

401162

Int. Cl.<sup>2</sup> C 07 D



372

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

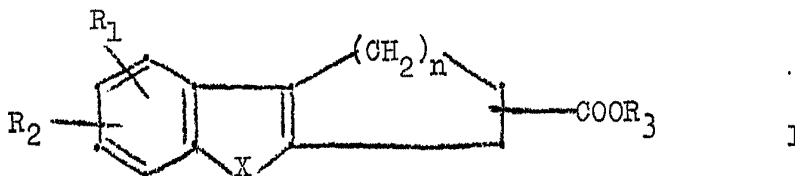
SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C  
CLASE \_\_\_\_\_  
SUBCLASE \_\_\_\_\_

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TRICICLICOS" 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 triciclicos de la fórmula



5.

en la que

10.  $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, trifluorometilo, ciano, carbamoilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, nitro, amino, mono-alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, acilo, acilamido, sulfamoilo, di-alquilo inferior-sulfamoilo o difluoro-

401162



metilsulfonilo;

5.  $R_3$  representa hidrógeno, alquilo inferior, amino-alquilo inferior, mono-alquilamino inferior-alquilo inferior o di-alquilamino inferior-alquilo inferior;

$n$  es 1 o 2; y

$X$  representa oxígeno o azufre,

y a sus sales.

10. El invento se refiere también a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I anterior y de sus sales.

15. Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como agentes antiinflamatorios y antirreumáticos. Por métodos conocidos, las sales inaceptables farmacéuticamente pueden ser convertidas en los compuestos de la fórmula I o en sales de éstos aceptables farmacéuticamente.

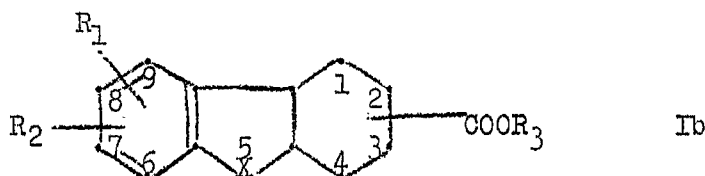
20. En la forma como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" denota un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, neopentilo, pentilo heptilo, etcétera. La expresión "alcoxilo inferior" denota un grupo alquil-etéreo en el que la porción alquílica es tal como se ha descrito antes; por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, pentoxilo, etcétera. La expresión "alquiltio inferior" denota un grupo alquiltio-etéreo en el que la porción alquílica es tal como se ha descrito antes; por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, pentiltio, etcétera. La expres-
- 25.
- 30.



- sión "halógeno" denota todos los halógenos, o sea bromo, cloro, flúor y yodo; se prefieren el bromo y el cloro. La expresión "acilo" denota un grupo alcanoílico derivado de un ácido carboxílico alifático de 1 a 7 átomos de carbono; por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, etcétera; y un grupo arcoílico derivado de un ácido carboxílico aromático, como benzoílo, etcétera. Ejemplos de acilamido son acetamido, benzoilamido, etcétera. Ejemplos de mono-alquilamino inferior son metilamino, etilamino, etcétera. Ejemplos de di-alquilamino inferior son dimetilamino, dietilamino, etcétera. Ejemplos de amino-alquilo inferior son aminometilo, aminoetilo, etcétera. Ejemplos de mono-alquilamino inferior-alquilo inferior son metilaminometilo, etilaminoetilo, etcétera. Ejemplos de di-alquilamino inferior-alquilo inferior son dimetilaminometilo, dietilaminoetilo, etcétera. Ejemplos de di-alquilo inferior-sulfamoílo son dimetilsulfamoílo, dietilsulfamoílo, etcétera.

Un subgénero preferido de los compuestos de la fórmula I se caracteriza por la fórmula

20.



en la que

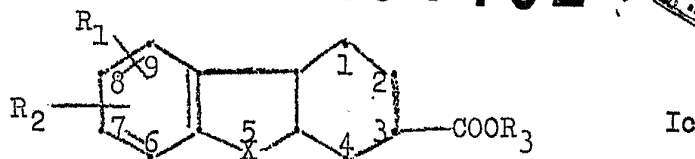
25.

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y X tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

o incluye las respectivas sales de adición de ácido.

Los compuestos preferidos de la fórmula Ib comprenden los compuestos de la fórmula

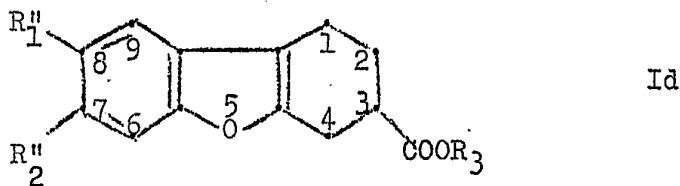
401162



en la que

5.  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $X$  tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, y sus sales. Los compuestos de la fórmula Ic preferidos son aquellos en los que  $X$  es oxígeno.

10. Los compuestos preferidos de este invento comprenden los compuestos de la fórmula



en la que

15.  $R_3$  tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

mientras que

20.  $R''_1$  y  $R''_2$  son independientemente hidrógeno, cloro o ciano, con tal de que uno a lo menos de los símbolos  $R''_1$  y  $R''_2$  sea hidrógeno,

y las sales respectivas.

Los compuestos más preferidos de este invento son:

25. el ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,  
el ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico y

401162



el ácido 8-ciano-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico.

Ejemplos de los compuestos de este invento correspondientes a la fórmula I en los que  $n$  es 2 y  $X$  es oxígeno son:

5. el ácido 1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,  
el ácido 8-acetil-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,  
el ácido 8-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,
10. el éster etílico de ácido 8-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,  
el éster etílico de ácido 7-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzifuran-3-carboxílico,
15. el ácido 7-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,  
el ácido 8-cloro-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,  
el ácido 6-cloro-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,
20. el éster metílico de ácido 9-cloro-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,  
el ácido 9-cloro-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,
25. el ácido 7-cloro-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,  
el ácido 8-nitro-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,  
el ácido 8-fluoro-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,
30. el ácido 8-fluoro-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,

401162



- el ácido 8-metil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,
- el éster etílico de ácido 7-acetamido-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,
5. el ácido 7-acetamido-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,
- el ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,
- el ácido 7,9-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,
10. el ácido 7,9-dicloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,
- el ácido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,
15. el ácido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-1-carboxílico,
- el éster etílico de ácido 8-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico,
- el ácido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-2-carboxílico,
20. etcétera.

Ejemplos de los compuestos de este invento correspondientes a la fórmula I en los que  $n$  es 1 y X es oxígeno son:

25. el ácido 2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico,
- el ácido 7-cloro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico,
- el ácido 7-acetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico,
- 30.



- el ácido 7-amino-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico,
- el éster etílico de ácido 7-amino-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico,
- 5. el ácido 6-amino-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico,
- el ácido 5-cloro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico,
- el ácido 6-cloro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico,
- 10. el ácido 8-cloro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico,
- el ácido 7-nitro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico
- 15. el ácido 7-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico,
- el ácido 7-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico,
- el ácido 6-acetamido-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico,
- 20. el éster etílico de ácido 6-acetamido-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico,
- el ácido 6-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico
- 25. el ácido 6,8-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico,
- el ácido 6,8-dicloro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico,
- el ácido 7-ciano-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico,
- 30.

401162



el ácido 7-carbamoil-2,3-dihidro-1H-ciclopentano]benzo-  
furan-2-carboxílico,  
etcétera.

Ejemplos de los compuestos de este invento corres-

5. pondientes a la fórmula I en los que  $n$  es 2 y X es azufre  
son:
- el ácido 1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-carboxílico,  
el éster etílico de ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodiben-  
zotiofeno-3-carboxílico,
10. el ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-  
carboxílico,  
el ácido 8-acetil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-  
carboxílico,  
el ácido 8-amino-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-  
carboxílico,
15. el éster etílico de ácido 8-amino-1,2,3,4-tetrahidrodi-  
benzotiofeno-3-carboxílico,  
el ácido 7-amino-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-  
carboxílico,
20. el éster metílico de ácido 7-amino-1,2,3,4-tetrahidrodi-  
benzotiofeno-3-carboxílico,  
el ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-  
carboxílico  
el ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-car-  
boxílico,
25. el ácido 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-  
carboxílico,  
el éster propílico de ácido 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodi-  
benzotiofeno-3-carboxílico,
30. el ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-

401162



- carboxílico,
- el ácido 8-nitro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-carboxílico,
- el ácido 8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-carboxílico,
- 5. el ácido 8-metil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-carboxílico,
- el ácido 7-acetamido-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-carboxílico,
- 10. el éster metílico de ácido 7-acetamido-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-carboxílico,
- el ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-carboxílico,
- el ácido 7,9-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-carboxílico,
- 15. el ácido 7,9-dicloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-carboxílico,
- el ácido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-carboxílico,
- 20. el ácido 8-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofeno-3-carboxílico,
- etcétera.

Ejemplos de los compuestos de este invento correspondientes a la fórmula I en los que n es 1 y X es azufre son:

- 25. el ácido 2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b][1]benzotiofeno-2-carboxílico,
- el ácido 7-cloro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b][1]benzotiofeno-2-carboxílico,
- 30. el ácido 7-acetil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b][1]benzo-

401162



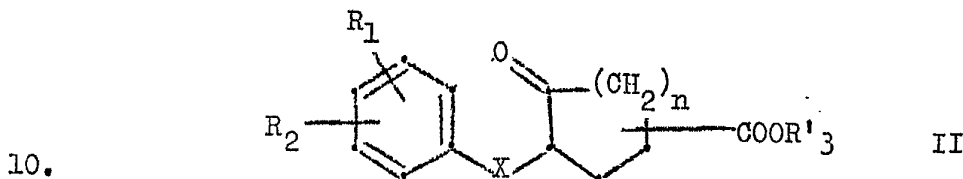
- tiófeno-2-carboxílico,
- el ácido 7-amino-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b][1]benzo-  
tiófeno-2-carboxílico,
- el éster etílico de ácido 7-amino-2,3-dihidro-1H-ciclo-  
penta[b][1]benzotiofeno-2-carboxílico,
5. el ácido 6-amino-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b][1]benzo-  
tiófeno-2-carboxílico,
- el ácido 5-cloro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b][1]benzo-  
tiófeno-2-carboxílico,
10. el ácido 6-cloro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b][1]benzo-  
tiófeno-2-carboxílico,
- el ácido 8-cloro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b][1]benzo-  
tiófeno-2-carboxílico,
- el ácido 7-nitro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b][1]benzo-  
tiófeno-carboxílico,
15. el ácido 7-fluoro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b][1]benzo-  
tiófeno-2-carboxílico,
- el ácido 7-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b][1]benzo-  
tiófeno-2-carboxílico,
20. el ácido 6-acetamido-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b][1]ben-  
zotiofeno-2-carboxílico,
- el éster etílico de ácido 6-acetamido-2,3-dihidro-1H-  
ciclopenta[b][1]benzotiofeno-2-carboxílico,
- el ácido 6-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b][1]benzo-  
tiófeno-2-carboxílico,
25. el ácido 6,8-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b][1]  
benzotiofeno-2-carboxílico,
- el ácido 6,8-dicloro-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b][1]  
benzotiofeno-2-carboxílico,
30. el ácido 7-ciano-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b][1]benzo-

401162 25 MAR 1954



tiofeno-2-carboxílico,  
el ácido 7-carbamoil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b][1]-  
benzotiofeno-2-carboxílico,  
etcétera.

5. El procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula I anterior se caracteriza por ciclizarse un compuesto de la fórmula general



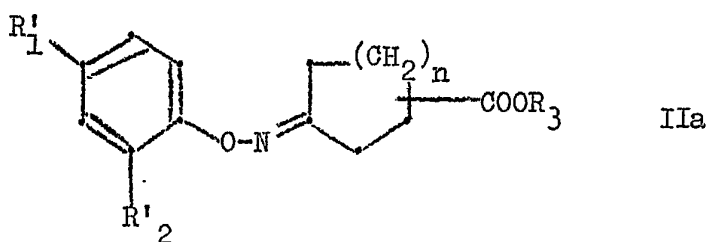
en la que

15.  $R_1$ ,  $R_2$ , X y  $n$  tienen el mismo significado que antes, a lo menos un átomo de carbono del anillo fenílico en posición orto respecto al átomo de carbono unido con el átomo X está insubstituido y

$R'_3$  representa alquilo inferior,

o, cuando se desea un compuesto de la fórmula I en el que X represente oxígeno o una sal suya, por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

20.



