

AÑO 1959

Expediente núm. ~~251342~~

251342



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por VEINTE años, en España

a favor de

LES LABORATORIES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE, de nacionalidad francesa domiciliado en Francia

XXXX calle de

XXXX

por:

UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS ESTEROIDES OXIGENADOS

Nº 16844

Agente Sr. ELZABURU

- 7 AGO. 1959

P. - 18.181

n/nº 364 n.



251342

251342

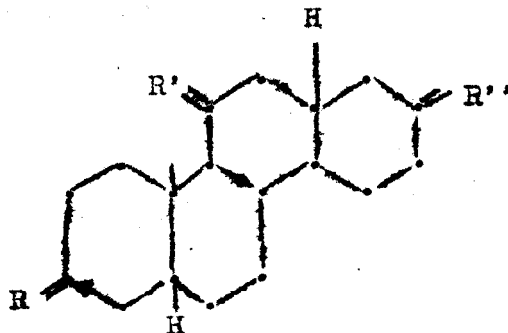
MEMORIA DESCRIPTIVA
 para solicitar
 PATENTE DE INVENCION
 e n
 ESPAÑA
 por VEINTE años


a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE, entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:

" UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS ESTEROIDES OXIGENADOS "

El objeto del presente invento es un procedimiento de preparaci3n de D-homo-18-nor-13^{ox}-esteroides de f3rmula general

A:



en la cual R, R' y R'' son  ó bien O pudiendo estar libre o

5

10

251342.7



esterificada la función alcohol secundaria en 3 y 17.

De acuerdo con el invento, estos compuestos se preparan partiendo de la 3β -hidroxi-18-nor-D-homo- $\Delta^{13(17a)}$ -androsteno-17-ona, I, descrita en la bibliografía, por la serie de reacciones
5 mencionadas a continuación y pasando por los terminos intermedios que figuran en el esquema adjunto al final de la descripción.

La hidroxicetona I se benzoila, después se enoliza haciendo reaccionar la 3β -benzoxi-18-nor-D-homo- $\Delta^{13(17a)}$ -androsteno-17-ona, II, con una mezcla acetilante formada preferentemente por
10 cloruro de acetilo y anhídrido acético en presencia de una base terciaria como la piridina. Se llega así a un 3β -benzoxi-17-acetoxi-18-nor-D-homo- $\Delta^{12,17a}$ -androstadieno, III, cuyos dobles enlaces en 11-12 y 13-17a se hacen emigrar por bromuración en ácido acético-colidina seguida de dehidrobromación, de acuerdo con el
15 procedimiento descrito en la patente nº. 232.433 del 30-3-57, al mismo tiempo que la alcalinidad del medio regenera la función cetona en 17. Se obtiene así la 3β -benzoxi-18-nor-D-homo- $\Delta^{11,13(17a)}$ -androstadienona-17, IV, que se somete de nuevo a un tratamiento enolizante. Se pasa de este modo al 3β -benzoxi-17-acetoxi-18-nor-
20 D-homo- $\Delta^{9(11)12,17a(17)}$ -androstatrieno, V. Reduciendo por un borohidruro de un metal alcalino este ester enólico en un medio de tetrahidrofurano-agua y un alcohol inferior, se reduce selectivamente el doble enlace del enol al mismo tiempo que la alcalinidad del medio saponifica el acetoxilo en 17. Se obtiene así el 3β -benzoxi-17 β -hidroxi-18-nor-D-homo- $\Delta^{9(11)12}$ -androstadieno, VI, que se acetila de nuevo dando el 3β -benzoxi-17 β -acetoxi-18-nor-D-homo- $\Delta^{9(11)12}$ -androstadieno, VII. La hidrogenación catalitica a temperatura y presión ordinarias en presencia de paladio conduce selectivamente a la saturación del doble enlace 12-13 y da lugar
25 al 3β -benzoxi-17 β -acetoxi-18-nor-D-homo- $\Delta^{9(11)13}$ -androstenc,

251342-7



VIII cuyo tratamiento por N-bromosuccinimida en presencia de ácido perclórico conduce a la bromhidrina IX (3β -benzoxi- 11β -hidroxi- 17β -acetoxi- 9α -bromo-18-nor-D-homo- 13α -androstano). Oxidando este compuesto por los procedimientos usuales en la serie de los esteroides, por ejemplo, por el ácido crómico acético o la N-bromosuccinimida, la N-bromoacetanida o una N-bromohidantoína, se obtiene el 3β -benzoxi- 17β -acetoxi-11-ceto- 9α -bromo-18-nor-D-homo- 13α -androstano, X, cuya desbromuración por medio de cinc y ácido acético produce el 3β -benzoxi- 17β -acetoxi-11-ceto-18-nor-D-homo- 13α -androstano, XI. Por metanolisis ácida se transforma el compuesto XI en 3β -benzoxi- 17β -hidroxi-11-ceto-18-nor-D-homo- 13α -androstano, XII. Por otra parte, XI se saponifica en presencia de glicol por un agente alcalino como el nitrato de sodio dando 3β - 17β -dihidroxi-11-ceto-18-nor-D-homo- 13α -androstano XIII. Una oxidación simultánea de los dos grupos alcoholes en 3 y 17 por los procedimientos usuales en la serie de los esteroides en especial el ácido crómico acético produce el 3,11, 17-triceto-18-nor-D-homo- 13α -androstano, XIV.

