

24 JUL 1959

24 JUL 59



251038

P.- 18.050

nº 360 n

251038

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

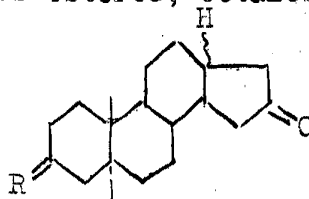
por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANÇAIS DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE, entidad francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 16-CETO-18-NOR-ESTEROIDES"

El objeto del presente invento es un procedimiento de preparación de 16-ceto-18-nor-esteroides, más especialmente de 16-ceto-18-nor-13 $\beta$ -androstano-3 sustituidos en 3, de fórmula general IX, y de sus derivados como los ésteres, cetales o semicarbazonas.

5



IX

10

en la cual R =  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{matrix}$  ó bien = O.

251038

24



Estos compuestos pueden presentar propiedades farmacodinámicas interesantes o servir como intermedios para llegar a otros derivados fisiológicamente activos mediante la aplicación de las reacciones usuales en la serie de los esteroides.

5

De acuerdo con el invento, se llega a estos derivados no descritos hasta ahora partiendo de la  $3\beta$ -hidroxi-18-nor-D-homo-13 $\xi$ -androstano-17-ona, I, descrito en la bibliografía y transformando este compuesto bien en ácido 3-ceto-16,17-seco-18-nor-D-homo-13 $\xi$ -androstano-16,17-dioico VII por la serie de operaciones descritas más adelante, para llegar a compuestos de fórmula IXa, después de transformación en diéster VIII ( $R'$  = alcoholo inferior) y ciclación por un alcoholato terciario de potasio o de sodio, o bien transformando el compuesto I en análogo hidroxilado de VII, el ácido  $3\beta$ -hidroxi-16,17-seco-18-nor-D-homo-13 $\xi$ -androstano-16,17-dioico, VI, el cual, después de esterificación y ciclación efectuadas en las mismas condiciones que para VII conduce a los derivados de fórmula IXb. Como es natural, y sin salirse para ello de los límites del invento, se puede transformar VI en VII por oxidación lo mismo que los ésteres correspondientes, o reducir VII a VI, lo mismo que los compuestos finales IX pueden transformarse si están hidroxilados en 3, en las correspondientes cetonas por oxidación.

10

15

20

25

De acuerdo con el invento y según el esquema que figura al final de esta descripción, se transforma en primer lugar la  $3\beta$ -hidroxi-18-nor-D-homo-13 $\xi$ -androstano-17-ona, I, por acilación según los procedimientos usuales en la química de los esteroides, por la acción de un anhídrido

30

251038



o cloruro de ácido en presencia de una base terciaria,  
en  $3\beta$ -aciloxi-18-nor-D-homo-13 $\xi$ -androstano-17-ona,  
II. Este producto intermedio clave para ser transfor-  
mado en el diácido VII, se somete en primer lugar a  
5 la acción de un perácido como el ácido perbenzoico o  
perftálico en un disolvente neutro. Produce así la  
lactona del ácido  $3\beta$ -aciloxi-16-hidroxi-16,17-seco-  
18-nor-D-homo-13 $\xi$ -androstano-17-oico, III. Tratando  
esta lactona III por sosa o potasa en un medio alcohó-  
10 lico o metanólico se obtiene, mediante apertura de la  
función lactónica y saponificación simultánea del ester  
en 3, el ácido  $3\beta$ -16-dihidroxi-16,17-seco-18-nor-D-  
homo-13 $\xi$ -androstano-17-oico, IV. La oxidación cróni-  
ca de este ácido-alcohol, IV, produce directamente el  
15 ácido 3-ceto-16,17-seco-18-nor-D-homo-13 $\xi$ -androstano-  
16,17-dioico, VII, buscado.

Se puede llegar todavía al diácido cetónico in-  
termedio VII sometiendo primeramente la  $3\beta$ -aciloxi-18-  
nor-D-homo-13 $\xi$ -androstano-17-ona, II, a la oxidación  
20 crónica por el ácido crónico acético en caliente. Hay  
aperturas del núcleo D con formación del ácido  $3\beta$ -aci-  
lexi-16,17-seco-18-nor-D-homo-13 $\xi$ -androstano-16,17-  
dioico, V, cuya saponificación por medio de la sosa o  
la potasa alcohólica o metanólica conduce al ácido  $3\beta$ -  
25 hidroxi-16,17-seco-18-nor-D-homo-13 $\xi$ -androstano-16,17-  
dioico, VI. El diácido acetoxilado V puede obtenerse  
igualmente partiendo de la lactona III por oxidación con  
anhídrido crónico en solución en acetona en presencia  
de ácido sulfúrico. Según se mencionó anteriormente,  
30 la oxidación de VI por el ácido crónico acético o por



la N-bromosuccinimida, la N-bromoacetamida o una bromohidantoína produce VII. La esterificación de las dos funciones ácidas de VI y de VII por un alcohol sulfúrico o clorhídrico, un sulfato de dialcoholo o diazometano conduce a los diesteres