25. en la que

$R_3$  y  $n$  tienen el mismo significado que antes, mientras que

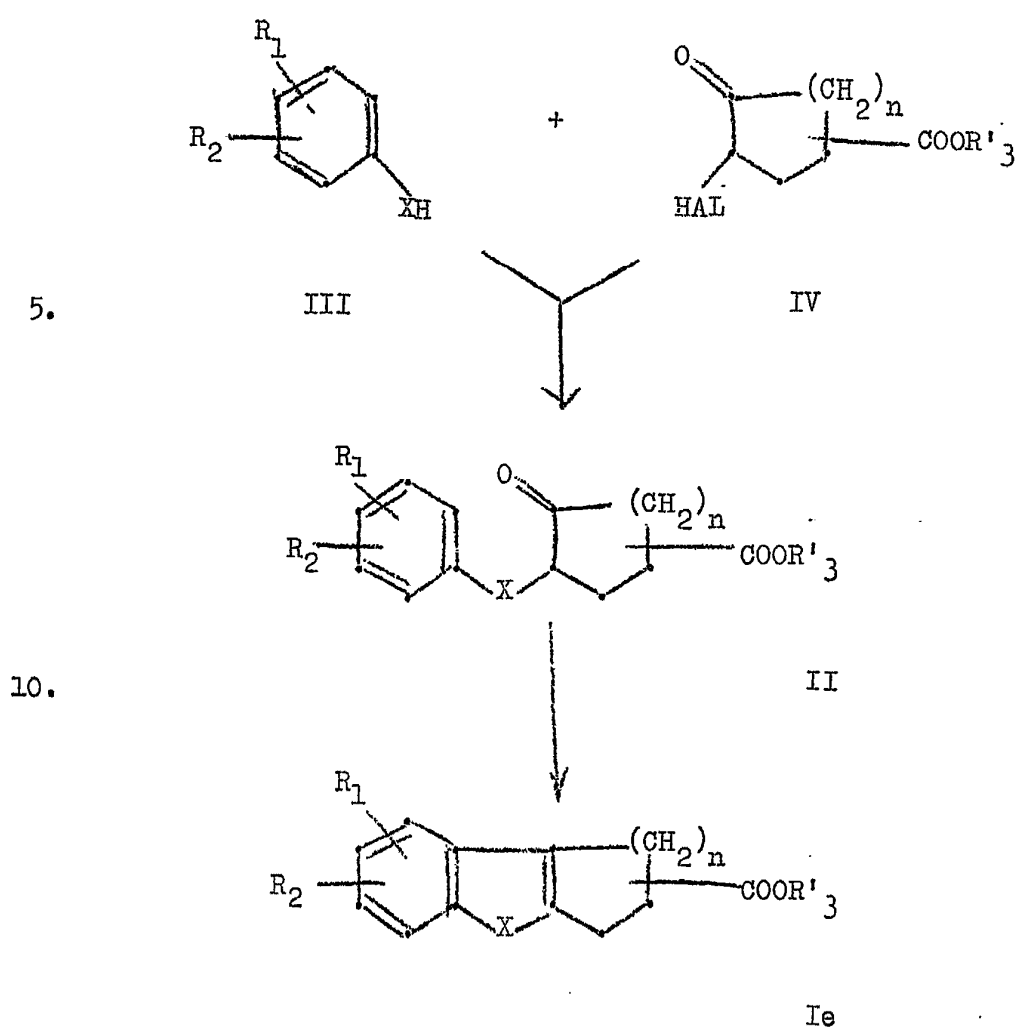


- $R'_1$  y  $R'_2$  representan independientemente hidrógeno o un grupo substractor de electrones elegido entre los grupos de nitro, trifluorometilo, alcoxilo inferior-carbonilo, ciano o acilo y uno a lo menos de los símbolos  $R'_1$  y  $R'_2$  es distinto de hidrógeno,
5. con un catalizador ácido y, cuando se desee un isómero ópticamente activo de un compuesto de la fórmula general I anterior, resolverse en sus isómeros ópticamente activos un racemato de la fórmula general I obtenido y aislarse el isómero deseado, y cuando se desee una sal de un compuesto de la fórmula general I anterior, hacerse reaccionar respectivamente con una base o un ácido un compuesto ácido o básico de la fórmula general I obtenido, y cuando se desee un compuesto de ácido carboxílico de la fórmula I, saponificarse un éster de ácido carboxílico de la fórmula I obtenido, y
10. si se desea, convertirse una sal de un compuesto de la fórmula I en el que  $R_3$  es hidrógeno en un compuesto de la fórmula I en el que  $R_3$  sea amino-alquilo inferior, mono-alquilamino inferior-alquilo inferior o di-alquilamino inferior-alquilo inferior y, si se desea, convertirse en un grupo amínico un grupo nitro presente en un compuesto de la fórmula I y, si se desea, convertirse un grupo amínico en una sal de diazonio y reemplazarse por halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo inferior o hidrógeno el grupo de diazonio
15. obtenido.
- 20.
- 25.

La primera modalidad del procedimiento anterior puede ejemplificarse mediante el esquema de reacción I siguiente:



Esquema I



donde

HAL es halógeno,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X y n tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes y

R'<sub>3</sub> es alquilo inferior.

En el esquema de reacción I, se alquila un compuesto de la fórmula III con el respectivo éster de ácido halocetocicloalcan-carboxílico de la fórmula IV, para formar un compuesto de la fórmula II. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente apolar (por ejemplo,

- 14 -  
401162 25



5. un hidrocarburo, como el benceno, el tolueno, etcétera), o un disolvente polar (como el sulfóxido de dimetilo, la dimetilformamida, la triamida de ácido hexametilfosfórico, etcétera). La temperatura de reacción no es crítica. De preferencia, la reacción se efectúa a temperatura en la escala desde la temperatura del ambiente más o menos hasta la temperatura de reflujo, más o menos, de la mezcla reaccional. La proporción molar de los reactivos tampoco es crítica. De preferencia, se los hace reaccionar en la proporción molar de 1:1.
- 10.

15. Un compuesto de la fórmula II se convierte en un compuesto de la fórmula Ie por ciclización térmica o utilizando un agente ciclizante (como ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido clorhídrico, etcétera). De preferencia, la reacción se efectúa a temperatura en la escala desde  $-20^{\circ}\text{C}$  aproximadamente hasta  $120^{\circ}\text{C}$  aproximadamente. La reacción puede efectuarse convenientemente con disolvente o sin él. Ejemplos de disolventes adecuados son el ácido acético y similares.

20. Los ésteres de la fórmula Ie pueden ser convertidos en el ácido respectivo, o sea en los compuestos de la fórmula I en que  $\text{R}_3$  es hidrógeno, por saponificación según métodos conocidos; por ejemplo, mediante reacción con un hidróxido de metal alcalino (como el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, etcétera) y tratamiento consecutivo con un ácido mineral (por ejemplo, un ácido halohídrico, como el ácido clorhídrico, etcétera).
- 25.

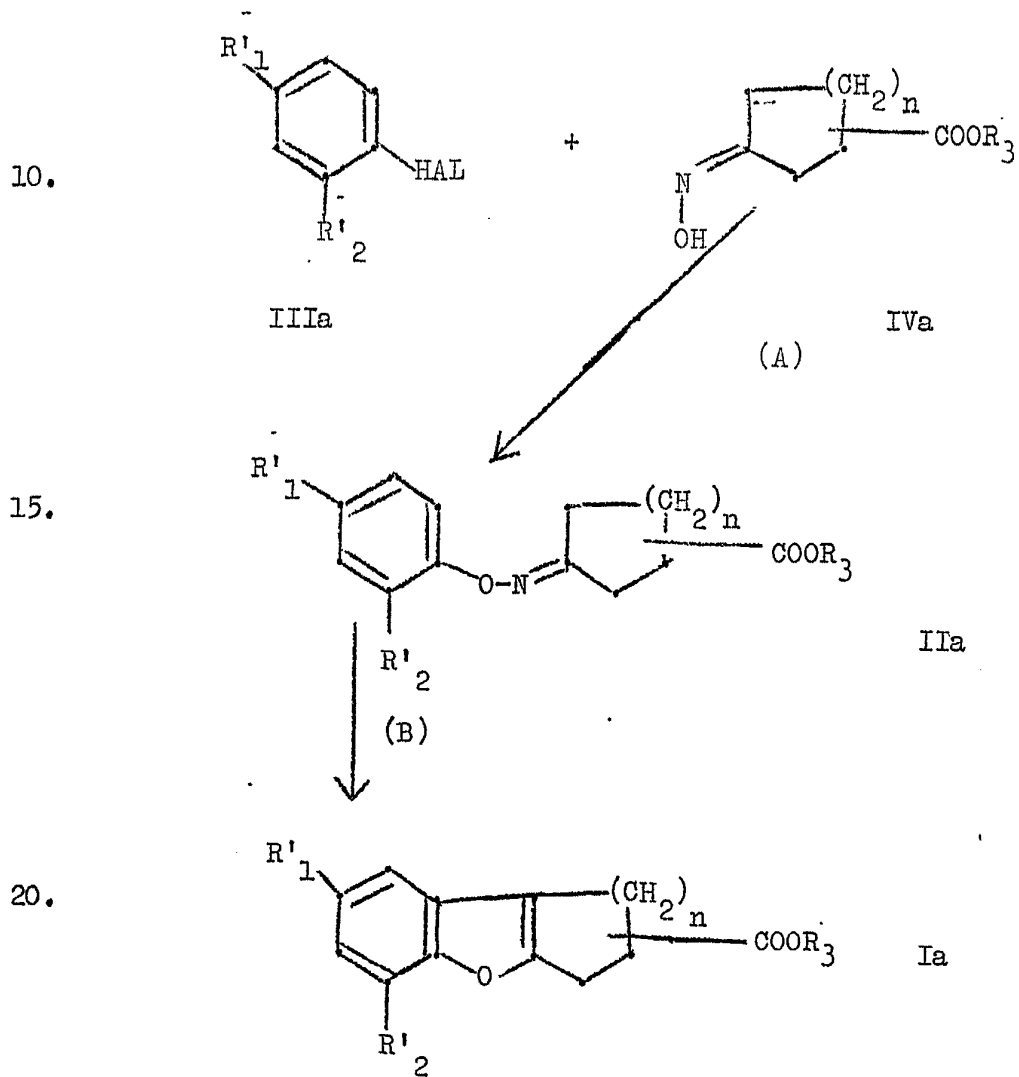
La separación del compuesto deseado de la fórmula Ie y de su ácido respectivo aparte de la mezcla reac-



cional puede efectuarse utilizando técnicas conocidas, como, por ejemplo, filtración, cristalización, destilación, etcétera.

La segunda modalidad del procedimiento antes expuesto puede ejemplificarse por medio del esquema de reacción II.

Esquema II



donde

HAL es halógeno (por ejemplo, cloro, flúor, bromo y yodo; se prefiere el flúor);

401162



5.  $R'_1$  y  $R'_2$  son independientemente hidrógeno o un grupo substractor de electrones, como nitro, tri-fluorometilo, alcoxilo inferior-carbonilo, ciano o acilo, con tal de que uno a lo menos de los símbolos  $R'_1$  y  $R'_2$  sea distinto de hidrógeno y
- $R_3$  y  $n$  tienen el mismo significado que se les ha atribuído antes.

10. En el esquema de reacción II, la reacción de un halobenceno de la fórmula IIIa con una oxima de la fórmula IVa para formar una oxima O-fenólica de la fórmula IIa se realiza convenientemente en un disolvente polar (como sulfoxido de dimetilo, dimetilformamida o triamida de ácido hexametilfosfórico). La temperatura de reacción no es crítica.
15. De preferencia, la reacción se efectúa a temperatura en la escala desde la temperatura del ambiente más o menos hasta la temperatura de reflujo, más o menos de la mezcla reaccional. La proporción molar de los reactivos tampoco es crítica. De preferencia, se los hace reaccionar en la proporción molar de 1:1.
- 20.

