

PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 2795.

201052

201052



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de compuestos de
"la serie esteroide con oxígeno en posición"11" .

SOLICITANTE: C I B A, Sociéte Anonyme,
domiciliada en Basilea, Suiza.

Los esteroides con oxígeno en posición "11" tienen gran importancia. Un representante notable de esta clase de compuestos es, por ejemplo, la cortisona, o sea el Δ^4 -3,11,20-triceto-17 α ,21-dioxi-pregneno. En los procedimientos hasta ahora conocidos para la obtención sintética de tales esteroides se parte del ácido desoxicólico, respectivamente de sus derivados, es decir, de compuestos que muestran en posición "12" un grupo hidroxilo. Pero, se ha observado que el desplazamiento de oxígeno, desde la posición "12" a la posición "11", resulta sumamente complicado y que se nece-

201052



sitan para ello varias operaciones. Además, el ácido desoxi-
cólico solo es disponible en cantidades relativamente
limitadas, de forma que resulta, por ejemplo, prácticamente
imposible, fabricar por este método en suficiente cantidad

15. la cortisona necesaria para la terapia. Se presenta, por
tanto, la necesidad de abrir nuevas fuentes para la obtención
de dicho medicamento. En efecto, las esterinas fácilmente
accesibles, tales como ergosterina, estigmasterina, o
sitosterina, pero particularmente colessterina, forman ya
20. desde hace muchos años importantes materias primas para
la producción de hormonas sexuales, pero hasta ahora no han
tenido importancia alguna para la obtención de compuestos con
oxígeno en posición "11" de la estructura esteroide intacta.

- Ahora bien, hemos descubierto que, partiendo, por
25. ejemplo, de las esterinas arriba citadas, o de sus productos
de transformación, se podrá llegar a compuestos de la serie
esteroide con oxígeno en posición "11". Consiste el proce-
dimiento en el hecho de que se tratan 7-cetosteroides 8,9-no-
saturados, sus derivados enólicos o los correspondientes
30. dien-compuestos, no-sustituídos en posición "7", con agentes
susceptibles de introducir oxígeno, haciendo reaccionar sobre
epóxidos así formados, agentes hidrolizadores, respectivamente
isomerizantes, o hidrogenadores, tratando eventualmente
35. $\Delta^{7,8}$ -9,11-dioxi-compuestos con agentes isomerizantes, respec-
tivamente deshidrogenadores, haciendo reaccionar agentes des-
hidrogenadores sobre 11-oxi-compuestos, saturando en forma re-
ductora un enlace doble que en 11-cetonas obtenidas sale en
el ciclo^B del átomo "8" de carbono, y finalmente sustituyendo
por hidrógeno oxogrupos existentes en el ciclo B.

40. Los esteroides empleados según la presente inven-



ción como materias primas pertenecen a la serie de ciclopentano-polihidrofenantreno, respectivamente de polihidrocriseno.

Particularmente importantes son los derivados del colestano, coprostano, sitostano, estigmastano, colano, allocolano, pregnano, androstando y etiocolano. Estos compuestos son, de acuerdo con el procedimiento, $\Delta^{8,9}$ -7-ceto-esteroides, sus derivados enólicos o los correspondientes dieno-compuestos, no-sustituídos en posición "7". En los derivados enólicos se trata de $\Delta^{6,7;8,9}$, respectivamente de $\Delta^{7,8;9,11}$ -esteroides

45. que muestran en posición "7" un oxigrupo funcionalmente conjugado, tal como un oxigrupo esterificado con un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo un grupo acetoxi o un átomo de halógeno, o bien un oxigrupo eterizado, como un grupo alcoxi o aralcoxi, por ejemplo, metoxi o benciloxi.

50. Los dieno-compuestos, no-sustituídos en posición "7" coinciden, en cuanto al lugar de los dos enlaces dobles de dieno, con los citados derivados 7-enólicos, es decir, se trata de $\Delta^{6,7;8,9}$, respectivamente de $\Delta^{7,8;9,11}$ -dienos.