5 VIIIa y VIIIb, cuya ciclación por un alcoholato terciario como el terc-butilato o el terc-amilato de potasio o de sodio en presencia de benceno o de tolueno produce, después de hidrólisis de la función ester que queda, seguida de des-

10 carboxilación, los compuestos objeto del invento IX ( R =  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{matrix}$  partiendo de VIIIa y R =  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{matrix}$  partiendo de VIIIb). Todavía pueden prepararse los esteres VIIIb partiendo directamente del compuesto V por esterificación con metanol en presencia de ácido sulfúrico o clorhídrico, liberándose en este caso el hidroxilo en 3 por alcoholixis.

15 Los ejemplos que siguen aclaran el invento sin limitario de ningún modo.

Ejemplo 1: Preparación de 3-16-diceto-18-nor-13  $\xi$ -  
androstano, IXa.

20 a) Preparación de la 3  $\beta$ -acetoxi-18-nor-D-homo-13  $\xi$ -  
androstano-17-ona II

2,1 g de 3  $\beta$ -hidroxi-18-nor-D-homo-13  $\xi$ -andros-  
tano-17-ona, I, preparada de acuerdo con MIESCHER y KAGI,  
Helvetica Chimica Acta, 1949, 32, 761, por hidrogenación  
25 catalítica con negro de paladiado del 3  $\beta$ -hidroxi-17-ceto-  
-18-nor  $\Delta$  <sup>13(17a)</sup> -D-homo-androstano y que presenta las  
constantes físicas siguientes: p.f. 174° C,  $[\alpha]_D^{20} =$   
= -20° (c = 2%, cloroformo) se disuelven en 60 cm<sup>3</sup> de  
piridina. Se añaden 15 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético y se  
30 abandona una noche a la temperatura ordinaria. Al día

251038

24 JUL



siguiente se vierte en agua helada, se filtra y se lava el precipitado que se recristaliza, después de seco, dos veces en etanol al 60%. Se obtienen 2,1 g (es decir un rendimiento del 87%) de compuesto II buscado, p.f. 174°C,  $[\alpha]_D^{20} = -30^{\circ} \pm 2$  (c = 1%, cloroformo). El producto es soluble en acetona, alcohol, éter, benceno y cloroformo, poco soluble en alcohol acuoso, insoluble en agua.

Análisis:  $C_{21}H_{32}O_3 = 332,47$

Calculado: C% 75,86 H% 9,70 O% 14,44

Encontrado: 75,8 9,7 14,8

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

b) Preparación de la lactona del ácido 3<sup>A</sup>-acetoxi-16-hidroxi-16,17-seco-18-nor-D-homo-13<sup>ξ</sup>-androstano-17-oico, III.

6,4 g del compuesto II obtenido según a) se disuelven en una mezcla de 50 cm<sup>3</sup> de éter y de 30 cm<sup>3</sup> de solución etérea de ácido perftálico al 40%. Después de dejarlo estar durante una noche, se vierte en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico para neutralizar el ácido ftálico y se extrae con una mezcla de éter-benceno (70:30), se lavan los extractos orgánicos reunidos con una solución acuosa de bicarbonato, después con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a sequedad. Se recoge con éter. La lactona III cristaliza. Se aspira a la trompa, se lava con éter helado y se recristaliza en etanol absoluto. Se obtienen 5,35 g de lactona III (es decir un rendimiento del 80%).



23.000

P.f. 209 ° C, soluble en benceno y cloroformo, soluble en 10 volúmenes de etanol hirviendo, insoluble en agua y éter. Después de recristalización en etanol, p.f. 210-212° C,  $[\alpha]_D^{20} = -45^{\circ} \pm 2$  (c = 1%, cloroformo).

5

Análisis:  $C_{21}H_{32}O_4 = 348,47$

Calculado: C% 72,38 H% 9,26 O% 18,37

Encontrado: 72,3 9,2 18,4

10

Este compuesto no se halla descrito en la bibliografía.

c) Preparación del ácido 3  $\beta$ , 16-dihidroxi-16, 17-seco-18-nor-D-homo-13  $\epsilon$ -androstano-17-oico, IV.