- La oxima de la fórmula IIa se convierte en el compuesto de la fórmula Ia utilizando, por ejemplo, un catalizador ácido, como un ácido orgánico, inorgánico o de Lewis, de los cuales son ejemplos el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el cloruro de cinc,
25. el cloruro de cobre, el trifluoruro de boro, etcétera, y varias combinaciones respectivas. De preferencia, la reacción puede efectuarse en un disolvente polar, como un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, etcétera),
30. agua o un hidrocarburo (como benceno, tolueno, etcétera).



La temperatura de reacción no es crítica. De preferencia, la reacción se efectúa a temperatura en la escala desde la temperatura del ambiente, más o menos, hasta la temperatura de reflujo, más o menos, de la mezcla reaccional. La separación del compuesto deseado de la fórmula Ia aparte de la mezcla reaccional puede efectuarse utilizando técnicas conocidas, como, por ejemplo, filtración, cristalización, destilación, etcétera.

5. Un grupo nitro presente en el compuesto de la fórmula I puede ser convertido en un grupo amínico utilizando métodos conocidos; por ejemplo, mediante reducción catalítica. Un grupo amínico puede ser convertido en una sal de diazonio utilizando métodos conocidos; por ejemplo, mediante reacción con nitrito sódico y un ácido mineral (como un ácido halohídrico). Un grupo de diazonio puede ser luego reemplazado por un halógeno o por ciano, hidroxilo, alcóxido inferior o hidrógeno utilizando métodos conocidos; por ejemplo, mezclando una solución de sal de diazonio con, por ejemplo, un haluro cuproso, cianuro cuproso, agua, un alcohol o un agente reductor (como el ácido hipofosforoso), respectivamente, a la temperatura ordinaria, o si es preciso, a temperaturas elevadas.

10. Además, una sal de un ácido de la fórmula I, o sea una sal de compuestos de la fórmula I en los que  $R_3$  es hidrógeno, puede ser convertida en un compuesto de la fórmula I en que  $R_3$  es amino-alquilo inferior, mono-alquilamino inferior-alquilo inferior o di-alquilamino inferior-alquilo inferior por métodos conocidos. Por ejemplo, se hace reaccionar una sal de un ácido de la fórmula I con un haluro de amino-alquilo inferior, un haluro de mono-al

401162



- quilamino inferior-alquilo inferior o un haluro de di-alquilamino inferior-alquilo inferior, de los cuales son ejemplos el cloruro de amino-etilo, el bromuro de metilamino-etilo, el cloruro de dietilaminometilo, etcétera, para formar
5. el producto final deseado. La temperatura con que se efectúa la reacción no es crítica. De conveniencia, la reacción se efectúa a temperatura en la escala desde la temperatura del ambiente, más o menos, hasta la temperatura de reflujo, más o menos, de la mezcla reaccional. La reacción puede
10. efectuarse convenientemente en un disolvente polar (como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, etcétera). La proporción molar de los reactivos tampoco es crítica. De preferencia, los reactivos se utilizan en proporción molar de 1:1.
15. Los materiales de partida de la fórmula IIIa son compuestos conocidos o pueden prepararse de manera análoga a la de compuestos conocidos. Ejemplos de tales compuestos son:
20. el 4-fluoronitrobenceno,  
el 4-fluorocianobenceno,  
el 4-fluoroacetofenona,  
etcétera.
25. Los materiales de partida de la fórmula IVa son compuestos conocidos o pueden prepararse de manera análoga a la de compuestos conocidos. Ejemplos de tales compuestos son:
30. el éster metílico de ácido 3-oxiiminociclohexan-carboxílico,  
el éster etílico de ácido 4-oxiiminociclohexan-carboxílico,

401162



- el éster metílico de ácido 2-oxiiminociclohexan-carboxílico,
- el éster propílico de ácido 3-oxiiminociclopentan-carboxílico,
- 5. el éster metílico de ácido 2-oxiiminociclopentan-carboxílico,
- el éster metílico de ácido 4-oxiiminociclopentan-carboxílico,
- etcétera.

10. Los intermediarios de la fórmula IIIa son compuestos conocidos. Ejemplos de tales compuestos son:

- el ácido 3-(4-nitrofenoxiimino)-ciclohexan-carboxílico y su éster metílico,
- el ácido 3-(2-nitrofenoxiimino)-ciclohexan-carboxílico y su éster metílico,
- 15. el ácido 3-(4-cianofenoxiimino)-ciclohexan-carboxílico,
- el ácido 3-(2-trifluorometilfenoxiimino)-ciclohexan-carboxílico,
- el ácido 2-(4-nitrofenoxiimino)-ciclopentan-carboxílico y su éster metílico,
- 20. el ácido 2-(4-cianofenoxiimino)-ciclopentan-carboxílico y su éster metílico,
- etcétera.

25. Los materiales de partida de la fórmula III son compuestos conocidos o pueden prepararse de manera análoga a la de compuestos conocidos. Ejemplos de tales compuestos son:

- el 4-clorofenol,
- el 5-clorofenol,
- 30. el 4-nitrofenol,

401162

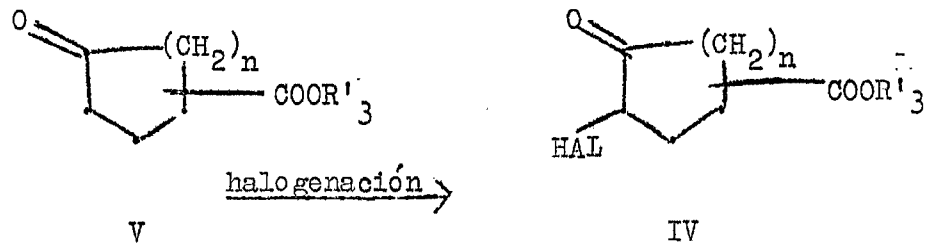


el p-cresol y  
el 4-clororiorfenol.

Los materiales de partida de la fórmula IV puede prepararse tal como se ilustra es el esquema de reacción

5. III siguiente:

Esquema III

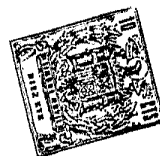


10. Los compuestos de la fórmula V son compuestos conocidos o pueden prepararse de manera análoga a la de compuestos conocidos.

La halogenación se realiza utilizando métodos conocidos; por ejemplo, utilizando un halógeno (como bromo) en éter, a temperaturas de  $-10^{\circ}\text{C}$ . Ejemplos de compuestos de la fórmula IV son:

- 15. el ácido 3-bromo-4-oxociclohexan-carboxílico,  
el éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclohexan-carboxílico,
- 20. el ácido 2-bromo-3-oxociclohexan-carboxílico,  
el ácido 4-bromo-5-oxociclohexan-carboxílico,  
el ácido 3-bromo-4-oxociclopentan-carboxílico,  
el éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclopentan-carboxílico,
- 25. el ácido 2-bromo-3-oxociclopentan-carboxílico,  
el ácido 4-bromo-5-oxociclopentan-carboxílico,  
etcétera.

401162



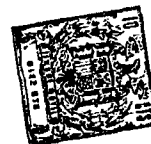
- Los intermediarios de la fórmula II y los respectivos compuestos de ácido carboxílico de la fórmula II en que el grupo alquílico inferior  $R'_3$  está reemplazado por hidrógeno son compuestos nuevos. Ejemplos de tales compuestos son;
5. el ácido 3-(4-clorofenoxi)-4-oxociclohexan-carboxílico y su éster etílico,  
el ácido 3-(4-clorofeniltio)-4-oxociclohexan-carboxílico y su éster etílico,
10. el ácido 3-(4-clorofenoxi)-4-oxociclopentan-carboxílico y su éster metílico,  
el ácido 3-(4-clorofeniltio)-4-oxociclopentan-carboxílico y su éster metílico,  
etcétera.
15. Los compuestos de la fórmula I, cuando  $R_1$  y /o  $R_2$  son amino, mono-alquilamino inferior o di-alquilamino inferior y/o cuando  $R_3$  es amino-alquilo inferior, mono-alquilamino inferior-alquilo inferior o di-alquilamino inferior-alquilo inferior, forman con los ácidos farmacéuticamente aceptables, orgánicos o inorgánicos, sales de adición, tales como halohidratos (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato o yodhidrato), otras sales de ácido mineral, y tales como sulfato, nitrato, fosfato, etcétera, sulfonatos de alquilo y de monoarilo, como etansulfonato, toluensulfonato, benoensulfonato, etcétera, y otras sales de ácidos orgánicos, como acetato, tartrato, maleato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato, etcétera.
- 20.
- 25.
30. Los compuestos de la fórmula I, cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  son carboxilo y/o  $R_3$  es hidrógeno, forman sales con bases farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales bases

401162



- son los hidróxidos de metal alcalino, como el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, etcétera), los hidróxidos alcalinotérreos (como el hidróxido cálcico, el hidróxido bórico, etcétera), los alcóxidos sódicos (como el etilato sódico, el etilato potásico, etcétera), y bases orgánicas como la piperidina, la dietanolamina, la N-metilglucamina, etcétera. Se incluyen también las sales de alúmina de los compuestos de la fórmula I cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  son carboxilo y/o  $R_3$  es hidrógeno.
- 5.
10. Los compuestos de la fórmula I, con inclusión de las sales de los compuestos de la fórmula I que forman sales con bases y ácidos farmacéuticamente aceptables, tienen actividad antiinflamatoria y antirreumática y son por lo tanto útiles como agentes antiinflamatorios y antirreumáticos.
15. Su útil actividad farmacológica se ha demostrado en los animales de sangre caliente utilizando procedimiento tipificados.
20. Por ejemplo, la actividad antiinflamatoria se ha demostrado en ratas albinas de Hart Strain, de 125 a 155 g de peso. Los animales de experimentación reciben 10 cc de vehículo (Hilgar, A.G. y Hummel, D.J. Endocrine Bioassay Data, nº 1, pag 15, agosto de 1964, Cancer Chemotherapy National Service Center, N.I.H), que contienen el compuesto de ensayo, por kg de peso corporal. Se tratan los animales diariamente durante 5 días consecutivos. Tres horas después del primer tratamiento, se inyectan en la pata trasera derecha de cada rata 0,05 cc de una suspensión al 0,5% en aceite de oliva de Mycobacterium butyricum, muerto por calor y desecado, que ha sido esterilizada con vapor por 30 minutos. Se mide el volumen de la pata inmediatamente des-
- 25.
- 30.

401162



- pués de la inyección del coadyuvante y otra vez al cabo de 96 horas. La diferencia se anota como volumen del edema. El volumen de la pata se mide por sumersión de la pata en una columna de mercurio hasta una marca de tinta, exactamente al nivel del maléolo lateral. El porcentaje de inhibición se calcula dividiendo el edema medio de control, menos el edema medio de tratamiento, por el edema medio de control multiplicado por 100. El porcentaje de inhibición se registra contra la dosis en papel de probabilidad semilogarítmica y de ahí se estima la dosis necesaria para producir en el edema una reducción del 30%, dosis que se expresa como  $ED_{30}$ .
- 5.
- 10.

15. Cuando se utiliza como sustancia de ensayo el ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico a la dosis de 11,5 m, per os, se observa una actividad antiinflamatoria  $DE_{30} = 11,5$ .

20. Los compuestos de la fórmula I, sus enantiómeros y sus sales, tal como aquí se describen tienen efectos cualitativamente semejantes a los de la fenilbutazona, conocida por sus usos terapéuticos y propiedades terapéuticas. Así pues, los compuestos de este invento muestran un cuadro de actividad asociado con agentes antiinflamatorios de eficacia y seguridad conocidas.

25. Los compuestos de la fórmula I, sus enantiómeros y sus sales, tal como aquí se describen, pueden incorporarse a formas tipificadas de dosificación farmacéutica; por ejemplo, son útiles para aplicación oral, enteral o parenteral con los materiales coadyuvantes que se usan en Farmacia, por ejemplo materiales de vehículo inertes, orgánicos



o inorgánicos, como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, etcétera.

