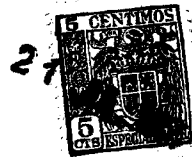


223081



PATENTE DE INVENCIÓN

223081

CASE 3322.

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE ESTEROIDES".

Solicitantes: CIBA SOCIÉTÉ ANONYME, entidad suiza,
residente en ; BASILEA (Suiza).

- Se ha descubierto un nuevo procedimiento, según el cual se pueden obtener derivados de pregnano 3,18,20-trioxigenados, saturados o sin saturar, con un efecto fisiológico muy interesante. Bajo derivados de pregnano se entienden también los compuestos de la serie homo-pregnano y nor-pregnano, por ejemplo, aquellos que se derivan del 19-nor pregnano y/o D-Homo-pregnano, donde la cadena lateral de este último se encuentra, especialmente, en la posición 17. Tienen cualquier configuración estérica, preferentemente aquella de las sustancias
- 5.
- 10.

223081

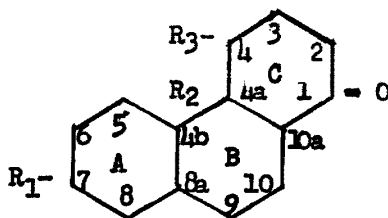


15.

activas y contienen en los átomos de carbono 3,18 y 20 grupos oxi u oxo libres o funcionalmente transformados, por ejemplo, grupos oxi esterificados o eterificados o grupos oxo acetozados. Además, pueden presentar otras sustancias, especialmente en las posiciones 11 y/o 21, así como en las posiciones 16 y/o 17 un grupo oxi o un grupo oxo libre e funcionalmente transformado.

El procedimiento de la patente principal consiste, en que los compuestos de la fórmula:

20.



25.

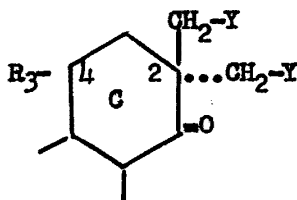
donde R_1 representa un grupo oxi o un grupo oxo libre o funcionalmente transformado, R_3 un grupo oxi libre o funcionalmente transformado y R_2 un átomo de hidrógeno o un grupo metílico, o los correspondientes compuestos insaturados en el núcleo, se disubstituyen en la posición 2, con un compuesto de la fórmula

30.



donde X significa un grupo oxi esterificado, capaz de reaccionar, e Y un grupo carboxílico o acético libre o funcionalmente transformado o resto transformable en tal, en los compuestos obtenidos, con la siguiente fórmula parcial del anillo C

35.

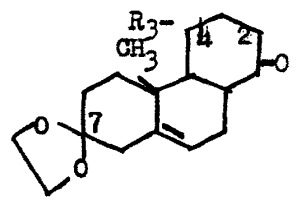




- se transforman en restos de ácido acético o acetónicos los sustituyentes en la posición 2, que en caso dado representan restos alílicos, metálicos o propargílicos, se pone en reacción el sustituyente β -constante en la posición 2 con el grupo oxi en la posición 4 libre o funcionalmente transformado, se condensa el sustituyente α -constante en la posición 2, en caso necesario después de su transformación en un resto acetónico, con el grupo cetónico en la posición 1 formando un 5º anillo, en este anillo D, nuevamente formado, se introduce un resto oxiacetílico en la posición 17, en cualquier etapa de reacción y en cualquier orden se eliminan la doble unión en la posición 14,15 y el grupo cetónico en la posición 16, se transforma el sustituyente en la posición 13 β en un grupo formílico y finalmente se forma en el anillo A, en caso dado, un grupo oxo y/o se introduce una doble unión. En cualquier etapa de la reacción se pueden proteger los grupos oxi u oxo ya existentes, y/o liberar los grupos oxi u oxo funcionalmente transformados y/o introducir en la posición 17 un grupo oxi libre o funcionalmente transformado.

Materias iniciales, especialmente adecuadas, son los compuestos accesibles por vía totalmente sintética de la fórmula

65.



70: donde R₃ significa un grupo oxi β -constante libre o esteril-

223081



75. ficado. Para la doble sustitución en la posición 2 se utilizan, de acuerdo con la invención, compuestos de la fórmula $X - CH_2 - Y$, donde X es un grupo oxí esterificado capaz de reaccionar y adecuado para la sustitución, por lo tanto, especialmente, un átomo de halógeno, como Bromo o yodo, o bien un grupo oxí esterificado con ácidos sulfónicos alipáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido metano-sulfónico o ácido toluol-sulfónico. El grupo Y es un grupo carboxílico o acético libre o funcionalmente transformado, especialmente un resto transformable en tal, como existe en un resto alílico, metálico o propargílico.

80. La sustitución en la posición 2, puede efectuarse también en etapas, por ejemplo transformando la materia inicial, arriba mencionada, primeramente en el correspondiente éster del ácido β -cetónico, introduciendo en éste el resto de ácido acético o acetónico o especialmente el resto alílico, metálico o propargílico, y a continuación, y después de la hidrólisis y decarboxilación, introduciendo en la cetona mono-sustituida, así obtenida, el segundo sustituyentes en la posición 2. Otra posibilidad de la sustitución en etapas consiste en transformar la cetona inicial en la correspondiente enamina y a continuación sustituir ésta, con o sin ayuda de agentes condensadores. El producto de monosustitución así obtenido se puede seguir substituyendo como arriba indicado.

90. La sustitución en la posición 2 se efectúa bajo las condiciones corrientes para la sustitución de cetonas o compuestos β -dicarbonílicos, es decir, en pre-

95.