55. Por lo demás, las materias primas pueden estar sustituidas por el núcleo o en la cadena lateral, por ejemplo, en posición "3", "5", "6", "17", "20" y/o "21", por grupos oxi u oxo libres o funcionalmente conjugados, como por grupos aciloxi, por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, benzoiloxi o tosiloxi; por grupos alcoxi, por ejemplo metoxi o etoxi; por oxogrupos acetalizados; por grupos carboxílicos libres o funcionalmente conjugados, como grupos nitrilo o carboxilo esterificados; por un grupo acílico sustituido o no, por ejemplo, un grupo acetílico u oxiacetílico, o bien por un grupo de lactón, por ejemplo, un grupo de butenoluro.

60. Las materias primas citadas muestran una configura-

70.

201052

- 4 -



ción cualquiera y pueden contener otros enlaces dobles más como por ejemplo en posición "5" , "6" o en posición "22", "23".

Si en este caso se trata de enlaces dobles reactivos, se les protege adecuadamente de la oxidación según el procedimiento,

75.

por ejemplo, mediante fijación de halógeno o de halogenohídrico. Con objeto de proteger el 5,6-enlace doble se pueden transformar los $\Delta^{5,6}$ -esteroides en Δ^1 -esteroides.

Las materias primas de esta patente son en parte nuevas. Los $\Delta^{8,9}$ -7-cetosteroides, todavía desconocidos,

80.

pueden obtenerse a partir de los 7-ceto-compuestos correspondientes, por ejemplo mediante bromación y subsiguiente desdoblamiento de bromhídrico. Mediante enolización se obtienen $\Delta^{7,8;9,11}$, ó $\Delta^{6,7;8,9}$ -compuestos enólicos, tales como ésteres o éteres enólicos. Se llega también a los mismos

85.

compuestos haciendo reaccionar agentes deshidrogenadores, tal como por ejemplo acetato de mercurio-(II) , sobre los derivados enólicos de los 7-ceto-esteroides. Los compuestos no-sustituidos en posición "7" , correspondientes a estos derivados enólicos , se obtienen mediante reacción de agentes deshidro-

90.

genadores sobre esteroides que muestran en el ciclo B, partiendo del átomo de carbono 7, respectivamente 8, un enlace doble.

Para introducir, de acuerdo con la presente invención el oxígeno en las citadas materias primas, introducción

95.

que puede también realizarse escalonadamente, se pueden utilizar métodos químicos, bioquímicos o electroquímicos. A este objeto se presta, por ejemplo, la oxidación con compuestos del cromo sesquivalente, tales como ácido crómico o cromato butílico terciario, con permanganato, bióxido selénico, peróxidos, como perácido benzóico, monoperácido ftálico,

100.



peróxido de hidrógeno, eventualmente en presencia de tetróxido de osmio o bien oxígeno en presencia de catalizadores que favorezcan la oxidación, en primer lugar en presencia de enzimas.

Se trabaja en este caso en presencia de diluyentes,

105. tales como disolventes acuosos o exentos de agua, por ejemplo, ácidos alifáticos de reducido peso molecular, tales como ácido acético glacial, alcoholes, como alcohol butílico terciario, cetonas o hidrocarburos halogenados. Según la naturaleza de la materia prima y la forma del oxidante, se pueden
110. formar en este caso 9,11-óxido; 11-oxi; 9,11-dioxi; 9-oxi-11-oxo, o bien directamente 11-oxo-esteroides. Así, por ejemplo, se obtienen, partiendo de $\Delta^{7,8;9,11}$ -dienos, con ácido crómico, permanganato potásico, agua oxigenada o perácidos, en condiciones enérgicas y sorprendentemente hasta con ozono, las
115. correspondientes $\Delta^{8,9}$ -7,11-dicetonas. Por otra parte, se logra mediante suave oxidación, por ejemplo, tratando suavemente con perácidos y partiendo de $\Delta^{7,8;9,11}$ -dienos, obtener $\Delta^{7,8}$ -9,11-óxido-compuestos.

- Los $\Delta^{7,8}$ -9,11-epóxidos formados durante la oxidación según el presente procedimiento, permiten su desdoblamiento hidrolítico. Se emplean en este caso especialmente los agentes hidrolizadores suaves, tales como ácidos inorgánicos diluidos, por ejemplo, ácido sulfúrico diluido, en presencia de disolventes tales como alcoholes o cetonas, por ejemplo
125. acetona. En este tratamiento se transforman los citados epóxidos en 9,11-dioxicompuestos.