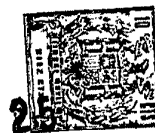
5. Los preparados farmacéuticos pueden prepararse en forma sólida (por ejemplo, de pastillas, trociscos, supositorios o cápsulas) o en forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Pueden añadirse materiales coadyuvantes farmacéuticos, y éstos incluyen los agentes conservadores, los estabilizadores, los humectantes o los emulgentes y las sales para cambiar la presión osmótica o para actuar de tampones. Los preparados farmacéuticos pueden contener también otras sustancias de actividad terapéutica.

10. Dado que los compuestos de este invento tienen átomos de carbono asimétricos, de ordinario se obtienen en forma de mezclas racémicas. La resolución de tales racematos en los isómeros ópticamente activos puede efectuarse por métodos conocidos. Algunas mezclas racémicas pueden precipitarse en forma de eutécticos y luego separarse. Sin embargo, se prefiere la resolución química. Por este método se forman diastereómeros a partir de la mezcla racémica con un agente resolutor ópticamente activo (por ejemplo, una base ópticamente activa, como la di-alfa-(1-naftil)-etilamina), que puede hacerse reaccionar con el grupo carboxílico.
15. Los diastereómeros formados se separan por cristalización selectiva y se convierten en el isómero óptico respectivo. Así pues, el invento abarca los racematos de los compuestos de la fórmula I lo mismo que sus isómeros ópticamente activos.

20. Los ejemplos que siguen contribuyen a ilustrar

25.

30.



el invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados, a menos que se haga constar otra cosa.

Ejemplo 1

5. Se agita a 90° durante 17 horas una solución de 23,4 g de ácido 3-(4-nitrofenoxiimino)-ciclohexan-carboxílico en 250 cc de ácido acético que contienen 29 g de cloruro de hidrógeno. Luego se enfría la mezcla reaccional hasta 30° y se la filtra. El residuo sólido se lava sucesivamente con ácido acético, con hexano y con agua y se seca,
10. lo que da 8,5 g de ácido 8-nitro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, en forma de cristales de color canela y punto de fusión 229-231,5°. Este material puede usarse sin purificación para una etapa ulterior. Después de recristalizado en acetona/éter, el ácido 8-nitro-1,2,3,4-
15. -tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico tiene un punto de fusión de 226-230°.

El ácido 3-(4-nitrofenoxiimino)-ciclohexancarboxílico utilizado como material de partida en el proceso anterior pueden obtenerse así;

20. Se trata con 5,73 cc de 4-fluoronitrobenzoceno una mezcla de 12,1 g de butóxido potásico terciario y 8,5 g de ácido 3-oxiiminociclohexan-carboxílico en 90 cc de sulfóxido de dimetilo, se agita enérgicamente a la temperatura ordinaria por 2 horas, se diluye con 450 cc de solución saturada de cloruro sódico y se acidifica con ácido acético. Se
25. separa el precipitado por filtración, se le lava sucesivamente con agua y con pentano y se le seca, lo que proporciona 14,25 g de ácido 3-(4-nitrofenoxiimino)-ciclohexan-carboxílico en forma de cristales de color amarillo claro y
30. punto de fusión 146-151° (descomposición). Este material

401162



1572

puede usarse sin purificación para una etapa ulterior. Después de recristalizado en cloruro de metileno/éter, el ácido 3-(4-nitrofenosimino)-ciclohexan-carboxílico tiene un punto de fusión de 158,5-159° (descomposición).

5. Ejemplo 2

- Se reduce con 1 g de catalizador de carbón paladiado al 10% una solución de 4,83 g de ácido 8-nitro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico en 150 cc de ácido acético. Se separa el catalizador por filtración, se evapora el filtrado y se cristaliza el residuo en acetonitrilo/éter. Se obtienen 3,4 g de ácido 8-amino-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, en forma de cristales de color pardo y punto de fusión 235-235,5° (descomposición). Este material puede usarse sin más purificación en etapas sucesivas.
10. Después de cristalizado en acetonitrilo/éter, en forma de cristales de color pardo claro, el ácido 8-amino-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico tiene un punto de fusión de 231-231,5° (descomposición).

Ejemplo 3

20. Se calienta a temperatura de reflujo por 2 horas una solución de 8 g de ácido 8-amino-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico en 100 cc de etanol saturado con cloruro de hidrógeno y luego se evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza en etanol/éter, lo que da 986 mg (89%)
25. de clorhidrato de éster etílico de ácido 8-amino-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, en forma de cristales blancos, de punto de fusión 250-251° (descomposición). Después de cristalizado en etanol/éter en forma de cristales blancos, el clorhidrato de éster etílico de ácido 8-amino-
30. -1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico tiene un pun-

401162



to de fusión de 251-252° (descomposición).

Ejemplo 4

Una suspensión de 2 g de ácido 8-amino-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico en 12 cc de agua y 20 cc de ácido clorhídrico concentrado, agitada a 0°, se trata a gotas con una solución fría de 716 mg de nitrito sódico en 20 cc de agua. Se agita a 0° por 30 minutos la solución de diazoación y luego se la añade gradualmente a una solución fría de 1,3 g de cloruro cuproso en 18 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se agita la mezcla por 2 1/2 horas a la temperatura del ambiente, se la diluye con agua y se filtra. Se obtienen así 1,78 g de ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico en forma de cristales de color canela y punto de fusión 194-198,5°. Por sublimación a 190°/0,05 mm se obtiene, con 50% aproximadamente de rendimiento, una muestra pura de ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico en forma de cristales blancos, de punto de fusión 198-201°.

Ejemplo 5

Se agita por 64 horas a la temperatura del ambiente una suspensión de 4-clorofenóxido sódico (preparada a base de 11,6 g de 4-clorofenol y 4,86 g de metóxido sódico) y 22,5 g de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclohexanocarboxílico en 300 cc de benceno. Luego se lava la mezcla sucesivamente con hidróxido sódico 1 N y con agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtienen 18,30 g de éster etílico de ácido 3-(4-clorofenoxi)-4-oxociclohexanocarboxílico en forma de un aceite amarillo. Se agita por 10 minutos a la temperatura del ambiente una mezcla de 18,25 g de este material y 180 g de ácido poli-



- fosfórico y luego se la enfría con hielo y agua. La solución resultante se extrae con éter y la fase orgánica se lava sucesivamente con hidróxido sódico 1 N y con agua, se seca y se evapora, lo que da 15,6 g de un aceite viscoso
5. que, después de destilado, proporciona 10,2 g de éster etílico de ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo claro y punto de ebullición 175-185°/1 mm. Se calienta a temperatura de reflujo por 1 1/2 horas una solución de 10,2 g del
10. éster etílico de ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, 150 cc de hidróxido sódico 1 N y 300 cc de etanol y luego se la concentra a presión reducida. Después de extracción con cloruro de metileno, se trata la fase acuosa con carbón y se la filtra. Se enfría el filtrado en
15. agua con hielo y se acidifica con 25 cc de ácido clorhídrico concentrado. Luego se filtra el precipitado, se le lava con agua y se le seca, lo que da 7 g de cristales de punto de fusión 199,5-201°, los cuales son idénticos al ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico obtenido
20. por el método que se ha descrito en el ejemplo 4.

El éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclohexan-carboxílico utilizado como material de partida en el proceso anterior puede obtenerse así:

- Mientras se instilan 12,05 cc de bromo, se agita
25. a -10° una solución de 40 g de éster etílico de ácido 4-oxociclohexan-carboxílico en 650 cc de éter. La solución incolora resultante se lava sucesivamente con agua, con solución saturada de bicarbonato sódico y otra vez con agua. Se
30. cuando la fase orgánica sobre sulfato sódico y evaporando, se obtienen 59 g de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclo-

401162



hexan-carboxílico, en forma de un aceite incoloro. Este material puede usarse sin más purificación para una etapa sucesiva y se le puede guardar durante 2 o 3 días bajo nitrógeno sin que se produzca descomposición digna de nota.

5.

Ejemplo 6

Se agita por 16 horas a la temperatura del ambiente una suspensión de 4-fluorofenóxido sódico (preparada a partir de 11,2 g de 4-fluorofenol y 5,4 g de metóxido sódico) y 26,8 g de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclohexan-carboxílico en 200 cc de benceno. Se lava la mezcla reaccional con agua, con hidróxido sódico 1 N y con solución saturada de cloruro sódico y se la seca sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente proporciona 22,1 g de éster etílico de ácido 3-(4-fluorofenoxi)-4-oxociclohexan-carboxílico.

10.

15.

Se agita por 10 minutos a la temperatura del ambiente una mezcla de 17,1 g de este material y 150 g de ácido polifosfórico, se la enfría luego con agua y hielo y se la extrae 3 veces con éter. La porción orgánica se lava con solución de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 15,8 g de un aceite que, destilado, proporciona 7,75 g de éster etílico de ácido 8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrodi-benzofuran-3-carboxílico en forma de un aceite incoloro. Se

20.

25.

calienta este material a temperatura de reflujo durante 1 hora, en una mezcla de 75 cc de etanol y 50 cc de hidróxido sódico 1 N, se evapora el etanol bajo presión reducida y, después de añadir 50 cc de agua, se trata la mezcla reaccional con carbón y se la neutraliza con 25 cc de ácido clorhídrico 2 N. Se separa por filtración el sólido for-

30.

401162

25



972

mado y se le cristaliza en acetona/agua, lo que da 3,65 g de ácido 8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, en forma de cristales blancos de punto de fusión 208-210°.

5.

Ejemplo 7

Se agita por 64 horas a la temperatura del ambiente una suspensión de p-cresolato sódico (preparada a partir de 3,24 g de p-cresol y 1,62 g de metóxido sódico) y 7,45 g de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclohexan-carboxílico en 100 cc de benceno seco. Luego se lava la mezcla sucesivamente con agua, con hidróxido sódico 1 N y otra vez con agua, se extraen las fases acuosas dos veces con benceno y las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. Se obtienen 6,11 g de éster etílico de ácido 3-(4-metilfenoxi)-4-oxociclohexan-carboxílico en forma de un aceite amarillo.

10.

15.

20.

25.

30.

Una solución de 1,9 g del material anterior en 5 cc de éter se combina con 19 g de ácido polifosfórico y se agita por 20 minutos a la temperatura del ambiente, bajo nitrógeno. Se temple la reacción por adición de agua con hielo y la mezcla resultante se agita hasta obtener una solución. Se extrae esta solución tres veces con éter y las fases orgánicas se lavan con agua, con solución saturada de bicarbonato sódico y otra vez con agua y se secan sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente proporciona 1,62 g de un aceite amarillo, que, destilado en vacío, da 1,2 g de éster etílico de ácido 8-metil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico. Una solución de este material (1,2 g) en 9 cc de hidróxido sódico 1 N y 9 cc de etanol se calienta a temperatura de reflujo por una hora, bajo atmós-

401162 25



5. fera de nitrógeno. Luego se elimina el etanol en vacío, se disuelve el residuo en agua, se le trata con carbón y se filtra. Se enfría el filtrado en un baño de agua con hielo y se le acidifica con ácido clorhídrico 2 N. Filtrando el precipitado formado y cristalizándolo en éter/pentano, se obtienen 250 mg de ácido 8-metil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, de punto de fusión 199-201°.

#### Ejemplo 8

10. A una solución de 100 cc de metanol en 6,43 g de 2-clorofenol recién destilado se añaden 2,7 g de metóxido sódico y la solución resultante se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 7,5 g de 2-clorofenóxido sódico. Una suspensión de la sal sódica anterior y 12,5 g de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclohexan-carboxílico en 150 cc de benceno se agitan por una noche a la temperatura del ambiente. Luego se lava la mezcla reaccional con 2 porciones de 50 cc de agua, 2 porciones de 50 cc de hidróxido sódico 1 N y 3 porciones de 50 cc de salmuera. Secando sobre sulfato sódico las fases orgánicas y evaporándolas hasta sequedad, se obtienen 11,85 g de éster etílico de ácido 3-(1-clorofenoxi)-4-oxociclohexan-carboxílico, en forma de un aceite de color amarillo oscuro.