15

5,5 g de lactona obtenida según b) se calientan 2 horas a reflujo en atmósfera de nitrógeno en una mezcla de 60 cm<sup>3</sup> de metanol, 50 cm<sup>3</sup> de potasa metanólica al 20% y 30 cm<sup>3</sup> de agua. Se diluye por adición de 100 cm<sup>3</sup> de agua y se concentra a vacío hasta un volumen total de unos 100 cm<sup>3</sup>. La sal potásica de IV cristaliza parcialmente; se añade agua hasta disolución casi total.

20

Queda una pequeña parte insoluble que se elimina por extracción con éter, se lava el extracto etéreo con agua y se reúnen las aguas de lavado con la fase alcalina que contiene la sal de potasio de IV. Se enfría esta solución a 0° después de haber expulsado el éter disuelto y se acidifica hasta pH 1 por adición de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado blanco gelatinoso de ácido IV formado se filtra, se lava con agua y después se seca. Se tritura a continuación con éter. Se produce una cristalización rápida. Se filtra,

25

se lava con éter y se recogen 4,05 g de compuesto IV.

30

251033



(es decir un rendimiento del 79%). Después de recristalización en la mezcla alcohol-éter, p.f. = 166° C. El producto es soluble en alcohol, poco soluble en benceno, muy poco soluble en agua, o insoluble en éter.

5 Análisis:  $C_{19}H_{32}O_3 = 324,45$

Calculado: C% 70,33 H% 9,94 O% 19,73

Encontrado: 70,1 10,0 19,5

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10 El diol ácido IV puede caracterizarse fácilmente en forma de derivado 3,16-dibenzoilado de su ester metílico. Para ello, se calientan 100 mg de este compuesto durante 2 horas a reflujo en 5 cm<sup>3</sup> de metanol en presencia de 20 mg de ácido p-toluensulfónico. Se añaden a continuación 20 cm<sup>3</sup> de agua y se elimina el metanol a vacío. Precipita un aceite. Se extrae con éter, se lava la fase etérea con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a sequedad.

15 El ester metílico del diol se presenta en forma de aceite incoloro soluble en los disolventes orgánicos usuales, excepto el éter de petróleo. Este aceite, (100 mg) se benzoila abandonándolo a temperatura ambiente durante una noche con 2 cm<sup>3</sup> de piridina y 1 cm<sup>3</sup> de cloruro de benzoilo. Después del tratamiento habitual, 20 se cristaliza el dibenzoato del ester metílico de IV en alcohol, después en una mezcla de éter-éter de petróleo (30:70). Se presenta en forma de agujas incoloras, punto de fusión 126° C solubles en éter, acetona, benceno y cloroformo, o insolubles en alcohol y agua.

30

251038 24  
Análisis:  $C_{34} H_{42} O_6 = 546,68$

Calculado: C% 74,69 H% 7,74 O% 17,56

Encontrado: 74,9 7,7 17,9

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

d) Preparación del ácido 3-ceto-16,17-seco-18-nor-D-homo-13  $\xi$  -androstano-16,17-dioico, VII

A una solución de 2,1 g de compuesto IV obtenido según c) en 30 cm<sup>3</sup> de ácido acético cristalizante se le añade una solución de 2 g de anhídrido crámico en la mezcla de 20 cm<sup>3</sup> de agua y 20 cm<sup>3</sup> de ácido acético, y después se abandona durante la noche.

Se vierte en agua y se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua y después con sosa normal. Las fases acuosas reunidas se acidifican a pH 1 por adición de ácido clorhídrico 5N para liberar el ácido VII que se extrae con éter. Los extractos etéreos obtenidos reunidos se lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y después se evaporan a sequedad. El residuo aceitoso (1,5 g) se recoge con éter. El cetodíacido, VII, cristaliza; se enfría con hielo, se lava con éter helado y se recogen 1,15 g de producto bruto (es decir, un rendimiento del 52%) que es suficientemente puro para las operaciones siguientes. Para el análisis se recrystaliza en metanol acuoso. P.f. 261-262° C. Este compuesto es muy soluble en alcohol, muy poco soluble en agua e insoluble en éter.