- Se prestan en concepto de agentes deshidratantes, respectivamente isomerizadores, para el tratamiento de los 9,11-óxido, o 9,11-dioxi-esteroides, especialmente los ácidos
130. orgánicos o inorgánicos más o menos concentrados, o sus



- anhidridos, por ejemplo, ácido fórmico, ácido tricloracético, ácido clorhídrico, óxidos o halogenuros del fósforo, como pentóxido fosfórico o tribromuro fosfórico, trifluoruro bórico, sales inorgánicas, por ejemplo, cloruro de cinc, bisulfato potásico, agentes de reacción alcalina, como álcalis, agentes alcalino-térreos u óxido de aluminio. Se puede efectuar la deshidratación de los 9,11-dioxo-esteroides también por ejemplo, indirectamente, preparando 11-monoésteres y desdoblándolos de ellos el ácido, por ejemplo mediante tratamiento con metales pulverizados, como cinc, eventualmente en presencia de disolventes inertes.

- La reducción de óxido u oxo-grupos en el ciclo B o de un enlace doble que en el ciclo B parte del átomo "8" de carbono, se puede realizar por vía química, bioquímica o electroquímica, por ejemplo mediante hidrógeno en presencia de disolventes, respectivamente diluyentes, y catalizadores metálicos, tales como platino, paladio, níquel o cobre. Asimismo se presta el hidrógeno en estado nascente, tal como resulta por ejemplo de la reacción de metales alcalinos, respectivamente de sus amalgamas con alcoholes, agua o disolventes húmedos, o de metales, respectivamente sus sales, por ejemplo cinc, cloruro estannoso o hierro, con ácidos orgánicos o inorgánicos. Se efectúa con especial ventaja el desdoblamiento reductor de 9,11-epóxidos por medio de compuestos complejos de hidruros de metales ligeros, tales como hidruros de litio-aluminio, litio-boro o sodio-boro. Para transformar el grupo 7-cetónico en el grupo de metileno, se prepara ventajosamente el 7-tiocetal reduciendo éste con níquel Raney, o se trabaja según el método de Wolff-Kishner o Clemmensen. Para la deshidrogenación de los 11-oxi-compuestos obtenidos, a fin de



165 . transformarlos en ll-oxo-compuestos, operación que en general se realiza sumamente fácil, se emplean también en este caso oxidantes químicos, bioquímicos o electroquímicos. Así, por ejemplo, se puede oxidar mediante ácido crómico, cromato butílico terciario, permanganatos o bien realizar la deshidrogenación por medio de alcoholatos o fenolatos metálicos y compuestos carbonílicos (intercambio de fases de oxidación), o mediante polvo metálico bajo la acción de calor o de vacío.

170. La presente invención abarca también aquellas variantes del procedimiento en las que se parte de un compuesto que se puede obtener como producto intermedio en una fase del procedimiento, realizando luego todas, o solamente una parte, de las restantes fases del procedimiento.

175. Los productos obtenidos según el procedimiento de la presente invención, han de tener aplicación terapéutica o servir de productos intermedios para la preparación de compuestos terapéuticos.

180. En los siguientes ejemplos se describe la invención rigiendo entre parte en peso y parte volumétrica la misma relación existente entre el gramo y el centímetro cúbico.

EJEMPLO 1.

185. 1 parte en peso de D-acetato de ergosterina, disuelto en 45 partes vol. de ácido acético glacial, se calienta a 40° C., y en el transcurso de 15 minutos se agregan a gotas 0'5 partes en peso de trióxido crómico en 5 partes vol. de ácido acético acuoso al 90%, removiendo la solución a la misma temperatura durante varias horas. Después se destruye el oxidante no utilizado mediante adición de metanol y se vierte la solución de reacción en 200 partes vol. de agua. Se absorbe el producto de oxidación en éter y se lava la solución

190.

201052

- 8 -



etérica varias veces con lejía de sosa cáustica, diluida y refrigerada en hielo, y a continuación con agua.

Conviene purificar el producto bruto así obtenido mediante cromatografía. Recristalizando en alcohol diluido,

195. se obtiene el $\Delta^{8,9;22,23}$ -3 β -acetoxi-7,11-diceto-ergostadieno que, contrariamente a la materia prima, muestra con tetranitrometano tan solo una reacción de color amarillo de limón puro. El espectro de absorción ultravioleta en solución alcohólica muestra un fuerte máximo a 270 m μ ($\log \epsilon = 4.05$).