20. Se agita por una hora a 75° una mezcla de 1 g de éster etílico de ácido 3-(1-clorofenoxi)-4-oxociclohexan-carboxílico y 10 g de ácido polifosfórico. Después de añadir 25 cc de agua con hielo, se extrae la mezcla reaccional por tres veces con porciones de 100 cc de éter y las fases orgánicas se lavan con agua, con bicarbonato sódico 1 N y con salmuera. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico y se evaporan hasta sequedad, y el residuo (955 mg)
- 25.
- 30.



1972

401162

- so destila a 200<sup>o</sup>/0,2 mm, lo que da 475 mg de éster etílico de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, en forma de un aceite amarillo. Se calienta a temperatura de reflujo por una hora una solución de este material en 10 cc de etanol y 5 cc de hidróxido sódico 2 N. Después de eliminar el etanol, la solución turbia resultante se trata con carbón, se filtra y se trata con 5 cc de ácido clorhídrico 2 N. Se separa por filtración la materia sólida formada y, cristalizándola en acetoneitrilo, se obtienen 250 mg de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, en forma de cristales blancos de punto de fusión 188-192<sup>o</sup>C. La recrystalización en acetona/agua proporciona 230 mg de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, de punto de fusión 190-193<sup>o</sup>C.

15.

Ejemplo 9

- Se agita por 10 horas a la temperatura del ambiente 3-clorofenóxido sódico (preparado a base de 11,6 g de 3-clorofenol y 4,86 g de metóxido sódico) en 300 cc de benceno seco con 21 g de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclohexan-carboxílico. Se lava la suspensión 2 veces con porciones de 100 cc de agua, una vez con 100 cc de hidróxido sódico 1 N y 3 veces con porciones de 100 cc de agua. Las fases acuosas se extraen dos veces con porciones de 150 cc de benceno y las fases orgánicas, combinadas, se secan con sulfato sódico y se evaporan, lo que da 20,4 g de éster etílico de ácido 3-(3-clorofenoxi)-4-oxociclohexancarboxílico. Se agita a 75<sup>o</sup> por una hora una mezcla de 5,63 g de este material y 85 g de ácido polifosfórico, se la descompone con hielo y agua y se la extrae por 3 veces con porciones de 250 cc de éter. Las fases orgánicas se lavan dos

30.

401162



- veces con porciones de 200 cc de agua, una vez con 150 cc de solución saturada de bicarbonato sódico y 3 veces con porciones de 200 cc de agua y luego se secan con sulfato sódico y se evaporan. Se obtienen 4,5 g de un aceite par-
5. do. La destilación a 190°/0,2 mm proporciona 3,5 g de una mezcla de los ésteres isoméricos éster etílico de ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico y éster etílico de ácido 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico. Se agita a temperatura de reflujo por una
10. hora solución de 3,48 g de este material en 70 cc de hidróxido sódico 1 N y 140 cc de etanol y luego se la evapora. El residuo se disuelve en agua, se agita con carbón y se filtra. Se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado, y recogiendo el precipitado resultante se obtienen
15. 2,72 g de una mezcla isomérica de ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico y ácido 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, en forma de un sólido gris, de punto de fusión 148-163°. La recristalización en éter/pentano da 1,51 g de la mezcla isomérica de
20. ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico y ácido 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, en forma de cristales amarillentos, de punto de fusión 152-180°. Después de cristalizar en cloruro de metileno/éter/pentano en forma de cristales blancos, la mezcla de
25. ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico y ácido 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico tiene un punto de fusión de 167-185°.

Ejemplo 10

- Se agita a temperatura de reflujo por una hora
30. una solución de 5,65 g de la mezcla de isómeros ácido 7-clo-

401162



1972

- ro-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico y ácido 9-cloro-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, de punto de fusión 131-155°, en 100 cc de metanol saturados con cloruro de hidrógeno. La evaporación del disolvente y la cristalización del residuo en éter/pentano proporciona 884 mg de éster metílico de ácido 9-cloro-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, en forma de cristales amarillentos de punto de fusión 99-102°. Una muestra para análisis se sublimó a 90-100°/0,12 mm en forma de cristales blancos, de punto de fusión 101-102,5°.

Ejemplo 11

- Se agita a temperatura de reflujo, por una hora, una solución de 840 mg de éster metílico de ácido 9-cloro-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico en 15 cc de hidróxido sódico 1 N y 30 cc de etanol y luego se la evapora. Se disuelve en agua el residuo y se extrae tres veces con porciones de 75 cc de cloruro de metileno. Se agita la fase acuosa con carbón, se filtra y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado. Se filtra el precipitado, se le seca y se le cristaliza en tetrahidrofurano/éter/pentano, lo que da 452 mg de ácido 9-cloro-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, en forma de cristales blancos, de punto de fusión 189-190°.

Ejemplo 12

- Agitando, se calienta a 100° por 10 minutos una suspensión de 15,1 de 3-acetamido-fenol y 13,8 g de carbonato potásico en 60 cc de dimetilformamida. Se instila en esta suspensión una solución de 24,9 g de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclohexancarboxílico en 25 cc de dimetilformamida y al cabo de 15 minutos se concentra la mez-

401162



- cla reaccional, se la diluye con agua y se la extrae 3 veces con éter. Los extractos etéreos se lavan con hidróxido sódico 1 N y con agua y se secan sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente da 18,0 g de éster etílico de ácido 3-(3-acetamidofenoxy)-4-oxociclohexan-carboxílico.
5. Se agita por 30 minutos a la temperatura del ambiente una mezcla de 16 g de este material y 160 g de ácido polifosfórico. Se añade un exceso de agua con hielo, se separa por filtración el precipitado que se forma, se le seca, se le
10. disuelve en cloruro de metileno y se filtra por una columna de alúmina. Evaporando los eluatos de cloruro de metileno, se obtienen 11,1 g de un aceite que, cristalizado en cloruro de metileno/éter/pentano, proporciona 4,5 g de éster etílico de ácido 7-acetamido-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, de punto de fusión 115-116°.
- 15.

Ejemplo 13

- Se calienta a temperatura de reflujo por 2 horas una solución de 2,9 g de éster etílico de ácido 7-acetamido-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico en cloruro de hidrógeno etanólico. Se elimina el disolvente en vacío y la cristalización del residuo en etanol/éter proporciona
20. 2,2 g de clorhidrato de éster etílico de ácido 7-amino-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, de punto de fusión 226-228°.

25. Ejemplo 14

- Se añade a gotas, bajo nitrógeno, una solución de 145 mg de nitrito sódico en 2 cc de agua a una solución, refrigerada, de 590 mg de clorhidrato de éster etílico de ácido 7-amino-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico en
30. 5 cc de ácido acético/agua (1:1). La solución resultante se

401162

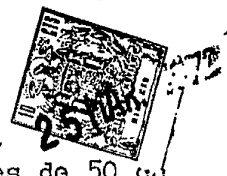


- añade a gotas, bajo nitrógeno, a una suspensión de 238 mg de cloruro cuproso en 2 cc de ácido clorhídrico concentrado a 5°. Se agita la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente por 30 minutos y luego se la extrae tres veces con éter. Las partes etéreas se lavan con ácido clorhídrico 1 N, con hidróxido sódico 1 N y con agua y se secan sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente da 510 mg de un aceite, el cual, destilado, proporciona 444 mg de éster etílico de ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico en forma de un aceite amarillo. Se calienta a temperatura de reflujo, por una hora, una solución de 420 mg de este material, 5 cc de hidróxido sódico 1 N y 10 cc de etanol y se elimina el disolvente en vacío. El residuo que queda se disuelve en agua y la solución acuosa se extrae dos veces con éter, se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico 2 N. Se separa por filtración el precipitado formado y se le cristaliza en acetona/agua, lo que da 290 mg de un sólido con punto de fusión de 189-191°. Este material, recristalizado en acetona/éter, proporciona 110 mg de ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, de punto de fusión 194-196°.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Ejemplo 15

- Se agita a la temperatura del ambiente por 3/4 de hora una mezcla de 251 mg de ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, 304 mg de carbonato potásico anhidro y 25 cc de dimetilformamida. Se añade luego una solución de 173 mg de clorhidrato de cloruro de 2-dimetilaminoetilo en 5 cc de dimetilformamida, se agita la mezcla por 16 horas, se la calienta a temperatura de reflujo por una hora y se la evapora. El residuo se disuelve en 100 cc
- 25.
- 30.

401162



- de cloruro de metileno y se lava con 3 porciones de 50 cc de agua. Las fases acuosas se extraen con dos porciones de 100 cc de cloruro de metileno y las fases orgánicas, combinadas, se secan con sulfato sódico anhidro y se evaporan.
5. Se acidifica con cloruro de hidrógeno metanólico una solución del aceite residual en metanol y se la evapora. Cristalizando el residuo en cloruro de metileno/éter que contiene un poco de metanol, se obtienen 174 mg de clorhidrato de éster 2-dimetilaminoetílico de ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, de punto de fusión 178,5-181°.
- 10.

Ejemplo 16

- Se calienta a temperatura de reflujo por una hora una solución de 1,2 g de éster etílico de ácido 7-acetamido-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, 10 cc de hidróxido sódico 1 N y 10 cc de etanol. Se elimina el disolvente en vacío, se disuelve el residuo en agua y se acidifica con ácido clorhídrico 2 N. Filtrando el precipitado y cristalizándolo en acetona/agua, se obtienen 75 mg de ácido 7-acetamido-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, de punto de fusión 229-230°.
- 15.
- 20.

Ejemplo 17

- Se calienta a temperatura de reflujo por una hora una solución de 100 mg de clorhidrato de éster etílico de ácido 7-amino-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, 3 cc de hidróxido sódico 1 N y 10 cc de etanol. Se elimina el disolvente en vacío, se disuelve el residuo en agua, se enfría la solución y se la acidifica con ácido clorhídrico 1 N. Filtrando la materia sólida y cristalizándola en metanol/éter, se obtienen 45 mg de clorhidrato
- 25.
- 30.

401162



de ácido 7-amino-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, de punto de fusión 290-300°.

Ejemplo 13

- Se calienta a 100° por 15 minutos una suspensión
5. de 6,2 g de 3-metoxifenol, recién destilado, y 6,9 g de carbonato potásico en 20 cc de dimetilformamida. A la suspensión, agitada, se añaden a gotas 12,5 g de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclohexan-carboxílico en 5 cc de dimetilformamida y la mezcla resultante se agita a 100° por
10. 30 minutos. Después de enfriamiento, se añaden 150 cc de agua y se extrae la mezcla reaccional con 3 porciones de 150 cc de éter. Las fases etéreas se lavan con hidróxido sódico 1 N y con agua, se secan sobre sulfato sódico y se tratan con carbón. La evaporación del disolvente proporciona 8,5 g de éster etílico de ácido 3-(3-metoxifenoxi)-4-
15. oxociclohexan-carboxílico, en forma de un aceite amarillo. Se agita por 15 minutos a la temperatura del ambiente una mezcla de este material y 85 g de ácido polifosfórico y se le añade a 150 cc de agua con hielo. Luego se extrae la
20. mezcla con tres porciones de 150 cc de éter. Los extractos etéreos se lavan con bicarbonato sódico acuoso saturado y con salmuera y se secan sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente da 7 g de éster etílico de ácido 7-meto-
25. xi-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, en forma de un aceite oscuro que se disuelve en 100 cc de etanol y 50 cc de hidróxido sódico 2 N. La solución resultante se calienta a temperatura de reflujo por una hora y se elimina el etanol bajo presión reducida. Después de añadir 150 cc de agua, se extrae la mezcla reaccional con éter y
30. la fase acuosa se trata con carbón, se enfría en un baño de



5. agua con hielo y se neutraliza con 50 cc de ácido clorhídrico 2 N. Se separa por filtración la materia sólida formada y se la cristaliza en acetona/agua, lo que da 3,8 g de cristales, con punto de fusión de 175-180°. La recristalización en acetonitrilo/agua proporciona ácido 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, en forma de cristales blancos, con punto de fusión de 181-183°.

