

PATENTE DE INVENCIÓN

=====

OIEA. Case 1932

=====

151402

151402



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos  
"tetracíclicos".

=====

Solicitantes: GESELLSCHAFT FÜR CHEMISCHE INDUSTRIE IN BASEL,  
domiciliada en Basilea, Suiza.

=====

Se ha descubierto que se pueden obtener nuevos compuestos tetracíclicos, convirtiendo compuestos carbonílicos, saturados o no-saturados, de la serie ciclo-homo y ciclo-nor-esteroide, de un modo por sí conocido, en compuestos carbinólicos secundarios o terciarios, tratando estos eventualmente con agentes esterificadores o esterizadores.

- 5.
- Como primeras materias se pueden emplear todos los compuestos carbonílicos tetracíclicos, anillados a modo de esteroides, es decir, cetonas y aldehidos, que se dejan derivar de los compuestos de ciclo-pentano-polihidrofenantreno por medio de ampliación de ciclo (ciclo-homo-compuestos), respectivamente reducción de ciclo (ciclo-nor-compuestos) de uno o varios de los 4 ciclos. Naturalmente, pueden contener, aparte de los grupos carbonílicos, cualesquiera otros
- 10.
- sustituyentes, por ejemplo, grupos hidroxílicos esterificados
- 15.



- o eterizados, hidrocarburos, sustituidos o no, como grupos de alquilo, alquenilo, alquileno, acilo o cetol, grupos carboxílicos, amínicos o tiólicos, libres o sustituidos, asimismo grupos carbonílicos en forma de sus derivados, por ejemplo, de los derivados de enol, como éter y éster enólicos, de los cetales o acetales o de las hidrazonas, como fenilhidrazonas y semicarbazonas. Para el nuevo procedimiento son, por ejemplo, primeras materias utilizables son accesibles a partir de compuestos de ciclopentano-polihidrofenantrenos, mediante
20. ampliación y/o reducción de ciclo, por medio de síntesis total, así como eventualmente métodos subsiguientes, de por sí conocidos, para la transformación, introducción o eliminación de sustituyentes y/o policompuestos.

- Para la transformación de los grupos carbonílicos en grupos de carbinol, secundarios o terciarios, pueden emplearse todos los métodos de por sí conocidos, de carácter químico, bioquímico o electroquímico, y especialmente aquellos que se emplearon también en la serie de esteroides. En este caso, se podrán, si se desea, proteger en forma inter-
30. mediaria, sustituyentes sensibles o policompuestos presentes, de un modo por sí conocido, por ejemplo, convertir otros grupos carbonílicos, que no entran en reacción, respectivamente grupos carbonílicos  $\alpha,3$ -no-saturados, en forma intermedia en los derivados citados. La transformación de los grupos
40. carbonílicos en grupos secundarios de carbinol, se realiza mediante agentes reductores en sentido restringido. Por ejemplo, para la transformación en alcoholes terciarios, se hace reaccionar ventajosamente halogenuros de alquilo, alquenilo o alquinilo-magnésico o acetilenuros metálicos - preferentemente
45. en fase homogénea - , hidrolizando los compuestos adicionales obtenidos. También resulta muy adecuada la fijación de ácido prúsico.

- Finalmente, los productos del procedimiento permiten su transformación, en forma conocida, por medio de
50. agentes esterificadores, en sus ésteres, por ejemplo, en



acetatos, propionatos, butiratos, benzoatos, carbonatos sustituidos, ftalatos o succinatos, respectivamente mediante agentes eterizadores, en sus éteres, como éter metílico, etílico, bencílico, triaril-metílico. Si en los nuevos

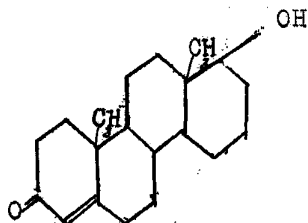
55. compuestos se encuentran todavía grupos carbonílicos, se obtienen mediante reacción de los agentes esterificadores y eterizadores, también derivados de enol, como éster y éter de enol.

Las cetonas tetracíclicas que se pueden preparar según el nuevo procedimiento, representan compuestos eficacísimos, con efecto sexual o de hormonas córtico-suprarrenales.

EJEMPLO 1:

- Se transforma, de un modo por sí conocido,
65.  $\Delta^4$ -3.17a-diceto-D-homo-androstano (que se puede obtener, por ejemplo mediante reducción de t-de-hidro-androsteronacianhidrina, oxidación de la amina según Oppenhauer y diazotación, produciéndose ampliación de ciclo) en su éter 3-mono-enoletílico, mediante reacción cono-etilformiato.
70. Se disuelve 1 parte de este éter en 50 partes de alcohol n-propílico y se adicionan poco a poco 2 partes de sodio a la solución en ebullición. Después de terminar la reacción, se concentra la solución, se extrae el residuo con éter, se lava la solución etérica con agua, se seca y se evapora.
75. El residuo se hierve con ácido clorhídrico alcohólico, diluido, se diluye la solución y se extrae con éter. El extracto, etérico, lavado con solución de bicarbonato y agua, dá, al evaporar el  $\Delta^4$ -3-ceto-17a-oxi-D-homo-androstano, probablemente de la fórmula:

80.





que se podrá recristalizar desde acetona.

85. En lugar de sodio y alcohol propílico, se podrá también emplear hidrógeno nascente, obtenido por otro método, por ejemplo por vía electroquímica, o bien obtenido de amalgamas alcalinas. También son utilizables otros agentes reductores, como hidrógeno estimulado catalíticamente, por ejemplo, mediante níquel, o bien compuestos del tipo Grignard que desdoblan radicales de hidrocarburos no-saturados,
90. por ejemplo, halogenuros iso-propil-magnésicos.