200. En el espectro de absorción infrarrojo se presentan, al lado de la frecuencia de carbonilo del grupo 3 β -acetoxi, a 1730 cm^{-1} , dos bandas características, muy intensas a 1660 y 1670 cm^{-1} .

Se puede también efectuar la oxidación del $\Delta^{8,9;22,23}$ -3 β -acetoxi-7,11-diceto-ergostadieno, mediante reacción de permanganato potásico en acetona, peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial, u ozono.

210. Con objeto de reducir el enlace doble en posición 8, 9, se disuelve 1 parte en peso de $\Delta^{8,9;22,23}$ -3 β -acetoxi-7,11-diceto-ergostadieno en 40 partes vol. de ácido acético glacial, agregando a la temperatura de ebullición, en porciones, 5 partes en peso de polvo de cinc. Se calienta la solución durante tiempo prolongado, se separa por filtración el polvo

215. de cinc no utilizado, se diluye con 200 partes vol. de agua y se extrae el producto de reacción con éter. Lavando la solución etérea con lejía de sosa cáustica diluida y fría, se elimina el ácido acético.

220. Con la elaboración usual se obtiene el $\Delta^{22,23}$ -3 β -acetoxi-7,11-diceto-ergosteneno, mostrando en el espectro de

201052

- 9 -



20 DIC

absorción ultravioleta tan solo un débil máximo a 280-290 $m\mu$ ($\log \epsilon = 1.8$). En el espectro infrarrojo de absorción se presenta, al lado de la banda del grupo acetoxi a 1730 cm^{-1} , una nueva banda muy fuerte a 1700 cm^{-1} , producida por los dos

225. ceto-grupos aislados en las posiciones 7 y 11.

Igual que con cinc y ácido acético glacial, se puede conseguir también la saturación selectiva mediante hidrogenación catalítica.

230. Para la eliminación selectiva del grupo de carbonilo en posición "7", se disuelve 1 parte en peso del $\Delta^{22,23}$ - 3β -acetoxi-7,11-diceto-ergosteno en 1.5 partes vol. de cloroforno absoluto y 1 parte vol. de etileno-ditioglicol, tratando la solución durante algún tiempo prolongado bajo refrigeración con una intensa corriente de clorhídrico seco. Después se

235. elimina el ácido clorhídrico y el cloroforno mediante cuidadosa evaporación en el vacío. Se absorbe la masa residual viscosa en éter y se lava la solución con lejía de sosa cáustica refrigerada con hielo.

240. A continuación se disuelve el 7-mono-mercaptal en éter absoluto o dioxano, calentando durante algún tiempo con un catalizador de níquel recién preparado, obtenido de 10 partes en peso de níquel Raney. Después de realizar una acetilación ulterior, se obtiene por este método el $\Delta^{22,23}$ -

245. 3β -acetoxi-11-ceto-ergosteno, que muestra en el espectro de absorción infrarrojo, al lado de las bandas a 1730 cm^{-1} , típicas para el grupo acetoxi, otra absorción a 1704 cm^{-1} .

El compuesto no reacciona, ni con hidroxilamina, ni con semicarbazida, pero permite su transformación, mediante reducción energética según Clemmensen con cinc amalgamado y ácido clorhídrico y subsiguiente reducción catalítica, para obtener el

250.



conocido 3β -acetoxi-ergostano.

Para convertir el $\Delta^{22,23}$ - 3β -acetoxi-7,11-diceto-ergosteno en el $\Delta^{22,23}$ - 3β -acetoxi-11-ceto-ergosteno, se puede también transformar con cuidado el primero, mediante

255. hidroxilamina o hidrazina, respectivamente sus derivados, en los correspondientes 7-mono-productos de condensación, aislando estos, o bien tratando directamente en estado bruto con fuertes bases a temperatura aumentada y someterlo a continuación a una acetilación ulterior.

260. EJEMPLO 2.

1 parte en peso de D-acetato de ergosterina se disuelve en 10 partes vol. de éter, agregando 8 partes vol. de una solución etérica de ftalomono-perácido que contiene 1/1 equivalente de oxígeno activo. Se deja la solución de reacción durante tiempo prolongado a 02 C. y a continuación a la temperatura del ambiente, lavándola después con solución acuosa de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora.