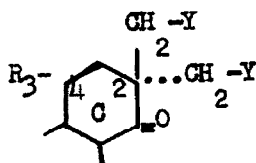
100.



sencia de agentes de condensación alcalinos, tales como alcoholatos alcalimetalicos, amida alcalimetalicas o hidridos alcalimetalicos o tambien en presencia de bases de amonio cuaternarias, como triton B.

105.

En los compuestos obtenidos, con la siguiente fórmula parcial del anillo C



110.

se transforman a continuación en restos ácido acéticos o acetofílicos los sustituyentes $-\text{CH}_2-\text{Y}-$ en la posición 2 que, en caso dado, están representados por un resto alílico, metálico o propargílico. En el resto alílico y metálico, esto se efectúa por la separación oxidativa de la doble unión, por ejemplo, por hidroxilación directa con tetraóxido de osmio o por epoxilación e on

115.

per-ácidos e hidrolisis y ulterior separación de glicol con tetraacetato de plomo o per-ácido de yodo, por ozonización y separación de las onocidas o por oxidación

120.

con permanganato de potasa. De esta manera, se consiguen compuestos en los que Y es un grupo carboxílico, formílico o acetílico. Un resto propargílico en la posición 2 se puede transformar por hidrogenación en un resto acetofílico, especialmente en presencia de ácido fórmico.

125.

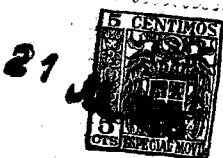
La etapa del procedimiento que se efectúa a continuación consiste en la reacción del sustituyente β -constante en la posición 2 con el grupo hidroxílico libre, o funcionalmente transformado, en la posición 4.

130.

De los compuestos con un resto ácido acético libre o



- esterificado β -constante se obtienen δ -lactonas lactonizando o reesterificando con el sustituyente R_3 . Por otra parte la función carbonílica de un resto acetonílico o acetaldehído β -constante en la posición 2 reacciona con R_3 formando un hemiacetal o hemiacetal. La lactonización, reesterificación, hemiacetalización y hemiacetalización se efectúan bajo las condiciones usuales para esta clase de reacción, muy amenudo ya espontáneamente por calentamiento o por ligera catalisis de ácido.
- 135.
140. La condensación del resto acetonílico α -constante en la posición 2 con el grupo 1-cetónico, bajo formación de un 5º anillo, se efectúa en presencia de catalizadores o agentes de condensación en un disolvente adecuado, por ejemplo, en presencia de agentes de condensación fuertemente alcalinos, tales como hidróxidos, alcoholatos, amidas o hidrídos de alcalimetales, como hidróxido de potasa, etilato de sodio, amida de sodio o hidrido de sodio, o en presencia de catalizadores como acetato de piperidina o benzoato de piperidina en un agente disolvente inerte, como por ejemplo, dioxano.
- 145.
150. La transformación de un resto ácido acético α -constante en la posición 2 en un resto acetonílico, que hubiera que efectuar eventualmente antes de la condensación, se puede hacer en la forma ya conocida. Así, pues, se consigue esta transformación por conversión del correspondiente ácido-cloruro con un compuesto metal-metalico, como por ejemplo, yoduro metilo magnésico o cadmio dimetilico, o con diazometano a través de la diazocetona, además también con ester malónico y ulterior hidrolisis y descarboxilación.
- 155.
160. También es posible transformar un resto acetaldehído



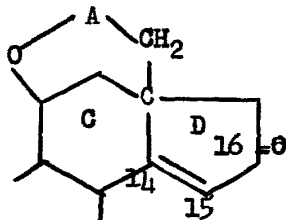
165.

α -constante en la posición 2 en un resto acetónico, especialmente reaccionando con un compuesto metal-metílico y ulterior oxidación del carbinol obtenido o por oxidación a resto de ácido acético y ulterior síntesis como arriba descrito. De las reacciones de transformación se protege un grupo oxo libre existente en el anillo A. Esto se efectúa ventajosamente por transformación en acetales o éter enólico, por ejemplo, con ayuda de glicol etilénico o éster o-ácido fórmico en presencia de catalizadores ácidos.

170.

Durante la condensación del resto acetónico α -constante en la posición 2 con el grupo cetónico en la posición 1 se obtienen mayormente, en forma directa, los productos de separación de agua de la siguiente fórmula parcial:

175.



180.

donde A significa el resto de una lactona, hemiacetal o hemiacetal. Pero también, es posible, que durante la condensación, bajo condiciones más suaves, se forme el correspondiente compuesto 14-oxi. La separación de este grupo oxo se efectúa por separación de agua o con ayuda de agentes de halogenización a través de los correspondientes halogenuros y separación reductiva del átomo de halógeno. La hidrogenación de la unión doble en el anillo D se puede efectuar en ésta o en otra etapa ulterior por vía química o bioquímica. Para la reducción química se

185.

190.

223081



195. pueden utilizar tanto hidrógeno catalíticamente estimulado o naciente. Si aún existe el grupo oxo en la posición 16, entonces se puede hidrogenar la unión doble en una solución alcohólica ligeramente catalítica, por ejemplo, con un catalizador de paladio. En este caso, se puede efectuar la reducción también con ayuda de metales alcalinos, especialmente litio, en amoníaco líquido.