Análisis:  $C_{19} H_{28} O_5 = 336,41$

Calculado: C% 67,83 H% 8,39 O% 23,78

Encontrado: 67,6 8,4 24,2

251038



Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

5 e) Preparación del éster dimetílico del ácido 3-ceto-16,17-seco-18-nor-D-homo-13  $\xi$  -androstano-16,17-dioico, VIIIa (R' = CH<sub>3</sub>)

10 0,34 g del diácido coténico VII, obtenido de acuerdo con d), se calientan una hora a reflujo con una mezcla de 5 cm<sup>3</sup> de metanol y 1 cm<sup>3</sup> de metanol que contiene 5% en volumen de ácido sulfúrico concentrado. Se deja enfriar, se añade agua y se aspira a la trampa el éster que cristaliza inmediatamente. Después de lavar con agua, se recoge en metanol acuoso caliente, se elimina un escaso insoluble y se deja cristalizar repitiendo la operación si fuese necesario. Se obtiene 15 el éster VIIIa (R' = CH<sub>3</sub>) buscado, en forma de paginitas brillantes, p.f. 135° C con un rendimiento del 71%. Es soluble en benceno y cloroformo, bastante soluble en alcohol, e insoluble en agua.

20

Análisis:	C <sub>21</sub>	H <sub>32</sub>	O <sub>5</sub>	=	364,47	
Calculado:	C%	69,20	H%	8,85	O%	21,95
Encontrado:		69,5		8,9		21,5

Este compuesto no se halla descrito en la bibliografía.

25 f) Ciclación del éster VIIIa (R' = CH<sub>3</sub>) y paso a la 18-nor-13  $\xi$  -androstano-3,16-diona, IXa.

El terc-butilato potásico obtenido a partir de 0,5 g de potasio se pone en suspensión en 50 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro hirviente. Sin interrumpir el reflujo, se

251038

24 JUL



añaden en corriente de nitrógeno, 0,1 g de ester VIIIa  
 (R' = CH<sub>3</sub>), se hace hervir a reflujo y todavía en at-  
 mósfera de nitrógeno durante 4 horas, se abandona una  
 noche a temperatura ordinaria, después se acidifica a  
 5 pH 1 por adición de ácido sulfúrico N. La capa bencé-  
 nica se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre  
 sulfato magnésico, se filtra y se evapora a sequedad en  
 vacío. El aceite amarillo pálido residual se calienta  
 una hora a reflujo en una mezcla de 10 cm<sup>3</sup> de ácido acé-  
 10 tico y 5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 10N, después se eva-  
 para a sequedad en vacío y se extrae el residuo por  
 eter. La solución etérea se lava con agua, se seca  
 sobre sulfato magnésico y se evapora hasta unos 2 cm<sup>3</sup>.  
 La dicetona IXa cristaliza en prismas macizos triangu-  
 15 lares. Se hiela, se filtra, se lava con eter helado y  
 se seca, p.f. 170<sup>2</sup> C. El espectro infrarrojo indica la  
 presencia de dos bandas de carbonilo, una a 1705 cm<sup>-1</sup>,  
 y la otra a 1735 cm<sup>-1</sup>. La dicetona es soluble en aceto-  
 na, benceno y cloroformo, poco soluble en eter e  
 20 insoluble en agua.

Análisis: C<sub>18</sub> H<sub>26</sub> O<sub>2</sub> = 274,39, 1/6 H<sub>2</sub> O

Calculado: C% 77,94 H% 9,57 O% 12,49

Encontrado: 77,9 9,5 13,2

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

25 Ejemplo 2: Preparación de 3 β-hidroxi-16-ceto-  
 18-nor-13 §-androstano, IXb

a) Preparación del ácido 3 β-acetoxi-16,17-soco-  
 18-nor-D-homo-13 §-androstano-16,17-dioico, V,  
 30 a partir de II.

251038



1 g de 3  $\beta$ -acetoxi-18-nor-D-homo-androstano-17-  
ona, II, obtenida de acuerdo con el ejemplo 1a, se di-  
suelve en 20 cm<sup>3</sup> de ácido acético; se añaden en 30 mi-  
nutos con agitación, a 50<sup>o</sup> C, un gramo de anhídrido cró-  
mico en solución en 2 cm<sup>3</sup> de agua y 15 cm<sup>3</sup> de ácido acé-  
tico y se mantiene todavía una media hora a 50-55<sup>o</sup> C,  
se vierte la mezcla reaccionante en agua, se extrae con  
éter y se lava el extracto etéreo con una solución acuosa  
saturada de bicarbonato sódico, después con agua, se  
reunen los extractos acuosos y bicarbonatados, se acidifi-  
ca a pH 1 con ácido clorhídrico, se extrae con éter, se  
seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a  
sequedad. La fracción ácida, 0,7 g (formada por el com-  
puesto V) cristaliza en éter. Después de recrystalizar  
en este disolvente, p.f. 231-232<sup>o</sup> C. El producto es so-  
luble en cloroformo y alcohol y en los álcalis, poco so-  
luble en éter, insoluble en agua  $[\alpha]_D^{20} = -33^{\circ} \pm 2$   
(c = 1%, cloroformo).