265. Mediante recristalización en mezclas de éter y metanol, o éter y acetona, se puede aislar el $\Delta^{7,8;22,23}$ - 3β -acetoxi-9,11-óxido-ergostadieno de la materia prima no transformada.

270. El óxido, todavía mezclado con algo (aproximadamente un 20%) de D-acetato de ergosterina, funde a 2002 C. y muestra en el espectro de absorción ultravioleta solamente una débil banda a 244 m μ , causada por la presencia del resto de D-acetato de ergosterina. La prueba de tetranitrometano de este producto resulta, contrariamente a la materia prima, de color amarillo puro.

275. La oxidación del D-acetato de ergosterina puede realizarse también, en forma análoga, con otros perácidos o con peróxido de hidrógeno.

280. Para la isomerización se disuelve 1 parte en peso

201052

- 11 -



200

- de $\Delta^{7,8;22,23}$ -3 β -acetoxi-9,11-óxido-ergostadieno en 200 partes vol. de benzol y se deja reposar durante tiempo prolongado a 35 $^{\circ}$ C., con eterato de trifluoruro hídrico. Se
285. diluye la mezcla de reacción con éter, se lava la solución etérica con agua, solución de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora. Es ventajoso purificar el producto bruto así obtenido mediante cromatografía. Por este método se obtiene el $\Delta^{8,9;22,23}$ -3 β -acetoxi-11-ceto-ergostadieno,
290. mostrando en el espectro de absorción ultravioleta un máximo a 252 m μ (log. $\epsilon = 4.0$), y en el espectro de absorción infrarrojo, al lado de la banda del acetato a 1730 cm $^{-1}$, una característica y fuerte absorción a 1660 cm $^{-1}$.
- No reacciona en condiciones normales con reactivos cetónicos. Mediante enérgica oxidación en las condiciones descritas en el Ejemplo 1, podrá ser transformado en el $\Delta^{8,9;22,23}$ -3 β -acetoxi-7,11-diceto-ergostadieno que allí se describe.
295. La isomerización del $\Delta^{7,8;22,23}$ -3 β -acetoxi-9,11-óxido-ergostadieno puede realizarse también con ácidos minerales y otros reactivos de isomerización, tales como por ejemplo, óxido de aluminio, ácido silícico, pero también por vía térmica.
300. Para eliminar el enlace doble 8,9 se disuelve 1 parte en peso del $\Delta^{8,9;22,23}$ -3 β -acetoxi-11-ceto-ergostadieno en 100 partes vol. de un disolvente neutro, como alcohol, dioxano o éster acético, hidrogenando a suave sobrepresión, con un catalizador de platino hasta la absorción de 1 mol. de hidrógeno. El $\Delta^{22,23}$ -3 β -acetoxi-11-ceto-ergosteno así
305. obtenido es idéntico al producto descrito en el Ejemplo 1.
310. El $\Delta^{8,9;22,23}$ -3 β -acetoxi-11-ceto-ergostadieno

201052

- 12 -



puede tambien reducirse en forma selectiva con hidrógeno
naciente, obteniendo el $\Delta^{22,23}$ - 3β -acetoxi-11-ceto-ergosteno.

EJEMPLO 3.

315.

1 parte en peso del $\Delta^{7,8;22,23}$ - 3β -acetoxi-9,11-
óxido-ergostadieno descrito en el ejemplo 2, se disuelve en
200 partes vol. de acetona, se agregan 20 partes vol. de
agua y 1 parte vol. de ácido sulfúrico 2 veces normal, y se
almacena durante tiempo prolongado a baja temperatura.

320.

A continuación se evapora la mayor parte de la acetona en el
vacío, se absorbe el residuo en cloroformo alcohólico y se
elabora la solución en forma usual. Se trata el producto de
reacción con ácido tricloracético, se disuelve a continua-
ción en 50 partes vol. de benzol y se remueve enérgicamente

325.

con 1 parte en peso de ácido crómico, disuelta en 50 partes
vol. de ácido acético acuoso al 50%, durante algun tiempo a
la temperatura del ambiente. El $\Delta^{8,9;22,23}$ - $3,7,11$ -triceto-
ergostadieno así obtenido puede reducirse en forma selectiva,
por ejemplo, mediante tratamiento con 100 partes en peso de

330.

amalgama sódica al 1% en ácido acético al 50% y subsiguiente
acetilación, para obtener el $\Delta^{8,9;22,23}$ - 3β -acetoxi-3,11-
diceto-ergostadieno descrito en el Ejemplo 1 y que funde
a 132-135^o C.