200. La introducción del resto oxiacetílico en la posición 17 se puede efectuar a través de un compuesto 17-carboxilo, es decir, un ácido etiánico o compuesto 17-acetilo, es decir, un 20-oxo-pregnano. Los derivados del ácido etiánico se obtienen por condensación de la 16-cetona con ésteres ácido carbónicos, tales como carbonato dietílico o dimetílico, o con ésteres oxales

205. y ulterior descarbonilización. Los 20-oxo-pregnanos se forman durante la reacción de la 16-cetona con los derivados del ácido acético. Para transformar los ácidos etiánicos y 20-oxo-pregnano en compuestos con un resto oxiacetílico en la posición 17 se utilizan los métodos

210. conocidos, por ejemplo, la síntesis de diazoacetona en ácidos etiánicos y el método de tetraacetato de plomo en 20-oxo-pregnanos. Estos últimos se pueden transformar además, evitando condiciones de reacción ácidas, en los derivados 21-oxi, condensándolos con éster oxálico,

215. reaccionando una sal alcalina del producto de condensación con yodo y a continuación separando el ácido con alcoholato o hidróxido de metal alcalino e intercambiando el átomo de halógeno contra un resto aciloxílico o un grupo hidroxílico. Otro procedimiento consiste en trans-

220. formar los 20-oxo-pregnanos a través de sus derivados

223 081²¹



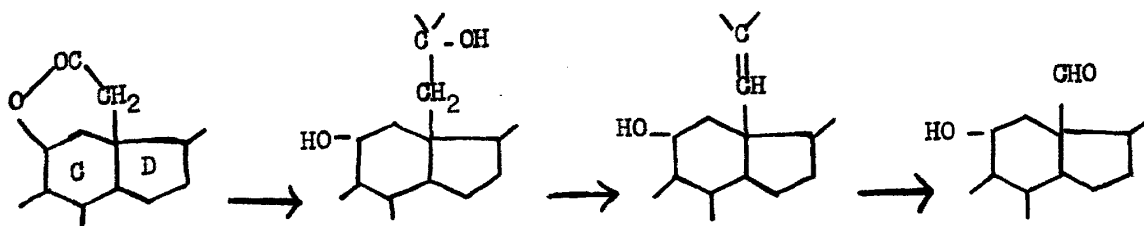
20, 21-enólicos, por tratamiento con succinimida de bromo o yodo e intercambiando el átomo 21-halógeno como arriba descrito.

225. La eliminación del grupo 16-oxo se puede efectuar en cualquier etapa del proceso. Ventajosamente se elimina este grupo oxo directamente después de la introducción del sustituyente en la posición 17, pudiéndose utilizar diferentes métodos conocidos, tales como reducción, según Wolff-Kishner y sus variantes, la reducción Clemmensen, ante todo la vía a través de éster enol ácido sulfónico, por ejemplo, enol-éster metano ácido sulfónico y enol-p-éster toluol ácido sulfónico. La separación reductiva del éster enol-ácido sulfónico se consigue fácilmente en presencia de un catalizador Raney-niquel o palladio.
- 230.
- 235.

- Asimismo en cualquier etapa del procedimiento se puede transformar el sustituyente en la posición 13 β en un grupo formílico. Para ello se pueden utilizar varios procedimientos. Las lactonas, que se han obtenido, de acuerdo con los datos más arriba mencionados por la lactonización del éster 13 β -ácido acético con el grupo hidroxílico en la posición 11, se pueden separar, por ejemplo, por los efectos de compuestos metal-orgánicos, por ejemplo, compuestos Grignard, especialmente halogenuros de arilmagnesio, durante lo cual se transforma el resto de ácido acético en un resto oxietílico sustituido. De éste se puede eliminar el grupo hidroxílico formando una doble unión de acuerdo con los métodos usuales para esta clase de reacción. Con especial facilidad se efectúa la separación del agua cuando el sustituyente en la posi-
- 240.
- 245.
- 250.



255. eión 13β es un resto diarilo-oxietílico. La doble unión así formada se sigue separando oxidativamente siguiendo los métodos más arriba descritos para la oxidación de la doble unión de los restos alílicos y metalílicos y se obtienen los compuestos 13β -formílicos. Este proceso de transformación está representado en el siguiente esquema de fórmulas parciales:

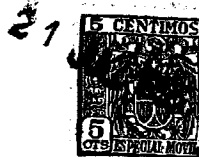


265. Con los correspondientes hemiacetales y hemiacetales se procede de manera, que primero se deshidrata y a continuación se separa oxidativamente, como arriba indicado, la unión doble que se ha formado. Los hemiacetales se pueden además oxidar a lactonas y que a continuación se transforma como más arriba se ha descrito.

270. Si se ha de formar un grupo oxo en el anillo A, entonces por ejemplo, se puede transformar un grupo oxi esterificado, por saponización con ayuda de bicarbonatos, carbonatos o hidróxidos de alcalimetal y ulterior oxidación, o un grupo oxo etalizado por separación con ácidos acuosos, en un grupo oxo libre. En caso deseado se puede introducir una unión doble por halogenización y separación de halógeno-hidrógeno en forma ya conocida.

275. Los grupos oxi u oxo protegidos se liberan al final, si no lo han sido ya durante el transcurso de las otras reacciones. Así, pues, se pueden separar, por

280.



ejemplo, los cetales y acetales, tanto los de cadena abierta como los cíclicos, por ejemplo, cetales etilénicos, por tratamiento con ácidos minerales o ácidos sulfónicos a temperatura de ambiente, ventajosamente en presencia de una cetona, como acetona o ácido piro-racémico, o también por ligero calentamiento con ácido acético diluído. Bajo las mismas condiciones ácidas se separan también el éter enólico o el éter tetrahidropirranílico. Los éter bencílicos se separan, además, fácilmente con hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo, palladio sobre sustancias portadoras, tales como carbón animal o carbonatos alcali-terrosos.

285.

290.

295.

El procedimiento, cuya patente se solicita abarca también aquellas formas de ejecución en las cuales las diferentes etapas del procedimiento cambien el orden y/o solamente se efectúen una parte de las mismas, o aquellas en que partiendo del producto intermedio que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento, se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan.