Ejemplo 19

10. Se agita a 100° por 2 horas una suspensión de 3,08 g de 3,5-dimetoxifenol, 2,76 g de carbonato potásico y 4,98 g de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclohexan-carboxílico en 30 cc de dimetilformamida. Se añaden luego 150 cc de agua con hielo y la solución resultante se extrae por tres veces con porciones de 100 cc de éter. Las
15. fases etéreas se lavan con hidróxido sódico 1 N y con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan hasta sequedad. El residuo (3,3 g de éster etílico de ácido 3-(3,5-dimetoxifenoxi)-4-oxociclohexan-carboxílico) se agita a la temperatura del ambiente, por 15 minutos, con 33 g de ácido polifosfórico. Después de añadir 150 cc de agua, se extrae
20. la mezcla reaccional tres veces con porciones de 100 cc de éter. Las fases etéreas se lavan con solución de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan hasta sequedad, lo
25. que da 2,7 g de éster etílico de ácido 7,9-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico. Se disuelve este material en 50 cc de etanol y 25 cc de hidróxido sódico 2N y la solución resultante se calienta a temperatura de reflujo por una hora. Se enfría la mezcla reaccional y se
30. elimina el etanol bajo presión reducida. El residuo for-

401162



25 MAR 1972

- mado se diluye con agua, se trata con carbón, se enfria en un baño de hielo y se neutraliza con 25 cc de ácido clorhídrico 2 N. Separando por filtración la materia sólida y cristalizándola en acetona/agua, se obtiene 1 g de
5. ácido 7,9-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, de punto de fusión 194-196°.

Ejemplo 20

- Se añade a gotas una solución de 3,12 g de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclohexan-carboxílico en 5 cc de dimetilformamida a una suspensión de
10. 2,04 g de 3,5-diclorofenol y 0,865 g de carbonato potásico en 25 cc de dimetilformamida. La mezcla resultante se calienta por dos horas a 100° y luego se enfría hasta la temperatura del ambiente, se diluye con agua y se extrae tres veces con éter. Las fases orgánicas se
15. lavan con agua, con solución saturada de bicarbonato sódico y otra vez con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. Se obtienen 3,7 g de éster etílico de ácido 3-(3,5-diclorofenoxy)-4-oxociclohexan-carboxílico.
20. Se combina este material con 38 g de ácido polifosfórico y se calienta por una hora a 70°. Se temple la reacción por adición de agua con hielo y la solución resultante se extrae tres veces con éter. Las fases orgánicas se lavan con agua, con solución saturada de bicarbonato sódico y otra vez con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan, lo que da 2,7 g de éster etílico de ácido 7,9-dicloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico. Se calienta a temperatura de re-
- 25.



- flujo por una hora una solución de 2,7 g de éster etílico de ácido 7,9-dicloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, 25 cc de hidróxido sódico 1 N y 25 cc de etanol. Se elimina el etanol en vacío, se disuelve el residuo en agua, se extrae dos veces con éter, se enfría en un baño de agua con hielo y se acidifica con ácido clorhídrico 2 N. Filtrando el precipitado que se forma y secándolo en vacío, se obtienen 2,0 g de un sólido con punto de fusión de 190-200°. La cristalización en acetona/éter proporciona 1,06 g de ácido 7,9-dicloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, de punto de fusión 223-225°.
- 5.
- 10.

Ejemplo 21

- Se calienta por una noche en un baño de vapor una solución de 258 mg de ácido 3-(4-cianofenoxiimino)-ciclohexan-carboxílico en 25 cc de ácido acético saturado con cloruro de hidrógeno y luego se evapora hasta sequedad. Se difiere el residuo, en el baño de vapor, con 3 cc de ácido acético y luego se enfría la mezcla hasta 25° y se separa por filtración el sólido formado, lo que proporciona 99 mg de ácido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, en forma de cristales blancos, de punto de fusión 253-255°. Después de cristalización en tetrahidrofurano/éter/pentano en forma de cristales blancos, el ácido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico presenta un punto de fusión de 249-250°.
- 15.
- 20.
- 25.

El ácido 3-(4-cianofenoxiimino)-ciclohexan-

401162



-carboxílico utilizado como material de partida en el proceso anterior puede obtenerse así:

5. A una solución de 2,26 g de butóxido potásico terciario en 18 cc de sulfoxido de dimetilo, agitada vigorosamente a la temperatura del ambiente, se añaden 1,57 g de ácido 3-oxiiminociclohexan-carboxílico. Al cabo de 15 minutos se trata la mezcla con 1,21 g de 4-fluorobenzonitrilo, se la agita por dos horas, se la diluye con 150 cc de solución saturada de cloruro sódico y se la acidifica con ácido acético. Se separa por filtración el sólido formado, se le seca y se le cristaliza en tetrahidrofurano/éter/pentano, lo que da 1,6 g de ácido 3-(4-cianofenoxiimino)-ciclohexan-carboxílico, en forma de cristales blancos, con punto de fusión de 153-154°.
- 10.
- 15.

Ejemplo 22

- La cristalización fraccionada de 15 g de las aguas madres obtenidas de la preparación de ácido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico proporciona 4,5 g de un sólido de color canela y punto de fusión de 185-190°. Se filtran 2 g de este material por una columna de 8 g de Florisil y se eluye la columna sucesivamente con benceno, cloruro de metileno, éter y acetato de etilo. Se combinan los eluatos de cloruro de metileno y de éter y se cristalizan dos veces en cloruro de metileno/éter/pentano, lo que da 340 mg de ácido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-1-carboxílico, de punto de fusión 195-196°.
- 20.
- 25.

401162



Ejemplo 23

5. Se agita en un baño de agua con hielo una suspensión de 1 g de ácido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico en 100 cc de etanol y se la satura con cloruro de hidrógeno. Se refrigera la mezcla durante una noche y luego se la calienta a temperatura de reflujo por 4 horas, con introducción de cloruro de hidrógeno. Se evapora la solución hasta sequedad y se distribuye el residuo entre cloruro de metileno e hidróxido sódico diluido. Se lava con agua la fase orgánica, se la seca y se la evapora, lo que da 1,1 g de un sólido que, cristalizado en cloruro de metileno/éter, proporciona 283 mg de éster etílico de ácido 8-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, en forma de cristales blancos, de punto de fusión 206,5-207,5°. Cristalizado por dos veces en cloruro de metileno/éter en forma de cristales blancos, el éster etílico de ácido 8-carbamoil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico presenta un punto de fusión de 207,5-208°.
- 10.
- 15.

20.

Ejemplo 24

25. Se calienta por 3 horas a 100° una mezcla de 250 mg de ácido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico y 3 cc de una solución al 30 % de hidróxido potásico en agua. La solución así obtenida se diluye con agua, se enfría en un baño de agua con hielo y se acidifica con ácido clorhídrico 2 N. Se separa por filtración el precipitado formado, se le seca en vacío y se cristaliza en metanol el sólido obtenido. Resultan



75 mg de ácido 1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3,8-dicarboxílico, de punto de fusión 322-323°. De las aguas madres se obtienen 130 mg más de producto, con punto de fusión de 321-322°.

5.

Ejemplo 25

Se calienta a temperatura de reflujo por una hora, mientras se va introduciendo continuamente cloruro de hidrógeno, una solución de 226 mg de ácido 1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3,8-dicarboxílico en 50 cc de etanol saturado con cloruro de hidrógeno. Se termina la introducción de gas y se hierve la solución por dos horas más, y luego se evapora. El residuo oleoso se disuelve en 75 cc de cloruro de metileno y la solución se lava con una porción de 25 cc de hidróxido sódico 1 N y dos porciones de 25 cc de agua. Se extraen las fases acuosas con dos porciones de 50 cc de cloruro de metileno, se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan hasta sequedad. Se obtienen 247 mg de un aceite, que cristaliza; punto de fusión, 58-61°. La recristalización en éter/pentano proporciona 179 mg de éster dietílico de ácido 1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3,8-dicarboxílico, de punto de fusión 63-63,5°.

10.

15.

20.

Ejemplo 26

25. A una solución de 1,47 g de butóxido potásico terciario en 11 cc de sulfóxido de dimetilo, agitada con energía a la temperatura del ambiente, se añaden 993 mg de ácido 4-oximinociclohexan-carboxílico.



- Al cabo de 20 minutos se trata la mezcla reaccional con 754 mg de 4-fluorobenzonitrilo, se la agita por dos horas, se la diluye con 100 cc de solución saturada de cloruro sódico y se la acidifica con ácido acético. Se separa por filtración el precipitado, se le lava con agua y con pentano y se le seca, lo que da 670 mg de ácido 4-(4-cianofenoxiimino)-ciclohexan-carboxílico, en forma de un polvo de color canela y con punto de fusión de 160-161° (descomposición). Este material puede usarse sin más purificación en la etapa sucesiva,
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Se calienta por 15 horas en un baño de vapor una solución de 570 mg de ácido 4-(4-cianofenoxiimino)-ciclohexan-carboxílico en 10 cc de ácido acético saturado con cloruro de hidrógeno. Se enfría la mezcla reaccional hasta unos 25° y se separa por filtración el sólido que se forma. La cristalización en tetrahydrofurano/éter da 230 mg de ácido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-2-carboxílico, en forma de cristales blancos, de punto de fusión 251-251,5°. Después de recristalización en tetrahydrofurano/éter en forma de cristales blancos, el ácido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-2-carboxílico tiene un punto de fusión de 249,5-250,5°.

Ejemplo 27

- 25.
- A una solución de 9 g de butóxido potásico terciario en 50 cc de sulfóxido de dimetilo, agitada con energía a la temperatura del ambiente, se añaden bajo atmósfera de nitrógeno 6,3 g de ácido 3-oxiiminociclohexan-

401162



- carboxílico. Al cabo de 30 minutos se trata la mezcla con 4,86 cc de 4-fluoroacetofenona, se la agita por 3 1/2 horas, se la diluye con 0,5 litros de solución saturada de cloruro sódico y se la acidifica con ácido acético.
5. Se separa el sólido por filtración, se le lava con agua y con pentano, se le seca y se le digiere con 400 cc de tetrahidrofurano hirviente. Se separa por filtración el material inorgánico insoluble que se ha formado y se evapora el filtrado hasta sequedad. El residuo se
10. cristaliza en metanol/éter, lo que da 2,1 g de ácido 3-(4-acetilfenoxiimino)-ciclohexan-carboxílico en forma de cristales de color pardo claro y con punto de fusión de 167-168,5° (descomposición). Se calienta en baño de vapor por 15 horas una solución de 1,9 g de este mate-
15. rial en 25 cc de ácido acético saturado con cloruro de hidrógeno, se enfría hasta unos 25° la mezcla reaccional y se separa por filtración el sólido formado. La cristalización en tetrahidrofurano/éter proporciona 522 mg de ácido 8-acetil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxí-
20. lico, en forma de cristales grisáceos, de punto de fusión 234-235°. Después de recristalización en tetrahidrofurano/éter en forma de cristales blancos, el ácido 8-acetil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico tiene un punto de fusión de 234-235°.

25.

Ejemplo 28

Se trata con 2,6 cc de 4-fluoronitroben-  
ceno una mezcla de 5,5 g de butóxido potásico terciario  
y 3,5 g de ácido 3-oxiiminociclopentan-carboxílico en

401162



- 45 cc de sulfóxido de dimetilo, se la agita a la temperatura del ambiente por 1 1/2 horas, se la diluye con 475 cc de solución saturada de cloruro sódico y se la acidifica con ácido acético. Se separa por filtración
5. el precipitado que se ha formado, se le lava sucesivamente con agua y con pentano, se le seca y se cristaliza en tetrahidrofurano/éter/pentano, lo que da 811 mg de cristales amarillos, con punto de fusión de 141,5-142,5°. 291 mg del producto así obtenido se tratan con 3,5 cc de
10. una solución saturada de cloruro de hidrógeno en ácido acético y se agita la mezcla por 17 horas a la temperatura del ambiente. Se separa el sólido por filtración, se le lava con ácido acético y se le seca, lo que da 201 mg de cristales blancos, de punto de fusión 203-205°
15. (descomposición). Los espectros de resonancia magnética nuclear demuestran que el producto contiene una proporción de 7:3 de ácido 2,3-dihidro-7-nitro-1H-ciclopenta-[b]-benzofuran-1-carboxílico y ácido 1,3-dihidro-7-nitro-2H-ciclopenta-[b]-benzofuran-2-carboxílico.
20. El ácido 2,3-dihidro-7-nitro-1H-ciclopenta-[b]-benzofuran-1-carboxílico y el ácido 1,3-dihidro-7-nitro-2H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico pueden ser convertidos en ácido 2,3-dihidro-7-amino-1H-ciclopenta-[b]-benzofuran-1-carboxílico y ácido 1,3-dihidro-
25. -7-amino-2H-ciclopenta-[b]-benzofuran-2-carboxílico, respectivamente, utilizando métodos conocidos; por ejemplo, mediante reducción química, por ejemplo con hierro y ácido clorhídrico, o mediante reducción cata-

401162



lítica, empleando un catalizador como el níquel de Raney o similares.