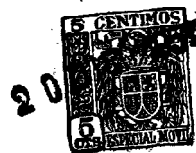
EJEMPLO 4.

335.

1 parte en peso del $\Delta^{7,8;22,23}$ - 3β -acetoxi-9,11-
óxido-ergostadieno, descrito en el Ejemplo 2, se disuelve en
50 partes vol. de éter abs. y se agrega, removiendo fuertemen-
te, una solución de 1 parte en peso de anhídrido de litio-
aluminio en 35 partes vol. de éter.

340.

Se calienta la mezcla de reacción durante tiempo
prolongado hasta la ebullición, a continuación se enfría y



se adiciona con cuidado ácido acético diluido. Después de la elaboración usual se disuelve el $3\beta,11$ -dioxi-ergostadieno doblemente no-saturado, en 100 partes vol. de benzol y se agita a la temperatura del ambiente durante algun tiempo

345. enérgicamente con 0'5 partes en peso de ácido crómico, disuelto en 50 partes vol. de ácido acético acuoso al 50%.

El $\Delta^{8,9;22,23}$ - $3,11$ -diceto-ergostadieno obtenido después de la elaboración usual, se disuelven en 100 partes

350. vol. de etanol y se hidrogena a la temperatura del ambiente con un catalizador de platino, hasta haber absorbido la cantidad de hidrógeno calculada para dos equivalentes.

A continuación se acetila el producto de reducción en forma usual con anhídrido acético-piridina. El producto de reacción

355. es idéntico al $\Delta^{22,23}$ - 3β -acetoxi- 11 -ceto-ergosteno, descrito en los ejemplos 1 y 2.

La sucesión de reacciones, descritas en los ejemplos 1 - 4, puede tambien aplicarse al conocido $\Delta^{7,8;9,11}$ - 3β -acetoxi-colestadieno, al $\Delta^{7,8;9,11}$ -androstadieno y al

360. $\Delta^{7,8;9,11}$ -etiocoladieno, así como a sus derivados sustituidos en posiciones "3" y "17" por funciones de oxígeno. Resulta particularmente ventajoso emplear el $\Delta^{7,8;9,11;22,23}$ - 3β -

acetoxi- 5 -oxi- 6 -ceto-ergostatrieno fácilmente accesible mediante deshidrogenación del conocido $\Delta^{7,8;22,23}$ - 3β -acetoxi-

365. 5 -oxi- 6 -ceto-ergostadieno con mercurio-II-acetato, en concepto de materia prima para las sucesiones de reacción antes descritas. Se obtiene en este caso el $\Delta^{5,6;22,23}$ - 3β -oxi- 11 -ceto-ergostadieno y este último compuesto representa una materia prima, particularmente adecuada para la obtención de 11 -oxi, respectivamente 11 -ceto córticoesteroides.

370.

Queremos mencionar en concepto de otras materias



iniciales al éster metílico del ácido $\Delta^{7,8;9,11}$ -3α -acetoxi-
coladiénico y el éster metílico del ácido $\Delta^{7,8;9,11}$ -3α -
acetoxi-etiocoladiénico, así como los derivados de estructura
análoga del pregnano, fácilmente accesibles a partir de los
375. correspondientes $\Delta^{9,11}$ -3α - 7α -diacetoxi-12-ceto-compuestos.

EJEMPLO 5.