300.

De acuerdo con el presente procedimiento se obtienen racematos o compuestos ópticos activos. Los racematos se pueden separar en los antípodas en cualquier etapa del procedimiento por métodos, en sí ya conocidos.

305.

310.

Los compuestos que se obtienen, según el presente procedimiento son derivados saturados o sin saturar del 3,18,20-pregnano-trioxigenado y productos intermedios para su obtención. Bajo compuestos oxigenados y sus derivados funcionales se entienden aquellos que contienen grupos exi y/u oxo libres o funcionalmente transformados, como por ejemplo, éster, éter, tioéster, tioéter, tiolester,



y tionéster, acetales, mercaptales, cetales, derivados enólicos, como enoléster o enaminas, hidrazonas, semi-carbazonas y similares.

315. Los productos de este procedimiento pueden utilizarse como medicamentos o como productos intermedios para la fabricación de los mismos.

La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

320. EJEMPLO 1 -

- A 12 g de $4b\beta$ -metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4,4a α 4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1-on-4 β -ol, suspendidos en 150 cm³ de dioxano absoluto, se añaden, agitando y bajo exclusión de humedad, a una solución de 2,06 g de potasio en 45 cm³ de butanol terciario y a continuación se dejan fluir 22,5 cm³ de yoduro alílico recientemente destilado. Después de poco tiempo se origina un fuerte calentamiento y la separación de yoduro de potasio. Después de una hora se vuelve a añadir una solución de 2,06 g de potasio en 45 cm³ de butanol terciario y dejan fluir nuevamente 22,5 cm³ de yoduro alílico recientemente destilado. A continuación se deja reposar la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura de ambiente, se diluye con 500 cm³ de benzol y se absorbe a través del Supercel. El filtrado claro, de color amarillo claro se vaporiza hasta secar en vacío. Se obtienen entonces 15,5 g. de 2,2-dialilo- $4b\beta$ -metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1-on-4 β -ol bruto, que después de añadir éter-petrol eter cristaliza totalmente. El compuesto puro funde, re-
- 325.
- 330.
- 335.
- 340.

27
223 081



cristalizado de éter-petroleter, a 98,5-99,5°.

345. 9,60 g de 2,2-dialilo-4b β -metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1-on-4 β -ol bruto se disuelven en 500 cm³ de acetona, se mezclan con 25 cm³ de ácido clorhídrico concentrado y se hierve al reflujo durante 20 minutos a una temperatura del baño de 80°. A continuación se añaden 25 g de acetato de sodio y 250 cm³ de agua y se destila la acetona en vacío con una temperatura del baño de 60°.

350. Se separa un aceite amarillo parcialmente cristalizado. Se disuelve la sustancia separada añadiendo 1000 cm³ de cloruro metilénico y la solución orgánica se lava con agua, sosa cáustica 2-n y agua, se seca con sulfato de sosa y se vaporiza. Se obtienen 8,42 g de 2,2-dialilo-4b β -metilo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ol cristalizado, que después de recristalizar de metanol o cloruro metilénico-éter funde a 152-153°.

360. Por acetilación de 3,0 g de este compuesto con 25 cm³ de anhídrido de ácido acético en 25 cm³ de piridina a 80° durante 12 horas se obtiene el 2,2-dialilo-4b-acetoxi-4b β -metilo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion en forma de un aceite ligeramente amarillo que se disuelve fácilmente en éter y metanol.

365. En lugar del 4 β -ols libre utilizado como materia inicial se puede reaccionar el 4 β -acetoxi-4b β -metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1-ol del punto de fusión 105-107°, que se obtiene por la acetilación del primer compuesto

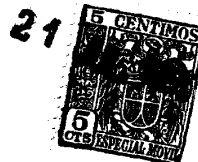
370.



375. con piridina y anhídrido de acetano a temperatura de ambiente durante 48 horas en rendimiento cuantitativo, como arriba descrito con yoduro alílico. Después de la separación del cetal se obtiene directamente el arriba mencionado 2,2-dialilo-4 β -acetoxi-4b β -metilo-1,2,3,4,4 α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion.

EJEMPLO 2 -

380. 5,9 g. de 2,2-dialilo-4b β -metilo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ol se disuelven en 550 cm³ de éster acético y se refrigera a +30°. Entonces se deja fluir una corriente de oxígeno seco ozonífero a través de la solución, hasta que se hayan consumido aproximadamente 2,2 mol. de ozon. Se mezcla entonces la solución, en el frío, con 30 cm³ de ácido acético glacial y agitando se añaden en porciones 50 g. de polvo de cinc. Se aspira la solución fría, después de una hora, a través del Supercel y se lava con solución de hidrógeno-carbonato de sodio saturada y agua. La solución de éster acético se seca entonces con sulfato de magnesio y se vaporiza. El dialdehído bruto obtenido se disuelve en una mezcla de 80 cm³ de benzol y 30 cm³ de ácido acético glacial. A una temperatura de 0 - 5° se añade, agitando, gota a gota y en el espacio de 30 minutos una solución de 4,0 g. de dicromato de sodio en 50 cm³ de ácido acético glacial y se sigue agitando durante otros 30 minutos a temperatura de ambiente. Entonces se diluye con 220 cm³ de benzol y 100 cm³ de agua y se agita. La solución benzólica separada se vuelve a lavar con 100 cm³ de agua y entonces se extrae con sosa cáustica 1-n. De la solución benzólica se obtiene, después de
- 385.
- 390.
- 395.
- 400.