Análisis: C<sub>21</sub> H<sub>32</sub> O<sub>6</sub> = 380,47

20	Calculado:	C% 66,30	H% 8,48	O% 25,23
	Encontrado:	66,5	8,7	24,8

Este compuesto no se halla descrito en la biblio-  
grafía.

b) Preparación del ácido 3  $\beta$ -acetoxi-16,17-soco-  
-18-nor-D-homo-13  $\xi$ -androstano-16,17-dioico,  
V, a partir de III.

9,65 g de lactona III, cuya preparación se ha des-  
crito en el ejemplo 1 b, se ponen en suspensión en  
120 cm<sup>3</sup> de acetona. La temperatura se mantiene por do-  
bajo de 10<sup>o</sup> C y se añaden, durante 30 minutos, 20 cm<sup>3</sup>

251038



de una solución oxidante preparada a partir de 10,3 g de anhídrido crómico, 30 cm<sup>3</sup> de agua y 8,7 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado.

5 La lactona se disuelve rápidamente y aparece un abundante precipitado verde. Se abandona 3 horas a 10° C, a continuación una noche a temperatura ambiente. Se obtiene una solución incolora y un abundante precipitado verde. La mezcla reaccionante se vierte en agua. El precipitado verde se disuelve y se decanta un aceite incoloro que se extrae con éter. Los extractos etéreos reunidos se lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se evaporan a sequedad. Se obtienen 10,2 g de aceite amarillo pálido, totalmente soluble en una disolución acuosa de bicarbonato sódico. Este aceite se recoge por la mezcla éter-  
10 ter isopropílico (1:2). Después de enfriar con hielo, el diácido V cristaliza. Se aspira a la trompa y se lava con éter helado, obteniéndose 3,56 g del diácido V, p.f. 234° C. Una recristalización en metanol no eleva el punto de fusión.  $[\alpha]_D^{20} = -33^{\circ} \pm 2$  (c = 1%, cloroformo). El producto es idéntico en todos aspectos al obtenido de acuerdo con 2 a con el cual no produce depresión del punto de fusión.

35 c) Preparación del ácido 3 β-hidroxi-16,17-seco-18-nor-D-homo-13 §-androstando-16,17-dioico, VI.

0,25 g de diácido acetoxilado, V, se calientan una hora a reflujo en solución en 5 cm<sup>3</sup> de metanol y 5 cm<sup>3</sup> de potasa metanólica al 20%. Se deja enfriar, se añaden 20 cm<sup>3</sup> de agua, se acidifica a pH 1 por adición de ácido  
30

251038



sulfúrico normal y se destila el metanol en vacío. El 3  $\beta$ -hidroxiácido precipita. Se enfría con hielo, se filtra, lava con agua y filtra. Se obtienen 0,2 g de VI, p.f. 220° C.

5 Este compuesto no se halla descrito en la bibliografía.

Por oxidación de su función alcohol a función cetona, da lugar al cetodiácido VII descrito anteriormente. Para ello, se lo disuelve en 5 cm<sup>3</sup> de ácido acético cristalizante y se añade una solución de 0,3 g de anhídrido crómico en 5 cm<sup>3</sup> de agua y se abandona una noche en la nevera, se añade agua y se extrae con éter. Los extractos étericos reunidos se lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y evaporan a sequedad. Después de cristalización en metanol acuoso, el compuesto VII se presenta en agujas finas, p.f. 262° C que no producen depresión con el producto descrito en el ejemplo 1 d.

20 d) Preparación del éster dimetílico del ácido 3  $\beta$ -hidroxi-16,17-seco-18-nor-D-homo-androstano-16,17-dioico, VIII b (R' = CH<sub>3</sub>)

Calentando el ácido V, obtenido según 2 b, con metanol sulfúrico se esterifican las dos funciones ácidas al mismo tiempo que se libera el hidroxilo en 3 por metanolisis.

4,05 g de compuesto V se calientan dos horas a reflujo con 50 cm<sup>3</sup> de metanol con el 2% de ácido sulfúrico. Se enfría con hielo y se añade lentamente agua. El hidroxidiéster, VIII b cristaliza. Se filtra, se lava con agua y se recristaliza en metanol acuoso.

251038



Se obtienen 3,5 g (es decir, un rendimiento del 90%  
 de ester VIII b ( $R' = CH_3$ ) buscado, p.f. 108-109° C  
 $[\alpha]_D^{20} = -35^{\circ} \pm 2$  ( $c = 1\%$ , cloroformo). El producto  
 es soluble en alcohol, eter, acetona, benceno y clo-  
 5 reformo, insoluble en agua, ácidos y álcalis diluidos.