380. 1 parte en peso del éster metílico del ácido $\Delta^{8,9}$ -3α -acetoxi-7,11,12-triceto-colénico (obtenido mediante tratamiento del conocido éster metílico del ácido 3α -acetoxi-7,11-diceto-colénico con bióxido selénico en disolución de dioxano, a temperatura aumentada) se disuelve en 100 partes vol. de ácido acético glacial que contiene algunas gotas de ácido clorhídrico, adicionando a la temperatura de ebullición, en porciones 15 - 20 partes en peso de polvo de cinc. Se mantiene la mezcla de reacción durante tanto tiempo a la temperatura de ebullición hasta que desaparezca la característica coloración anaranjada, volviéndose la solución incolora, respectivamente débilmente amarilla. Ahora se separa el cinc no utilizado, se diluye con 500 partes vol. de agua y se extraen los productos de reacción precipitados con éter. Se lava la solución etérica varias veces con agua y solución de carbonato potásico, se seca y se evapora.
385. El éster metílico del ácido 3α -acetoxi-7,11-diceto-colénico así obtenido muestra en el espectro ultravioleta un llano máximo de absorción a $290 \text{ m}\mu$ y en el espectro infrarrojo, al lado de las bandas 1730 cm^{-1} (grupo 3-acetoxi) y 1740 cm^{-1} (grupo carbometoxi), un claro máximo a 1704 cm^{-1} .
390. El preparado resulta ser idéntico con el éster metílico 3α -acetoxi-7,11-diceto-colénico, citado en el ejemplo 4 y preparado a partir del éster metílico del ácido $\Delta^{7,8;9,11}$ -3μ -acetoxi-coladiénico.

EJEMPLO 6.

405. 1 parte en peso de acetato enólico de 3β -acetoxi-7-ceto-colestano, obtenido mediante tratamiento de 3β -acetoxi-7-ceto-colestano con anhídrido acético y adición de ácido p-toluol-sulfónico a la temperatura de ebullición, respectivamente hirviendo en una mezcla de partes vol. iguales de cloruro acetílico y anhídrido acético, se disuelve en 20
410. partes vol. de tetracloruro de carbono abs., agregando una cantidad equivalente de bromo-succinimida. Se calienta la mezcla durante algun tiempo al reflujo. Se separa la succinimida y se evapora el disolvente cuidadosamente en el vacío. El producto de reacción se recristaliza en pentano a muy baja
415. temperatura.
- Se disuelve el producto bruto así obtenido en 45 partes vol. de ácido acético glacial, agregando a la solución 0'5 partes en peso de trióxido crómico en 5 partes vol. de ácido acético acuoso al 90%. Después de terminar la
420. reacción y elaborando en forma usual, se obtiene el $\Delta^{8,9}$ - 3β -acetoxi-7,11-diceto-colestano que resulta ser idéntico al compuesto preparado a partir de $\Delta^{7,8;9,11}$ - 3β -acetoxi-colestadieno, según ejemplo 1.

N O T A

425. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el
430. invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 22 de Diciembre de 1950, n° 63.344, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del

201052

- 16 -



435. referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: " Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie esteroide con oxígeno en posición "11"; caracterizándose por lo siguiente:

440. 1ª.= Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie esteroide con oxígeno en posición "11", caracterizándose porque se tratan 7-cetosteroides 8,9-no-saturados,

sus derivados enólicos o los correspondientes dien-compuestos, no-sustituídos en posición "7", con agentes susceptibles de introducir oxígeno, haciendo reaccionar sobre epóxidos así formados agentes hidrolizadores, isomerizantes o hidrogenadores,

445. res, tratando $\Delta^{7,8}$ -9,11- dioxi-compuestos con agentes isomerizantes, respectivamente deshidratantes, poniendo en reacción 11-oxi-compuestos con agentes deshidrogenadores, saturando en forma reductora un enlace doble que en 11-cetonas obtenidas sale en el ciclo B del átomo "8" de carbono, y finalmente

450. sustituyendo por hidrógeno oxogrupos existentes en el ciclo B.

455. 2ª.= Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplean como materias primas 7-cetosteroides 8,9-no-saturados, sus derivados enólicos o los correspondientes dien-compuestos, no-sustituídos en posición "7", que muestran en posición "3" un grupo oxi u oxo libre o funcionalmente conjugado.

3ª.= Procedimiento, según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se emplea como materia prima D-acetato de ergosterina.

460. 4ª.= Procedimiento, según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se emplea en concepto de materia prima el $\Delta^{7,8;9,11}$ -3 β -acetoxi-colestadieno.

5ª.= Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 4ª,

201052

- 17 -



465. caracterizado porque en una variante de dicho procedimiento se parte de un compuesto que se obtiene en una de las fases del procedimiento como producto intermedio, realizando después todas, o solo una parte de las fases restantes.

470. 62.- Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie esteroide con oxígeno en posición "11"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 de diciembre de 1951.

C I B A, Société Anonyme.

P.P. de J. GOMEZ ACEBO y MODESTO