223081

secado y vaporizado, un producto neutral aceitoso, que parcialmente se compone de compuesto dialílico invariado. Los extractos alcalinos se ponen, enfriando, ácidos al congo con ácido sulúrico 5-n y se extrae con clorofomo.

405. Los extractos clorofórmicos se reúnen, se secan y se vaporizan en vacío. Del aceite obtenido se destila el ácido acético en alto vacío a una temperatura del baño de 80°. El residuo, que se compone de la monolactona bruta del 2,2,-di-carboxi-metilo-4b β -metilo-1,2,3,4, 4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -1,7-dion-4 β -ols se ^{limpia} por cromatografía en silicato de magnesio.
- 410.

EJEMPLO 3 -

- 3,2 g. de la monolactona del 2,2-di-carboxi-metilo-4b β -metilo-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,9,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1,7-dion-4 β -ols se disuelven en 150 cm³ de dicloruro etilénico, se mezcla con 4,0 cm³ de glicol etilénico y 60 mg de p-toluol-ácido sulfónico y durante 8 horas se calienta tan fuertemente, que despacio se destilan aproximadamente unos 200 cm³ de disolvente, manteniéndose constante el volumen de la solución de reacción añadiendo despacio y constantemente dicloruro etilénico seco. Entonces se deja enfriar, se lava con una solución de 200 mg. de acetato de sodio en 30 cm³ de agua, después dos veces con agua, se seca y se vaporiza la solución de dicloruro etilénico en vacío. Del residuo se obtiene la lactona del 2,2-di-carboxi-metilo-4b β -metilo-7-etileno-di-oxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1-on-4 β -ols.
- 415.
- 420.
- 425.

- 1,6 g. de la monolactona arriba mencionada, se disuelven en 30 cm³ de benzol absoluto, se mezcla con
- 430.

21
223 081



435. 0,4 cm³ de cloruro oxalílico y se deja reposar durante 45 minutos a 25°. Entonces se vaporiza en vacío a 30° de temperatura del baño y el residuo se libera de las fracciones volátiles recibiéndole varias veces en benzol y vaporizando en vacío. El cloruro ácido bruto obtenido se disuelve en 25 cm³ de benzol absoluto. Al mismo tiempo se prepara una solución de cadmio dimetilico como sigue: 0,65 g. de virutas de magnesio se cubren con 50 cm³ de éter absoluto y se reacciona con 4,5 g. de yoduro metílico. Después de terminada la reacción se enfría la mezcla en hielo y se añaden 2,5 g. de cloruro de cadmio exento de agua y se agita durante una hora bajo exclusión de humedad a 15-20°. Entonces se diluye con 25,0 cm³ de benzol absoluto y en el plazo de 10 minutos se añade gota a gota y agitando, la solución del cloruro ácido bruto. Después de 1 hora se calienta a aproximadamente 40° y a esta temperatura se sigue agitando durante otras 3 horas. Entonces se añaden 50 cm³ de solución de cloruro amónico 0,5-n, fría como el hielo, y se agita bien esta mezcla. Se filtra de las sales no disueltas, se lava con una mezcla de éter-benzol 1:1 y la capa orgánica se vuelve a lavar otra vez con agua, se seca con sulfato de magnesio y se vaporiza hasta secar. El residuo se compone de la lactona bruta del 2 α -acetoni-2 β -carboximetilo-4b β -metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4,4a α ,4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1-on-4 β -ols.
- 440.
- 445.
- 450.
- 455.

EJEMPLO 4 -

460. 0,9 g. de la lactona del 2 α -acetoni-2 β -carboximetilo-4b β -metilo-7-etileno-dioxi-1,2,3,4a α 4b,5,6,7,8,10,10a β -dodecahidrofenantreno-1-on-4 β -ols se

21
223081



465. disuelven en 30 cm³ de dioxan, se mezcla con una solución de 2,0 g. de hidróxido de potasio en 60 cm³ de agua y bajo nitrógeno se calienta durante 3 horas a 85°. Se deja entonces enfriar y añadiendo ácido sulfúrico 2-n se reduce a un valor pH de aproximadamente 8, se vaporiza en vacío a aproximadamente 20 cm³, se acidifica con ácido sulfúrico 2-n a un valor pH 4 y se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos de cloroformo se lavan con agua, se reúnen, se secan y vaporizan en vacío. Por cromatografía en óxido de aluminio se obtiene la lactona pura del dl- $\Delta^{5,14}$ -3-etilendioxi-11 β -hidroxi-16-ceto-18-carboxi-androestadios, que en el ultravioleta tiene un fuerte máximo de absorción en 237 m μ .
470. EJEMPLO 5 -
475. 1,05 g. de la lactona del dl- $\Delta^{5,14}$ -3-etilendioxi-11 β -hidroxi-16-ceto-18-carboxi-androestadios se disuelven en una mezcla de 15 cm³ de dioxano y 15 cm³ de éter y mezclando fuertemente en un vibrador se deja gotear en una solución de 300 mg. de alambre de litio en 450 cm³ de amoníaco líquido. Después de terminar esta adición se sigue mezclando fuertemente durante 90 minutos, déjase gotear lentamente una solución de 20 cm³ de éter absoluto y 10 cm³ de éster acético y se agita hasta que se descolore totalmente. Entonces se hace pasar nitrógeno y se expulsa el amoníaco lentamente calentando ligeramente, sustituyéndose el éter que se vaporiza con otros 150 cm³ de éter absoluto. Se añaden ahora 75 cm³ de agua, se agita bien, se separa y la solución etérea se extrae dos veces con sosa cáustica 2-n. A los extractos alcalinos reunidos
- 480.
- 485.
- 490.