- El ácido 2,3-dihidro-7-amino-1H-ciclopenta-[b]-benzofuran-1-carboxílico y el ácido 1,3-dihidro-7-amino-2H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico pueden ser convertidos en una sal de diazonio utilizando métodos conocidos; por ejemplo, mediante reacción con nitrito sódico y un ácido mineral (como un ácido halohídrico). El grupo de diazonio puede luego substituirse por halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo inferior o hidrógeno utilizando métodos conocidos; por ejemplo, mezclando una solución de sal de diazonio con, por ejemplo, un haluro cuproso, cianuro cuproso, agua, un alcohol o un agente reductor como el ácido hipofosfórico, respectivamente, a la temperatura ordinaria o, si es preciso, a temperatura elevada, para obtener el respectivo ácido 2,3-dihidro-7-halo-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1-carboxílico o 1,3-dihidro-7-halo-2H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico, respectivamente, o el correspondiente ácido 2,3-dihidro-7-hidroxi-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1-carboxílico o 1,3-dihidro-7-hidroxi-2H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico, respectivamente, o el correspondiente ácido 2,3-dihidro-7-alcoxilo inferior-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1-carboxílico o 1,3-dihidro-7-alcoxilo inferior-2H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico, respectivamente, o el correspondiente ácido 2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1-carboxílico o 1,3-dihidro-2H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico, respectivamente.

401162



Ejemplo 29

- Se agita por 21 horas a la temperatura del ambiente una mezcla de 1,06 g de ácido 3-(4-cianofenoxiimino)-ciclopentan-carboxílico y 5 cc de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en ácido acético. Se separa el sólido por filtración, se le lava con hexano/ácido acético (2:1) y luego con hexano y se le seca. Se obtienen 1,05 g de un polvo de color canela y punto de fusión de 206-208° (descomposición). Los espectros de la resonancia magnética nuclear demuestran que el producto es una mezcla que contiene, en relación aproximada de 1:1, ácido 7-ciano-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]benzofuran-1-carboxílico y ácido 7-ciano-1,3-dihidro-2H-ciclopenta[b]benzofuran-2-carboxílico.
- 5.
- 10.
15. El ácido 3-(4-cianofenoxiimino)-ciclopentan-carboxílico utilizado como material de partida en el proceso anterior puede obtenerse así:
- Se trata con 2,96 g de 4-fluorobenzonitrilo una mezcla de 5,5 g de butóxido potásico terciario y 3,65 g de ácido 3-oximinociclopentan-carboxílico en 40 cc de sulfóxido de dimetilo, se la agita a la temperatura del ambiente durante 3 horas, se la diluye con 400 cc de solución saturada de cloruro sódico y se la acidifica con 25 cc de ácido acético. Se separa por filtración el precipitado que se ha formado, se la lava sucesivamente con agua y con pentano, se le soca y se le cristaliza en tetrahidrofurano/éter/pentano, lo que da 2,5 g de ácido 3-(4-cianofenoxiimino)-ciclopentan-carboxílico, en forma de cristales de co-
- 20.
- 25.

401162



372

lor canela y con punto de fusión de 160,5-161<sup>o</sup> (descomposición).

Ejemplo 30

- A temperatura de reflujo y en un período de una hora se añade una solución de 59 g de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclohexan-carboxílico en 250 cc de etanol a una solución agitada de 34 g de 4-clorobencentiol y 15,2 g de hidróxido potásico en 750 cc de etanol. Se calienta la mezcla reaccional por una hora más, se la enfría y se la filtra. Luego se evapora el filtrado y se distribuye el residuo entre éter y agua. Se seca la fase etérea, se evapora y se destila el residuo (75 g), lo que da 55 g de éster etílico de ácido 3-(4-clorofeniltio)-4-oxociclohexan-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo claro, de punto de ebullición 190<sup>o</sup>/0,04 mm. El producto se solidifica con el reposo, dando cristales de color amarillo pálido y punto de fusión 63-72<sup>o</sup>. Se agita a 80-85<sup>o</sup> por 3 horas la mezcla de 25 g de este material y 375 g de ácido polifosfórico, se la descompone con hielo y agua y se la extrae con éter. La solución etérea se lava sucesivamente con solución saturada de bicarbonato sódico y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora, lo que proporciona 23 g de éster etílico de ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofen-3-carboxílico, aceite amarillo que cristaliza gradualmente; punto de fusión, 60-66<sup>o</sup>. Este material puede usarse sin más purificación en una etapa sucesiva. Después de recristalizado en hexano en forma de cristales blancos, el éster etílico de ácido 8-cloro-1,2,3,4-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

401162



-tetrahidrodibenzotiofen-3-carboxílico tiene un punto de fusión de 75-77°.

Ejemplo 31

- Se agita a temperatura de reflujo por 5 horas
5. una solución de 22,8 g de éster etílico de ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofen-3-carboxílico, 320 cc de hidróxido sódico 1 N y 640 cc de etanol y luego se la concentra hasta pequeño volumen. Se mezcla el residuo con 0,5 litros de agua y con carbón y luego se filtra.
10. Se enfría el filtrado, mientras se le añaden 50 cc de ácido clorhídrico concentrado, y el precipitado resultante se separa por filtración y se seca. Se obtienen 19,1 g de un sólido de punto de fusión 222-229°. La cristalización en acetona/éter da 10,75 g de ácido
15. 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrodibenzotiofen-3-carboxílico en forma de cristales amarillos, con punto de fusión de 228-231°.

- Los ejemplos que siguen ilustran composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos tricíclicos de este invento.
- 20.

Ejemplo 32

Formulación para cápsulas

|  | <u>por cápsula</u> |
|--|--------------------|
| 25. Acido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzo- |                    |
| furan-3-carboxílico                          | 50 mg              |
| Lactosa                                      | 125 mg             |
| Almidón de maíz                              | 30 mg              |
| Talco  | <u>5 mg</u>        |
| Peso total                                   | 210 mg             |

401162-1972



Procedimiento:

1. Se mezclan 50 partes de ácido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico con 125 partes de lactosa y 30 partes de almidón de maíz, en una mezcladora apropiada.
5. Se homogeneiza, todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora.
2. Se devuelve a la mezcladora el polvo homogeneizado, se le añaden 5 partes de talco y se homogeneiza perfectamente.
10. Se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura, en una máquina encapsuladora.
- 4.

Ejemplo 33

Formulación para pastillas

|     |   |                     |
|-----|---|---------------------|
| 15. |   | <u>por pastilla</u> |
|     | Acido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodiben-    |                     |
|     | furan-3-carboxílico                       | 25 mg               |
|     | Dihidrato de fosfato dicálcico; sin moler | 175 mg              |
|     | Almidón de maíz                           | 24 mg               |
| 20. | Estearato de magnesio                     | <u>1 mg</u>         |
|     | Peso total                                | 225 mg              |

Procedimiento:

1. Se mezclan entre sí 25 partes de ácido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico y 24 partes de almidón de maíz y se muele la mezcla.
25. Se combina luego esta mezcla previa con 175 partes de fosfato dicálcico y 1/2 parte del estearato de magnesio y se muele. Luego se hacen trociscos con la

401162



1972

mezcla.

3. Se pasan los trociscos por un molino a velocidad lenta y se añade la otra 1/2 parte del estearato de magnesio.

5. 4. Se mixtura la mezcla y se la comprime.

Ejemplo 34

Formulación para pastillas

|     |  | <u>por pastilla</u> |
|-----|--|---------------------|
| 10. | Acido 8-ciano-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzo-furan-3-carboxílico | 100 mg              |
|     | Lactosa  | 202 mg              |
|     | Almidón de maíz  | 80 mg               |
|     | Almidón de maíz prehidrolizado, de calidad alimenticia         | 20 mg               |
| 15. | Estearato cálcico  | <u>8 mg</u>         |
|     | Peso total   | 410 mg              |

Procedimiento:

20. 1. Se mezclan en una mezcladora apropiada 100 partes de ácido 8-ciano-1, 2, 3, 4-tetrahidrodibenzo-furan-3-carboxílico, 202 partes de lactoda, 80 partes de almidón de maíz y 20 partes de almidón de maíz prehidrolizado, de calidad alimenticia.

25. 2. Se granula la mezcla con agua, formando una pasta densa, y se tamiza la masa húmeda. Luego se la seca durante una noche a 43°.

3. Se tamizan los gránulos secados y se transfieren a una mezcladora apropiada. Se añade el estearato cálcico y se mezcla hasta uniformidad.

401162



4. So comprime la mezcla en una pastilla de 410 mg de peso. (Las pastillas pueden ser planas o biconvexas y estar entalladas si se desea.)

Ejemplo 35

5. Formulación parenteral

por cc

Cada ampolla de 1 cc contiene:

|  |         |
|--|---------|
| Acido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico | 10,2 mg |
|--|---------|

10. (2 % de exceso)

|              |        |
|--------------|--------|
| Metilparabén | 1,8 mg |
|--------------|--------|

|               |        |
|---------------|--------|
| Propilparabén | 0,2 mg |
|---------------|--------|

|                  |                |     |
|------------------|----------------|-----|
| Hidróxido sódico | c. s. hasta pH | 9,0 |
|------------------|----------------|-----|

|                     |             |        |
|---------------------|-------------|--------|
| Agua para inyección | c. s. hasta | 1,0 cc |
|---------------------|-------------|--------|

15. Procedimiento (para 10,000 cc):

1. En un recipiente limpio, de vidrio o forrado de vidrio, se calientan a 90° C 8000 cc de agua para inyección. Luego se la enfría hasta 50-60°, se le añaden 18 g de metilparabén y 2 g de propilparabén y se disuelve con agitación. Después se deja enfriar la solución hasta la temperatura del ambiente.

20.

2. Se añaden bajo atmósfera de nitrógeno los 102,0 g de ácido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico y se agita hasta dispersión completa.

25.

3. Se añade el hidróxido sódico en forma de solución al 10 % hasta que el pH queda ajustado a 9,0 ± 0,1 y se disuelve por completo la materia activa.

4. Se añade luego agua para inyección en can-

401162



idad suficiente para ajustar el volumen total a 10.000 cc.

- 5. Se filtra esta solución, se la envasa en ampollas de tamaño apropiado, se gasifica con nitrógeno y se cierran las ampollas. Luego se las somete a la
- 5. autoclave a 0,7 atmósferas, por 30 minutos.

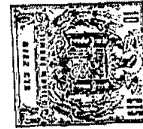
Ejemplo 36

Formulación para supositorios

|                                       | <u>Por supositorio</u><br><u>de 1,3 g</u> |
|---------------------------------------|---|
| 10. Acido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidro- |   |
| dibenzofuran-3-carboxílico            | 0,025 mg                                  |
| Wecobee M (de la E.F. Drew Company,   |   |
| 522 Fifth Avenue, Nueva York)         | 1,230 mg                                  |
| Cera de carnauba                      | 0,045 g                                   |

Procedimiento:

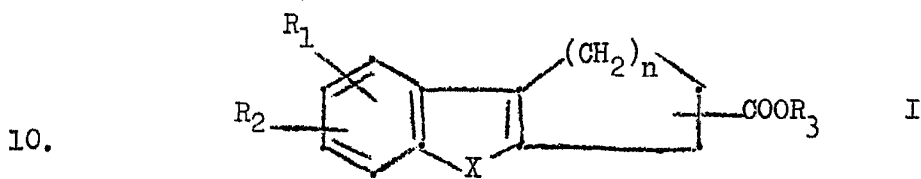
- 15. 1. En un recipiente de tamaño apropiado, forrado de vidrio (puede usarse también acero inoxidable) se funden 123 partes de Wecobee M y 4,5 partes de cera de Carnauba, se mezcla bien y se enfría hasta 45° C.
- 20. 2. Se añaden 2,5 partes de ácido 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidrodibenzofuran-3-carboxílico, que se han reducido a un polvo fin y sin terrones, y se agita hasta dispersión completa y uniforme.
- 25. 3. Se vierte la mezcla en moldes para supositorios y se forman supositorios de 1,3 g de peso cada uno.
- 4. Se enfría los supositorios y se secan de los moldes. Luego se envuelven individualmente en papel de cera para embalaje. (Puede usarse también papel de estaño.)