Análisis:  $C_{21} H_{34} O_5 = 366,48$   
 Calculado: C% 68,82 H% 9,35 O% 21,83  
 Encontrado: 68,8 9,3 22,2

Este compuesto no se halla descrito en la bibliogra-  
 10 fia.

a) Ciclación del ester VIII b ( $R' = CH_3$ ) y paso  
 al 3  $\beta$ -hidroxi-16-ceto-18-nor-13 -androstano,  
 IX b.

El terc-butilato de sodio se prepara en atmósfe-  
 15 ra de nitrógeno a partir de 3 g de sodio por disolu-  
 ción en alcohol butílico terciario a reflujo y eva-  
 poración de éste. Se recoge con 400 cm<sup>3</sup> de tolueno.  
 Se concentra hasta 100 cm<sup>3</sup> aproximadamente para eli-  
 minar el butanol retenido, se repite la operación si  
 20 fuese necesario después de añadir tolueno nuevo y se  
 lleva a 200 cm<sup>3</sup> por adición o destilación de tolueno,  
 se calienta a reflujo y se añaden en un cuarto de  
 hora 2,25 g aproximadamente de compuesto VIII b ( $R' =$   
 $CH_3$ ) disueltos en 50 cm<sup>3</sup> de tolueno y se continúa la  
 25 obullición a reflujo durante otra hora, se enfria des-  
 pués con hielo, se acidifica con ácido sulfúrico agitan-  
 do y se extrae con tolueno hasta disolución completa  
 de un aceite rojo anaranjado formado probablemente por  
 el 3  $\beta$ -hidroxi-16-ceto-18-nor-13  $\xi$  -androstano-17-car-  
 30 boxilato de metilo intermedio. Los extractos toluéni-

251038 2A



cos reunidos se lavan con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran, se purifican con carbón, se filtran y se evaporan a sequedad en vacío. Se obtiene un aceite anaranjado que se disuelve en una mezcla de 50 cm<sup>3</sup> de ácido acético, 25 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado y 5 cm<sup>3</sup> de agua. Para hidrolizar la función ester y descarboxilar, se calienta esta solución durante una hora a reflujo, después se evapora a sequedad en vacío, y se recoge con 50 cm<sup>3</sup> de metanol y 30 cm<sup>3</sup> de sosa normal. Se calienta 30 minutos a reflujo, se elimina el metanol a vacío, se añade agua y se extrae con éter el aceite que ha precipitado. La solución etérea se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra, se decolora con negro vegetal, se filtra y se evapora a sequedad. Se obtienen 1,5 g de un aceite amarillo pálido que se disuelve en una mezcla de éter y éter isopropílico (1:5). Se añade agua hasta que empiece el enturbiamiento y se abandona una noche en nevera. Se filtra, se lava con éter isopropílico y se obtienen 1,25 g (es decir, un rendimiento del 74%) de 3 $\beta$ -hidroxi-16-ceto-18-nor-13 $\xi$ -androstano buscado, IX b; el producto se halla solvatado y funde a 50° y después a 136° C. Después de recristalización en metanol acuoso, el producto se presenta en agujas grandes incoloras, p.f. 137° C,  $[\alpha]_D^{20} = + 75^{\circ} \pm 2$  (C = 1%, cloroformo). El producto es soluble en alcohol, acetona, benceno y cloroformo, poco soluble en éter, insoluble en agua, álcalis y ácidos diluïdos acuosos.



251038

Análisis:  $C_{18}H_{28}O_2 = 276,40$

Calculado: C% 78,21 H% 10,21 O% 11,58

Encontrado: 78,00 10,1 11,5

5 Este producto no está descrito en la bibliografía.

Se obtiene el mismo compuesto por esterificación con metanol, en presencia de ácido p-toluensulfónico, del hidroxidiácido, p.f.  $220^{\circ}C$ , VI, descrito en el ejemplo 2 c), seguido de ciclación en las condiciones indicadas en lo anterior.

10 Por acetilación con anhídrido acético y piridina a la temperatura ordinaria, precipitación por agua del derivado acetilado y recristalización en alcohol acuoso se obtiene el 3  $\beta$ -acetoxi-16-ceto-18-nor-13  $\xi$ -androstano, p.f.  $156^{\circ}C$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +54^{\circ} \pm 2$  (c = 1%, cloroformo) que presentan sensiblemente las mismas solubilidades que el derivado sin acetilar.