21
223081



- se añaden 10 g de fosfato monosódico y enfriando se pone el valor pH a aproximadamente 3 añadiendo cuidadosamente ácido clorhídrico l-n. Entonces se extrae inmediatamente con cloruro metilénico, se lava una vez con agua, se seca la solución de cloruro metilénico y se vaporiza. El residuo se cromatografía en óxido de aluminio por el método de paso. De las fracciones cristalizadas se obtiene la lactona pura del dl- Δ^5 -3-etileno-dioxi-11 β -hidroxi-16-ceto-18-carboxi-andostreno.
- 495.
500. Este mismo compuesto se obtiene por la reducción catalítica de la lactona del dl- $\Delta^{5,14}$ -3-etileno, dioxi-11 β -hidroxi-16-ceto-18-carboxi-androestadios con carbón palladio en metanol añadiendo una pequeña cantidad de hidróxido de potasa.
505. EJEMPLO 6 -
350 mg. de la lactona del dl- Δ^5 -3-etileno-dioxi-11 β -hidroxi-16-ceto-18-carboxi-andostreno se disuelven en 30 cm³ de benzol, se mezcla con 200 mg. de hidruído de sodio y 5 cm³ de carbonato dietílico y se agita durante 5 horas a 50° bajo exclusión de humedad. La solución de color marrón rojizo oscuro se mezcla cuidadosamente con una mezcla de 10 cm³ de éter y 5 cm³ de etanol absoluto, se agita durante 1 hora y se vierte en una mezcla de 20 g. de hielo y 20 cm³ de ácido clorhídrico l-n. Después de agitar bien se separa la capa orgánica, se pone la capa acuosa a un valor pH de aproximadamente 4 y se extrae nuevamente con una mezcla de éter-benzol 1:1. Los extractos de éter-benzol reunidos se lavan con agua, se secan y se vaporizan. Del residuo se obtiene la lactona del Δ^5 -3-etilenodioxi-11 β -hidroxi-
- 510.
- 515.
- 520.

27
223081



16-ceto-18-carboxi-ácido etienico-éster etílico.

525. 807 mg. de este éster lactona se disuelven en 15 cm³ de piridina y se mezclan con una solución de 500 mg de cloruro ácido p-toluolsulfónico en 5 cm³ de piridina y se deja reposar durante 24 horas a temperatura de ambiente bajo exclusión de humedad. Entonces se diluye con 70 cm³ de éter y se lava con agua, ácido sulfúrico 0,5-n frío como el hielo, solución de bicarbonato de sosa 1-n y agua, se seca y se vaporiza la solución benzol-éter en vacío. El residuo, que en su parte principal se compone de enoltosilato bruto se disuelve en una mezcla de 25 cm³ de benzol y 25 cm³ de alcohol y se cuece al reflujo durante 90 minutos en un catalizador Raney-niquel desactivado por calentamiento con acetona. La solución se filtra después de enfriar, se le añaden 100 mg. de catalizador de palladio-carbón animal y para la hidrogenización de la doble unión 16,17 se agita bajo atmósfera de hidrógeno hasta que no se observe más recepción de gas. Entonces se filtra nuevamente y el filtrado se vaporiza en vacío hasta secar. Por cromatografía en óxido de aluminio se obtiene la lactona del dl- Δ^5 -3-etilenodioxi-11 β -hidroxi-18-carboxi-ácido etienico-éster etílico.
530. 100 mg de esta lactona se disuelven en 10 cm³ de acetona y después de añadir 0,25 cm³ de ácido clorhídrico concentrado se cuece durante 20 minutos con una temperatura del baño de 80°. A continuación se añade una solución de 250 mg. de acetato de sodio cristalizado en 5 cm³ de agua y se vaporiza la acetona en vacío a una temperatura del baño de aproximadamente 40°. La substancia que se separa se recibe en cloruro metilénico y la solución
- 535.
- 540.
- 545.
- 550.



se lava con solución de bicarbonato de sosa y agua, se seca y se vaporiza. Se obtiene un residuo cristalizado de la lactona del dl- Δ^4 -3-ceto-11 β -hidroxi-18-carboxi-ácido etienico-éster etílico, que en el aspecto ultravioleta presente con 242 m μ un fuerte máximo de absorción.

555.

EJEMPLO 7 -

- 345 mg. de lactona del dl- Δ^4 -3-ceto-11 β -hidroxi-18-carboxi-ácido etienico-éster etílico se mezclan con 5,0 cm³ de potasa cáustica metanólica al 10%, se funde bajo nitrógeno y se calienta durante 6 horas a 65°. Después de enfriar se diluye con 5,0 cm³ de agua, se separa el metanol en vacío y la fase acuosa se extrae con cloroformo-éter. El extracto contiene solamente huellas de materias neutrales. La solución acuosa se acidifica a 0° con ácido clorhídrico concentrado y se agita varias veces con cloroformo. Los extractos lavados con agua y secados sobre sulfato de sodio se vaporizan en vacío. Del residuo se obtiene la 18a, 11 lactona del dl- Δ^4 -3-ceto-11 β -hidroxi-18-carboxi-ácido etiénico.
- 560.
- 565.
570. Una mezcla de 400 mg. de esta lactona ácida y 15 cm³ de benzol se mezclan a 5° con 1,8 cm³ de cloruro oxalílico recién destilado en 10 cm³ de benzol absoluto y bajo exclusión de agua y agitando repetidas veces se deja reposar durante 45 minutos a 20°. Entonces se vaporiza en vacío a 20°, el residuo se disuelve en 10 cm³ de benzol absoluto y a 0° se introduce en una solución diazometánica etérica, preparada de 5 g. de urea nitrosometílica, dejándose reposar durante una hora a 20°. Vaporizando en vacío se obtienen 453 mg. de diazoacetona, que se calienta en 5 cm³ de ácido acético glacial
- 575.
- 580.