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 128.570 del 26.3.71.

- 5. 1. Un procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos de la fórmula general



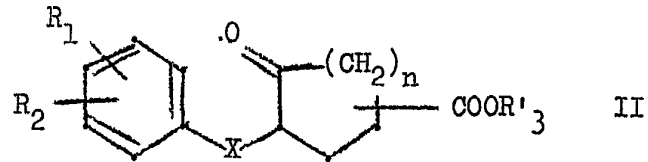
en la que

- 15.  $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, trifluorometilo, ciano, carbamoilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, nitro, amino, mono-alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, acilo, acilamido, sulfamoilo, di-alquilo inferior-sulfamoilo o difluorometilsulfonilo;
- 20.  $R_3$  representa hidrógeno, alquilo inferior, amino-alquilo inferior, mono-alquilamino inferior-alquilo inferior o di-alquilamino inferior-alquilo inferior;
- 25.  $n$  es 1 ó 2;  
y  
X representa oxígeno o azufre,



y de sus sales, caracterizado por ciclizarse un compuesto de la fórmula general

5.



en la que

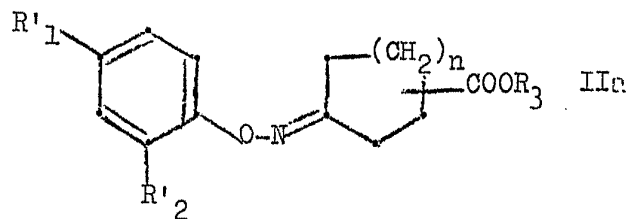
10.

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$  y  $n$  tienen el mismo significado que antes, a lo menos un átomo de carbono del anillo fenílico en posición orto respecto al átomo de carbono ligado al átomo  $X$  esta insubstituido y

15.

$R'_3$  representa alquilo inferior, o bien, cuando se desea un compuesto de la fórmula I en el que  $X$  represente oxígeno, o una sal suya, hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

20.



en la que

25.

$R_3$  y  $n$  tienen el mismo significado que antes, mientras que  $R'_1$  y  $R'_2$  representan independientemente hidrógeno o un grupo substractor de electrones elegido entre nitro, trifluorometilo, alcóxilo inferior-carbonilo, ciano o acilo, con tal

401162

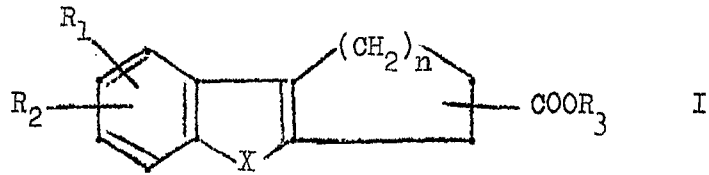


- de que uno a lo menos de los símbolos  $R'_1$  y  $R'_2$  sea distinto de hidrógeno, con un catalizador ácido y, cuando se desee un isómero ópticamente activo de un compuesto de la fórmula general I anterior, resolverse en sus isómeros ópticamente activos un racemato de la fórmula general I obtenido y aislarse el isómero deseado; y, cuando se desee una sal de un compuesto de la fórmula general I anterior, hacerse reaccionar con una base o un ácido, respectivamente,
5. un compuesto ácido o básico de la fórmula general I obtenido; y, cuando se desee un compuesto de ácido carboxílico de la fórmula I, saponificarse un éster de ácido carboxílico de la fórmula I obtenido; y, si se desea, convertirse una sal de un compuesto de la fórmula
10. I en el que  $R_3$  sea hidrógeno en un compuesto de la fórmula I en el que  $R_3$  sea amino-alquilo inferior, mono-alquilamino inferior-alquilo inferior o di-alquilamino inferior-alquilo inferior; y, si se desea, convertirse un grupo nitro presente en un compuesto de la fórmula I
15. en un grupo amínico; y, si se desea, convertirse un grupo amínico en una sal de diazonio y reemplazarse por halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo inferior o hidrógeno el grupo de diazonio obtenido.
- 20.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de compuestos tricíclicos de la fórmula general
- 25.

---

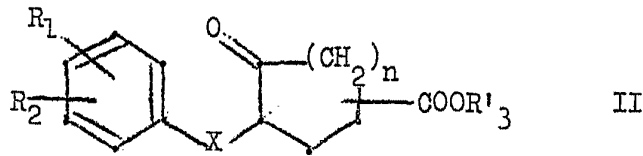
401162



5. en la que
- $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, trifluorometilo, ciano, carbamoilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, nitro, amino, mono-alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, acilo, acilamido, sulfamoilo, di-alquilo inferior-sulfamoilo o difluorometilsulfonilo;
- 10.
- $R_3$  representa hidrógeno, alquilo inferior, amino-alquilo inferior, mono-alquilamino inferior-alquilo inferior o di-alquilamino inferior-alquilo inferior;
- 15.
- $n$  es 1 ó 2;
- y
- 20.
- X representa oxígeno o azufre, y, cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  es carboxilo y/o  $R_3$  es hidrógeno, de sus sales con una base y, cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  es amino, mono-alquilamino inferior o di-alquilamino inferior y/o cuando  $R_3$  es amino-alquilo inferior, mono-alquilamino inferior-alquilo inferior o di-alquilamino inferior-alquilo inferior, de sus sales de adición con un ácido, caracterizado en que, cuando se desea un compuesto de la fórmula general I anterior en que  $R_3$  sea alquilo
- 25.

inferior, o una sal suya, se cicliza un compuesto de la fórmula

5.



en la que

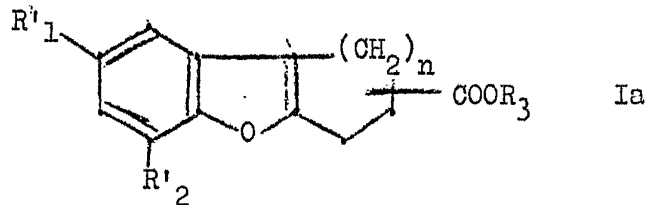
10.

$R_1$ ,  $R_2$ , X y  $n$  tienen el mismo significado que antes; un átomo de carbono, a lo menos, del anillo fenílico en posición orto respecto al átomo de carbono ligado al átomo X está insustituido;

y

$R'_3$  representa alquilo inferior, o bien, cuando se desea un compuesto de la fórmula general

15.



en la que

20.

$R'_1$  y  $R'_2$  representan independientemente hidrógeno o un grupo substractor de electrones elegido entre los grupos de nitro, trifluorometilo, alcoilo inferior-carbonilo, ciano o acilo;

25.

uno a lo menos de los símbolos

$R'_1$  y  $R'_2$  es distinto de hidrógeno;

$R_3$  representa hidrógeno, alquilo inferior, amino-alquilo inferior, mono-alquilamino inferior-alquilo inferior o di-alquilamino inferior-alquilo inferior;



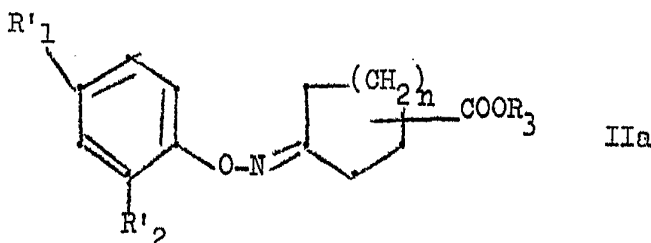
5.

y

$n$  es 1 ó 2,

o una sal suya, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.



en la que

15.

$R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$  y  $n$  tienen el mismo significado que antes,

con un catalizador ácido .y, cuando se desee un isómero ópticamente activo de un compuesto de la fórmula general I anterior, se resuelve en sus isómeros ópticamente activos un racemato de la fórmula general I obtenido y se aísla el isómero deseado; y, cuando se desee una sal de un compuesto de la fórmula general I anterior, se hace reaccionar con una base o un ácido, respectivamente, un compuesto ácido o básico de la fórmula general I


20.

25.

obtenido; y, cuando se desee un compuesto de ácido carboxílico de la fórmula I, se saponifica un compuesto de la fórmula I obtenido en el que  $R_3$  sea alquilo inferior; y, si se desea, se convierte una sal de un com-

25 MAR 1946



- puesto de la fórmula I en el que  $R_3$  sea hidrógeno en un compuesto de la fórmula I en el que  $R_3$  sea aminoalquilo inferior, monoalquilamino inferioralquilo inferior o dialquilamino inferioralquilo inferior;
5. y, si se desea, se convierte un grupo nitro presente en un compuesto de la fórmula Ia en un grupo amínico; y, si se desea, se convierte un grupo amínico en una sal de diazonio y el grupo de diazonio obtenido se reemplaza por halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo inferior o hidrógeno.
10. 3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por usarse, en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula II o IIa en el que  $n$  es 1.
15. 4. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por usarse, en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula II o IIa en el que  $n$  es 2.
20. 5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4, caracterizado por usarse, en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula II ó IIa en el que  $n$  es 2 y el radical  $-COOR'_3$  se halla en posición para respecto al grupo ceto o bien el radical  $-COOR_3$  se halla en posición meta respecto al átomo de carbono ligado al imino-nitrógeno.
25. 6. Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula II en el que X es azufre.
- 

401162



972

7. Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por usarse, en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula II en el que X es oxígeno o bien un compuesto de la fórmula IIa.
5. 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por usarse, en calidad de material de partida, o bien un compuesto de la fórmula II en el que los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  ocupan las posiciones 3 y 4 del anillo fenílico y representan independientemente hidrógeno, cloro o ciano, aunque uno a lo menos de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  debe ser hidrógeno; o bien un compuesto de la fórmula IIa en el que  $R_3$  representa hidrógeno o alquilo inferior,  $R'_2$  es hidrógeno y  $R'_1$  representa hidrógeno, cloro o ciano.
10. 9. Un procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por usarse, en calidad de material de partida, un éster alquílico inferior de ácido 3-(4-clorofenoxi)-4-oxociclohexan-carboxílico.
15. 10. Un procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por usarse, en calidad de material de partida, un éster alquílico inferior de ácido 3-(3-clorofenoxi)-4-oxociclohexan-carboxílico.
20. 11. Un procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por usarse, en calidad de material de partida, un ácido 3-(4-cianofenoxiimino)-ciclohexan-carboxílico.
25. 12. Un procedimiento según la reivindicación 6,



caracterizado por usarse, en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula II en el que los substituyentes  $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente hidrógeno, cloro o ciano, uno a lo menos de los substituyentes  $R_1$  y  $R_2$  es hidrógeno y estos substituyentes ocupan las posiciones 3 y 4 del anillo fenílico.

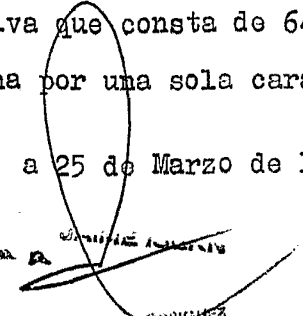
5. 13. Un procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por usarse, en calidad de material de partida, un éster alquílico inferior de ácido 3-(3-clorofeniltio)-4-ciclohexan-carboxílico.

10. 14. Un procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por usarse, en calidad de material de partida, un éster alquílico inferior de ácido 3-(4-clorofeniltio)-4-oxociclohexan-carboxílico.

15. 15. Un procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 64 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 25 de Marzo de 1972

  
firmado por JOSE RODRIGUEZ