Análisis:  $C_{20}H_{30}O_3 = 318,44$

Calculado: C% 75,43 H% 9,50 O% 15,07

20 Encontrado: 75,2 9,4 15,0

Este producto no está descrito en la bibliografía.

25 La prueba de la estructura del derivado IX b, a saber, la posición de la función cetona en 16, se consigue obteniendo su derivado dibencilidónico por tratamiento con benzaldehído en medio alcalino. Para ello, 0,11 g de compuesto IX b se disuelven en  $3\text{ cm}^3$  de metanol. Se añaden en atmósfera de nitrógeno  $1,5\text{ cm}^3$  de lejía de sosa, después  $0,5\text{ cm}^3$  de benzaldehído y se abandona 4 horas a la temperatura ambiente. La solución se

30

251038



5 enturbia. Se ceba por resaca y se precipita por agua, se filtra, se lava con agua hasta neutralidad y se recristaliza en metanol. Se obtienen 80 mg del derivado 15,17-dibencilidénico, p.f. 170° C, amarillo pálido que al aire se vuelve anaranjado.

Espectro U.V.	$\lambda_{\text{max.}} = 232 \text{ m}\mu$	238 m $\mu$
	$\epsilon$ (etanol) 15.200	27.700

10 Los derivados 16-bencilidénicos de los 17-ceto-esteroides presentan, en las mismas condiciones, un máximo de absorción en el ultravioleta de 295 m $\mu$ .

Finalmente, por oxidación crómica a la temperatura ambiente el compuesto IX b se transforma en IX a.

15 0,2 g de compuesto IX b tratados durante una hora y media, a temperatura ambiente, con una solución de 0,15 g de anhídrido crómico en 0,2 cm<sup>3</sup> de agua y 0,3 cm<sup>3</sup> de ácido acético, producen, después de precipitación por agua y recristalización en alcohol acuoso, el compuesto IX a, p.f. 170° C, que no produce depresión del punto de fusión con el producto obtenido de acuerdo con 1 f).

20

Aunque los ejemplos anteriores se han indicado a modo de aclaración y no de limitación, es evidente que pueden realizarse en ellos diferentes variaciones sin salirse para ello de los límites del invento. De este modo, pueden variarse las temperaturas, los disolventes, utilizar en lugar de los derivados 3-acetoxilados otros derivados aciloxilados como los benzoatos, propionatos o butiratos de I y que sobre todo la elección de los reactivos de oxidación del alcohol en 3 a función cetónica no se halla limitada en ningún modo al ácido crómico, sino que se pueden emplear igualmente otros agentes

25

30



251038

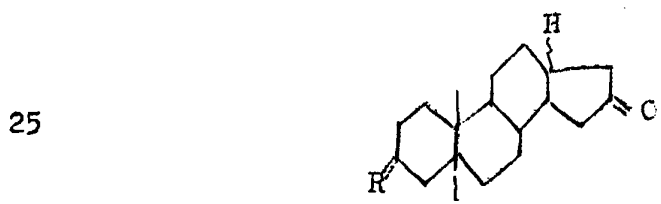
5 oxidantes utilizados en la serie de los esteroides para este fin. Finalmente, en lugar de obtener los esteroides VIII a y VIII b por los procedimientos indicados en los ejemplos, puede utilizarse todavía cualquier otro método conocido para la obtención de tales esteroides de alcohol inferior.

10 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Francia el 25 de Julio de 1.958 bajo el Núm. PV. 771.087, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

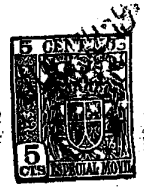
15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20 1ª.- Un procedimiento de preparación de 16-ceto-18-nor-esteroides y especialmente de 16-ceto-18-nor-13 } - androstanos sustituidos en 3, de fórmula general:



30 en la cual, R =  $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ \diagup \\ OH \end{matrix}$  ó bien = O