- También se podrá conseguir la protección intermediaria del grupo 3-cetónico, mediante formación de otros derivados de enol, por ejemplo de cetales, como glicol-cetal o prolilenglicol-cetal, y de hidrazonas, como la semicarbazona. Si se reduce por vía bioquímica, por ejemplo, bajo la acción de levadura, o según el método de intercambio de fases de oxidación, por ejemplo, por medio de un alcohol, en presencia de un alcoholato o fenolato de aluminio, se podrá prescindir de una protección intermediaria del grupo 3-cetónico o métodos similares.
- 95.
- 100.

- La nueva oxiketona resulta ser un compuesto efficacísimo del tipo de hormonas masculinas: si se acila un poco, se llega al monoéster, por ejemplo a un acetato, propionato, n-butirato, benzoato, clorcarbonato, succinato.
105. En forma análoga se podrán obtener monoésteres. Bajo la acción enérgica de agentes esterificadores o eterizantes, se obtienen con enolización, diésteres, respectivamente diésteres, por ejemplo el diacetato o dipropionato. También se pueden preparar ésteres, ésteres o esterésteres mezclados.
- 110.

- En forma análoga pueden reducirse por ejemplo, la dicetona saturada, el 3,17a-diceto-D-homo-androstano, así como también las oxiketonas, saturadas y no-saturadas, 3-ceto-17a-oxi-D-homo-androstano, respectivamente 3-oxi-17a-ceto-D-homo-androstano, además por ejemplo, el  $\Delta^{1:3:5}$ -3-oxi-17a-ceto-D-homo-estratrieno, respectivamente sus ésteres o ésteres. Así, se llega, por ejemplo a dioles parcialmente esterificados o eterizados, en los que se podrá introducir acto seguido aún
- 115



120. otro segundo radical de éster o éter, de igual o distinta naturaleza.

En lugar de compuestos de D-homo-androstano, se podrá partir igualmente de compuestos carbonílicos de cualesquiera otros esteroides del tipo ciclo-homo y ciclo-nor, por ejemplo de A-nor, A-homo, A-nor-D-homo, A-homo-D-homo-androstanos, pregnanos o estranenos, saturados o no-saturados.

125.

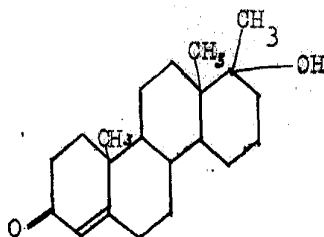
EJEMPLO 2:

De 1. parte de magnesio y 6 partes de yoduro metílico, se prepara una solución del tipo Grignard en éter, adicionando a esta solución otra compuesta de 6 partes de

130. éter  $\Delta^4$ -3,17a-diceto-D-homo-androstano-3-mono-enolmetílico (obtenido, en forma de por sí conocida, con o-formiato metílico)

Después de terminar la reacción, se descompone por medio de ácido clorhídrico diluido, se separa la capa etérica, se adiciona ácido clorhídrico etérico y se calienta para

135. desdoblar el éter de enol. La solución etérica lavada dá en la concentración el  $\Delta^4$ -3-ceto-17a-oxi-metilo-D-homo-androstano, probablemente de la fórmula:



140.

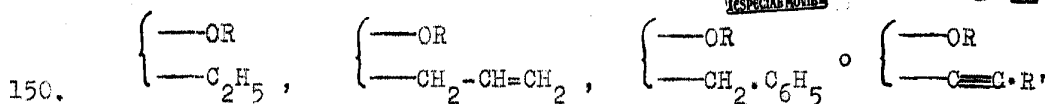
Podrá transformarse, mediante agentes aciladores enérgicos, en 17-mono-éster, por medio de reacción aún más vigorosa también en 3-enol,17-diéster.

En forma análoga, se podrá llegar, mediante

145. la acción de compuestos correspondientes del tipo Grignard, y, eventualmente esterificación subsiguiente, por ejemplo, también a los derivados sustituidos en posición "17a" por las agrupaciones siguientes:



51402



Estos últimos compuestos podrán obtenerse también, por ejemplo, mediante acción de acetilenuros metálicos, ventajosamente en fase homogénea, como en hidrato amilénico o amoniaco líquido.

155. Mediante la acción de ácido prúsico se llega a las 17a-cianhidrininas, respectivamente después a sus ésteres.

En forma análoga, se podrán transformar también otros compuestos carbonílicos de los D-homo esteroides, por ejemplo de la serie estrónica, u otros esteroides ciclo-homo

160. y ciclo-nor, en alcoholes terciarios correspondientes, respectivamente sus ésteres y éteres.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica,

165. debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de ligeras modificaciones de detalle en cuanto no altere su principio fundamental. También se hace constar que dicho invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 14 de marzo de 1940, acogiéndose,

170. por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención, por veinte años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos tetracíclicos"; caracterizándose por lo siguiente:

175. 1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos tetracíclicos, caracterizado porque se convierten compuestos carbonílicos, saturados o no-saturados, de la serie de ciclo-homo y ciclo-nor-esteroide, de un modo por sí conocido, en compuestos carbonílicos secundarios o terciarios, tratando éstos, eventualmente, con agentes esterificadores o esterizadores.

151402

- 7 -



185. 22.- Procedimiento, según reivindicación 1, caracterizado por la protección intermediaria, en forma de por sí conocida, de sensibles sustituyentes o policompuestos presentes.

"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos tetracíclicos"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

190. Esta memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 de enero de 1941.

GESELLSCHAFT FÜR CHEMISCHE INDUSTRIE  
IN BASEL.

POW. PODER,  
D. J. Gómez Acebo