de 1beta-butoxi terciario-3a-alfa, 6, 7, 7a tetrahidro-7a-beta-metil-4-metilen-indan-5(4H)ona y 0.11 moles de etil-3-oxo-7,7-O-fenilendioxi-octanoato.
- 30.



Se agregaron 20 ml de una solución de metóxido de sodio en metanol 0.1N a la mezcla reaccionante y la solución resultante se dejó en reposo a 0° C durante unas 64 horas aproximadamente, y a 20° C durante unas 4 horas. Después se ajustó el pH de la solución a 7.5 por medio de ácido clorhídrico 0.5N y el metanol se evaporó al vacío para obtenerse un residuo aceitoso conteniendo el éster etílico del ácido 2-(1beta-butoxi terciario-3a-alfa, 4beta, 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4-indanilmetil)-5-(7,7-O-fenilendioxi)-3-oxo-octanóico.

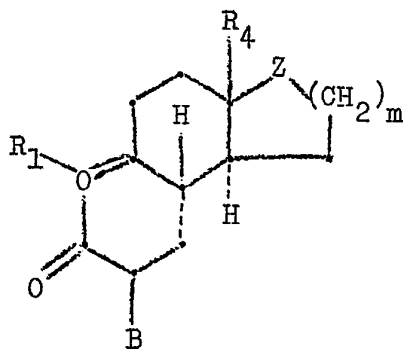
REIVINDICACIONES

=====

Se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisionales de la patente de invención nº 372.175 depositada el 3.10.69, con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses seriales núms. 765.023 del 4.10.68 y 845.546 del 28.7.69.

1. Un procedimiento para la preparación de los derivados del hexahidro-indano y del decahidro-naftaleno, que corresponden a la fórmula general

20.



I

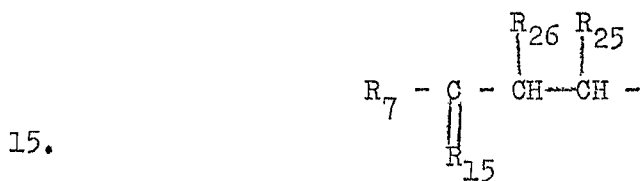
25.

en donde m representa al número 1 o 2, B representa un grupo carboxi, (alcoxi inferior)-carbonilo, ariloxicarbonilo, ciano, (alquilo infe-

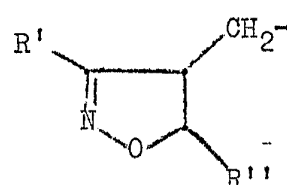
mlc



5. rior)-sulfinilo o (alquilo inferior)-sulfo-
 10. lo, Z representa a un grupo carbonilo, (alqui-
 lendioxi inferior) metileno o CH(OR₂) en don-
 de R₂ representa al hidrógeno o a un alquilo
 inferior, (alcoxi inferior)-(alquilo inferior),
 fenilo-(alquilo inferior), tetrahidropirano,
 alcanoílo inferior, benzoílo, nitrobenzoílo
 carboxi-(alcanoílo inferior), carboxibenzoílo,
 trifluoroacetilo o canforsulfonilo, R₄ repre-
 10. senta al hidrógeno o a un grupo alquilo in-
 ferior, R₁ representa al hidrógeno o a un gru-
 po alquilo inferior o bien a un agrupamiento
 de la fórmula



(a)



(b)

20. en donde R₇ representa a un grupo alquilo in-
 ferior, R₁₅ representa a un grupo oxo, alqui-
 lendioxi inferior, o arilendioxi o a un átomo
 de hidrógeno y a un grupo alcoxi inferior, R₂₅
 y R₂₆ representan cada uno en forma independien-
 te a un hidrógeno o a un grupo hidroxilo o al-
 quilo inferior, R' representa al hidrógeno o
 25. a un grupo alquilo inferior, y R'' representa
 al hidrógeno o a un grupo alquilo inferior,

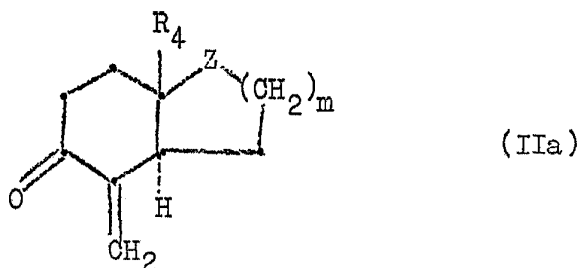
mce

400 149



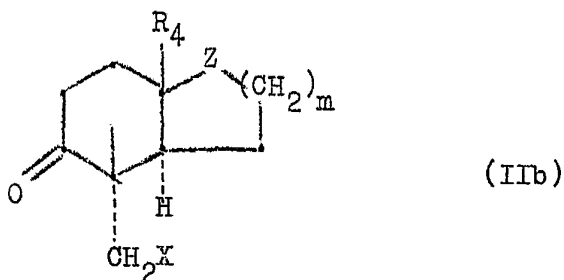
alcarilo inferior o aralquilo.

5. y las sales de los metales alcalinos de dichos compuestos en donde B representa a un grupo carboxi, caracterizado por hacerse reaccionar en un disolvente inerte y en ausencia de oxígeno, un compuesto de la fórmula



o bien

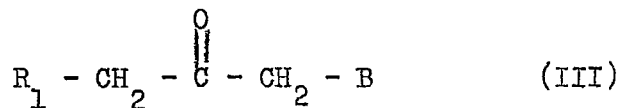
10.



15.

en donde X representa un grupo que se separa y R₄, Z y m tienen los mismos significados ya expresados

con un compuesto que corresponde a la fórmula



20.

en donde R₁ y B tienen los significados ya expresados

en presencia de una base lo suficientemente fuerte para formar el anión conjugado del compuesto de la fórmula III.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación

400 149



ción 1, en que dicha base es un alcóxido inferior de un metal alcalino.

3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en que B representa a un (alcoxi inferior)-
5. -carbonilo.
4. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en que Z representa al tert-butoximetileno m representa al número 1 y R₄ representa al metilo, etilo o propilo.
10. 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en que R₁ representa al metilo o al (3,5-dimetilisoxazol-4-il)-metilo, 3,3-o-fenilendioxibutilo o al (2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-etilo.
15. 6. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en que se hace reaccionar a la lbeta-tertbutoxi-3a-beta,6,7,7a-tetrahidro-7a-beta-metil-4-metilen-indan-5(4H)ona con el éster etílico del ácido 6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-3-oxo-hexanóico.
20. 7. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en que la lbeta-tertbutoxi-3a-alfa,6,7,7a-tetrahidro-7a-beta-metil-4-metilen-indan-5(4H)-ona se hace reaccionar con el etil-3-oxo-7,7-o-fenilendioxi-octanoato.
25. 8. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en que se hace reaccionar la lbeta-tertbutoxi-3a-alfa,6,7,7a-tetrahidro-7a-beta-metil-4-metilen-indan-5(4H)-ona con el acetato de etilpropionilo.
30. 9. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en que se hace reaccionar la lbeta-tertbutoxi-3a-alfa,6,7,7a-tetrahidro-7a-beta-metil-4-metilen-indan-5(4H)-ona con el etil 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-oxo-

400 149

25 FEB



pentanoato.

10. Un procedimiento para la preparación de los derivados del hexahidro-indano y del decahidro-naftaleno.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 38 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

23 FEB. 1972

p.a.

JAIME ISERN
firmado: JOSÉ RODRIGUEZ

ofe