223081

585. durante media hora a 100-105°. Entonces se vaporiza en vacío hasta secar, se libera del ácido acético glacial recibiendo el residuo en benzol y volviendo a vaporizar en vacío y se cromatografía el producto bruto en óxido de aluminio. Se obtienen de las fracciones cristalizadas la 18a,11-lactona del dl- Δ^4 -3,20-diceto-11 β -hidroxi-18-carboxi-21-acetoxi-pregnano (dl-18-carboxi-corticosterona-acetato-lactona) en forma de cristales bien desarrollados.

590. Una solución de 1,5 g. de dl-18-carboxi-corticosterona-acetato-lactona en 50 cm³ de toluol y 3 cm³ de glicol etilénico se hierven, después de añadir 30 mg. de ácido p-toluolsulfónico, durante 18 horas, al reflujo, y utilizando un separados de agua. Después de enfriar se añaden 500 mg. de hidróxido de potasio en 10 cm³ de

595. metanol, se diluye con 100 cm³ de benzol y se lava varias veces con agua. La solución toluol-benzol se seca y vaporiza en vacío. Del residuo se obtiene por cristalización directa el 3,20-bietileno-cetal del dl-18-carboxi-corticosterona-acetato-lactona.

600. A 25 cm³ de solución etérica 1,5 molar de bromuro de magnesio fenílico se añaden lentamente gota a gota agitando, a -15 hasta -10° una solución de 1,95 g. de 3,20 cetal bietilénico del dl-18carboxi-corticosterona-acetato-lactona en 80 cm³ de una mezcla de benzol-éter

605. 1:1 y se sigue agitando a continuación durante otras 6 horas a 0°. Se deja reposar durante una noche, se vierte sobre una solución de cloruro amónico frío como el hielo y se agita bien. La solución benzol-éter separada se lava con agua. A continuación se disuelve el carbinol difenílico bruto en 10 cm³ de ácido acético glacial, se hierve

610.



615. durante 3 horas al reflujo y después se vaporiza al vacío hasta secar. Después de acetilar el producto bruto con anhídrido de ácido acético en piridina se cromatografía el producto de reacción en óxido de aluminio. Como fracción principal se obtiene el dl-18-difenilo-metileno-corticosterona-acetato en forma de cristales incoloros.

620. 500 mg. de este compuesto se disuelven en 50 cm³ de una mezcla compuesta de partes iguales de metanol y éster acético y a -50° se trata con una corriente de oxígeno ozonificada hasta que se hayan consumido aproximadamente 1,3 mol. de ozón. Entonces se añaden en frío 5 cm³ de ácido acético glacial y 5 g. de polvo de cinc y se sigue agitando durante una hora dejando que la temperatura ascienda hasta +5°.

625. A continuación se aspira del cinc sin disolver por el Supercel, se lava con 150 cm³ de éster acético y el filtrado varias veces con agua, solución de bicarbonato diluída y agua, se seca y se vaporiza en vacío a 20°. Por cromatografía del residuo en óxido de aluminio neutral se obtiene el dl-18-oxo-corticosterona-acetato que en el espectro infrarrojo tiene bandas características en 2,78μ (grupo hidróxi libre) y en 5,73μ, 5,82μ, 5,97μ, 6,16μ, (zona de doble unión).

635. 50 mg. de dl-18-oxo-corticosterona-acetato se mezclan con 8,0 cm³ de metanol añadiéndose después agitando y en corriente de nitrógeno una solución de 60 mg. de bicarbonato de potasio en 2,1 cm³ de agua. La solución de reacción se deja reposar, cerrada, durante 48 horas a 20°. De las huellas de una precipitación se filtra y se

640.

21
223081



estrecha todo lo posible en vacío. Después de agitar el residuo acuoso con cloroformo (1:3) se lava la solución orgánica con agua, se seca y vaporiza. La d,1-18-oxo-corticosterona así obtenida se disuelve en acetona-éter para su ulterior limpieza.

645.

- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que los procedimientos anteriormente

650.

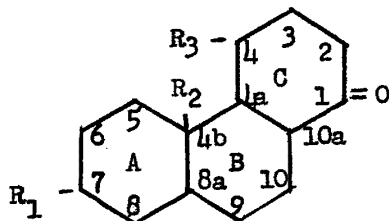
indicados, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que dicho invento se refiere a una Patente presentada en Suiza con fecha 30 de Julio de 1954, N° 8.641, acogiéndose por lo tanto, a los

655.

beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE ESTEROIDES"; caracterizándose por lo siguiente:

660.

1º - Procedimiento para la síntesis de esteroides, caracterizado, porque los compuestos de la fórmula:



665.

donde R₁ representa un grupo oxi o un grupo oxo libre o funcionalmente transformado, R₂ un grupo oxi libre o

670.

223081

21



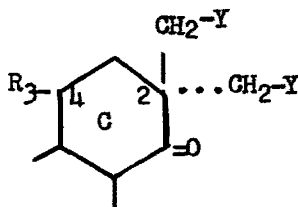
funcionalmente transformado y R₂ un átomo de hidrógeno o un grupo metílico, o los correspondientes compuestos insaturados en el núcleo, en la posición 2 se disustituyen con un compuesto de la fórmula

65.



donde X significa un grupo oxi esterificado capaz de reaccionar y Y un grupo carboxílico o acético libre y funcionalmente transformado o un resto transformable en tal, en los compuestos obtenidos, que tienen la siguiente fórmula parcial del anillo C.