24



# 251038

que conduce por acilación de la  $3\beta$  -hidroxi-18-nor-D-  
 homo-13 $\xi$  -androstando-17-ona a la  $3\beta$  -aciloxi-18-nor-D-  
 homo-13 $\xi$  -androstando-17-ona, que se transforma por rup-  
 tura oxidante del núcleo D en un ácido 16,17-seco-18-nor-  
 5 -D-homo-13 $\xi$  -androstando-16,17-dioico oxigenado en 3, con-  
 duciendo la ciclación del diéster de este ácido según  
 DIECKMANN a los 16-ceto-18-nor-13 $\xi$  - androstandos bus-  
 cados, ostando caracterizado porque se acila, por los  
 procedimientos conocidos, la  $3\beta$  -hidroxi-18-nor-D-homo-  
 10 -13 $\xi$  -androstando-17-ona dando la  $3\beta$  -aciloxi-18-nor-D-  
 -homo-13 $\xi$  -androstando-17-ona que se somete a la acción  
 de un perácido en un disolvente neutro, se saponifica la  
 lactona del ácido  $3\beta$  -aciloxi-16-hidroxi-16,17-seco-18-  
 -nor-D-homo-13 $\xi$  -androstando-17-oico por la acción de un  
 15 álcali alcohólico, dando el ácido  $3\beta$  -16-dihidroxi-16,17-  
 -seco-18-nor-D-homo-13 $\xi$  -androstando-17-oico, se oxida por  
 el ácido crómico este compuesto dando el ácido 3-ceto-16,17-  
 -seco-18-nor-D-homo-13 $\xi$  -androstando-16,17-dioico que se  
 esterifica de acuerdo con los procedimientos conocidos  
 20 y se cicla el ester por la acción del alcoholato alcali-  
 no de un alcohol terciario, en presencia de un disolven-  
 te bencénico, dando el 3,16-diceto-18-nor-13 $\xi$  -androstando.

2.- Un procedimiento según se reivindica en el  
 punto 1, caracterizado porque la  $3\beta$  -aciloxi-18-nor-D-  
 25 homo-13 $\xi$  -androstando-17-ona obtenida se oxida por la  
 acción del anhídrido crómico en ácido acético caliente,  
 dando el ácido  $3\beta$  -aciloxi-16,17-seco-18-nor-D-homo-13 $\xi$  -  
 -androstando-16,17-dioico, que se esterifica y se somete a  
 la alcoholisis simultáneamente por un alcohol inferior,  
 30 en presencia de un ácido mineral, dando el ester del



251038

ácido  $3\beta$ -hidroxi-16,17-seco-18-nor-D-homo- $13\xi$ -andros-  
tano-16,17-dioico, que se cicla como en el punto 1 por  
la acción de un alcoholato terciario en un disolvente  
bencénico, seguido de saponificación y descarboxilación  
5 dando  $3\beta$ -hidroxi-16-ceto-18-nor- $13\xi$ -androstano.

3.- Un procedimiento según se reivindica en  
los puntos anteriores, caracterizado porque se obtiene  
el ácido  $3\beta$ -aciloxi-16,17-seco-18-nor-D-homo- $13\xi$ -  
-androstano-16,17-dioico por oxidación de la lactona  
10 del ácido  $3\beta$ -aciloxi-16-hidroxi-16,17-seco-18-nor-D-  
-homo- $13\xi$ -androstano-17-oico con anhídrido crómico en  
presencia de ácido sulfúrico en solución acetónica.

4.- Un procedimiento según se reivindica en  
los puntos anteriores caracterizado porque se saponifi-  
ca por los álcalis alcohólicos el ácido  $3\beta$ -aciloxi-  
15 16,17-seco-18-nor-D-homo- $13\xi$ -androstano-16,17-dioico,  
obtenido de acuerdo con los puntos 2 ó 3, dando el áci-  
do  $3\beta$ -hidroxi-16,17-seco-18-nor-D-homo- $13\xi$ -andros-  
tano-16,17-dioico, que se oxida según los procedimientos  
20 conocidos dando ácido 3-ceto-16,17-seco-18-nor-D-homo-  
- $13\xi$ -androstano-16,17-dioico que se transforma según el  
punto 1 en 3,16-diceto-18-nor- $13\xi$ -androstano.

5.- Un procedimiento según se reivindica en los  
puntos anteriores caracterizado porque se oxida el  
25 diéster del ácido  $3\beta$ -hidroxi-16,17-seco-18-nor-D-homo-  
- $13\xi$ -androstano-16,17-dioico obtenido de acuerdo con el  
punto 2, dando el diéster del 3-ceto-diácido correspon-  
diente que se cicla dando 3,16-diceto-18-nor- $13\xi$ -  
-androstano según se indicó en el punto 1.

6.- Un procedimiento según se reivindica en los

5

10

15

20

25

30

251038

24 JUL 59



puntos anteriores caracterizado porque se oxida según los procedimientos conocidos el 3 $\beta$ -hidroxi-16-ceto-18-nor-13 $\xi$ -androstando obtenido según el punto 2, dando 3,16-diceto-18-nor-13 $\xi$ -androstando.

5

7<sup>a</sup>.- Un procedimiento de preparación de 16-ceto-18-nor-esteroides.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en dibujo que se acompaña, y para los fines que se han especificado.

10

Esta Memoria consta de veinte hojas y la presente escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 24 JUL 1959

P.A.

Alberto de Eizaburu  
Por Poder