680.



685.

se transforman en restos de ácido acético o acetónico los sustituyentes en la posición 2, que, en caso dado representan restos alílicos, metálicos o prepargílicos, se hace reaccionar el sustituyente β-constante en la posición 2 con el grupo oxi, en la posición 4, libre o

690.

funcionalmente transformado, se condensa el sustituyente α-constante en la posición 2, en caso necesario, después de su transformación en un resto acetónico, con el grupo cetónico en la posición 1 formando un 5º anillo, en este anillo D, nuevamente formado, se introduce un resto oxi-

695.

acetílico en la posición 17, en cualquier etapa de reacción y en cualquier orden se eliminan la doble unión en la posición 14,15 y el grupo cetónico en la posición 16, se transforma el sustituyente en la posición 13β en un grupo formílico y finalmente se forma en el anillo A, en

700.

caso dado, un grupo oxo y/o se introduce una doble unión.

21 JUL

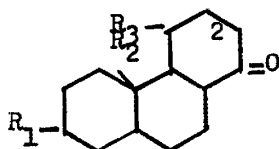


2º - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1, caracterizado porque en cualquier etapa de reacción se pueden proteger los grupos oxí u oxo ya existentes y/o liberar los grupos oxí u oxo funcionalmente transformados y/o introducir en la posición 17 un grupo oxí libre o funcionalmente transformado.

705.

3º - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque los compuestos de la fórmula:

710.

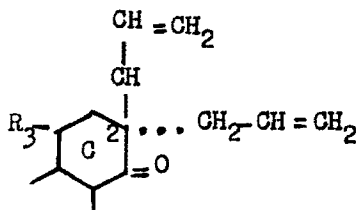


saturados o sin saturar en el núcleo, se disustituyen en la posición 2 por un halogenuro alílico.

715.

4º - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque en los compuestos con la siguiente fórmula parcial del anillo C

720.



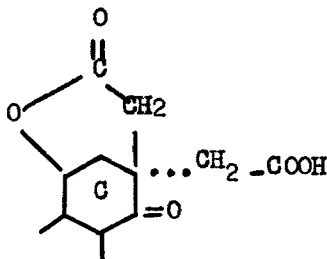
725.

los restos alílicos en la posición 2 se transforman por ozonificación, en resto de ácido acético y los productos de oxidación se lactonizan para formar compuestos con la siguiente fórmula parcial del anillo C

223 081²¹



730.



735.

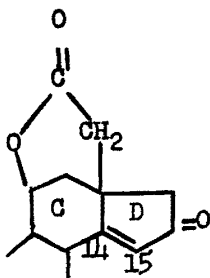
740.

5º - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicación 1-4, caracterizado porque un resto de ácido acético α -constante en la posición 2 se transforma en el correspondiente cloruro ácido por tratamiento con cloruro oxalílico y éste se pone en reacción con un compuesto metalmetilico.

745.

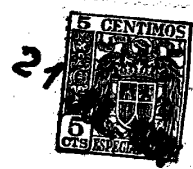
6º - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque el resto acetónico α -constante en la posición 2 se condensa en presencia de hidróxido de potasio con el grupo oxo en la posición 1, formándose un compuesto con la siguiente fórmula parcial del anillo C y D:

750.



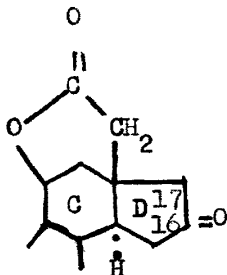
755.

y en los compuestos obtenidos se reduce la doble unión en la posición 14,15 con ayuda de litio en amoníaco líquido.



760. 7º - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque para la introducción del resto oxiacetílico en la posición 17, se trata un compuesto de la siguiente fórmula parcial en los anillos C y D

765.



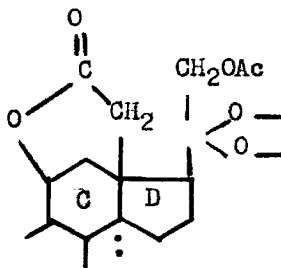
770. con carbonato dietílico en presencia de hidruro de sodio, se transforma el éster ~~ácido~~ cetónico obtenido en el éster enólico ácido p-toluol-sulfónico y el sustituyente así transformado, se elimina en la posición 16 por reducción mediante Raney-Nickel y después de saponificar el grupo carboxílico en la posición 17 se transforma en resto oxiacetílico mediante la síntesis diazocetónica.

775.

8º - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1 - 7, caracterizado porque se trata un compuesto de la siguiente fórmula parcial en los anillos C y D :

780.

785.



con bromuro de magnesio fenílico y después de deshidratizar

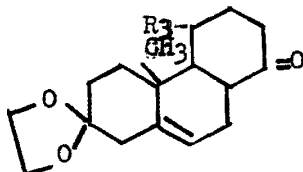
223081



790. se separa por ozonificación la unión doble que se ha formado en el sustituyente en la posición 13 β .

9^o - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se utilizan compuestos de la fórmula:

795.



como materias iniciales.

800. 10^o - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicación 1-9, caracterizado porque los reematos obtenidos se separan en antípodas en cualquier etapa del proceso.

805. 11^o - Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque solamente se efectúa una parte de los procesos de este procedimiento y éstos, en caso dado, en cualquier otro orden, o partiendo desde cualquier producto, obtenido en cualquier etapa del procedimiento, se siguen efectuando las demás etapas restantes del mismo.

810. 12^o - Procedimiento para la síntesis de esteroides; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria, que consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

21 JUL 1955
Madrid,
CIBA SOCIÉTÉ ANONYME,
J. GÓMEZ REBO Y MODET
P.F.