Por lo demás, el 3β -benzoxi- 17β -hidroxi-11-ceto-18-nor-D-homo- 13α -androstano XII, proporciona por oxidación el 3β -benzoxi-11-17-diceto-18-nor-D-homo- 13α -androstano, XVII, y por reducción con borohidruros alcalinos el compuesto XV que conduce por saponificación al 3β -11 β , 17β -trihidroxi-18-nor-D-homo- 13α -androstano, XVI.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento sin limitarlo de ningún modo. Los puntos de fusión son puntos de fusión instantánea determinados en el bloque de Maquenne.

251342



- 7 AGO 50

Ejemplo 1: Preparación de 3 β ,17 β -11hidroxi-11-ceto-18-nor-D-homo-13 α -androstando, XIII y sus esteres

a) Preparación de la 3 β -benzoxi-18-nor-D-homo- Δ ^{13(17a)}-androstando-17-ona, II

5 Un gramo de 3 β -hidroxi-18-nor-D-homo- Δ ^{13(17a)}-androstando-17-ona, I, preparada según K. MIESCHER y H. KAGI (Helv. Chim. Acta. 32,761, 1949) se disuelve en 5 cm³ de piridina; se añaden 3 cm³ de cloruro de benzoilo y se abandona 2 horas a temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae con benceno; la fase bencenica se lava sucesivamente con agua, bicarbonato sódico, agua
10 ácido clorhídrico N, bicarbonato sódico y agua; se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo formado por el compuesto II bruto se recristaliza dos veces en acetato de etilo. Se obtienen 1,1 g (es decir, un rendimiento del
15 81%) de agudas incoloras, p.f. 234 \pm C, $[\alpha]_D^{20} = -30 \pm 2$ (c = 2% cloroformo). El espectro U.V. determinado en etanol presenta:

λ max	236 m μ	281 m μ
ϵ	29.600	895

20 El producto es soluble en benceno y cloroformo, bastante soluble en acetona, muy poco soluble en alcohol y eter, insoluble en agua.

Análisis: C₂₆ H₃₂ O₃ = 392,52

Calculado: C% 79,55 H% 8,22 O% 12,23

25 Encontrado: 79,5 8,2 12,3

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

b) Preparación de 3 β -benzoxi-17-acetoxi-18-nor-D-homo- Δ ^{12,17}-androstando, III

30 5,8 g del compuesto II, p.f. 234 \pm C obtenido de acuerdo con

251342 1950



a) se llevan a reflujo durante 3 horas con 50 cm³ de anhídrido acético, 30 cm³ de cloruro de acetilo y 3 cm³ de piridina. A continuación se evapora a sequedad en corriente de nitrógeno. El residuo cristalizado se lava sobre el filtro con etanol absoluto.

5 Después de aspirar a la trompa y secar se obtienen 6 g (es decir, un rendimiento del 93 %) de compuesto enólico III, p.f. 182° C, $[\alpha]_D^{20} = \pm 64 \pm 1$ (c = 2 %, cloroformo). El espectro U.V. confirma la presencia de un sistema diénico en la posición indicada.

10

$$\lambda_{\max} = 230 \text{ m}\mu$$

$$\epsilon = 30.400 \text{ (etanol)}$$

El producto se presenta en prismas macizos, solubles en 10 volúmenes de acetato de etilo, insolubles en eter, insolubles en 30 volúmenes de etanol.

15

Análisis: C₂₈H₃₄O₄ = 434,55

Calculado: C % 77,39 H % 7,89

Encontrado: 77,2 7,9

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

c) Preparación de la 3β-benzoxi-18-nor-D-homo-Δ^{11,13}(17a

20

androstadienona-17, IV

A 4 g del compuesto III obtenido de acuerdo con b) se le añaden con agitación mecánica y en corriente de nitrógeno 28 cm³ de ácido acético cristalizabile y 12 cm³ de una solución de colidina en ácido acético cristalizado (preparada mezclando 15 cm³ de colidina con 25 cm³ de ácido acético cristalizabile). Se calienta a 50° y se añaden gota a gota rápidamente 15 cm³ de una solución de bromo en ácido acético cristalizabile preparada a partir 30 cm³ de ácido acético puro y 1 cm³ de bromo. El medio reacciona

251342

- 7 AG 5



te debe hallarse entonces ligeramente coloreado de naranja y, en caso contrario, se añaden todavía algunas gotas de bromo hasta obtener la coloración, a continuación se vierte rápidamente la mezcla reaccionante en una suspensión de 250 g de bicarbonato sódico, 200 cm³ de agua y 100 cm³ de eter, se añade acetato de etilo para extraer el derivado bromado. La fase orgánica se lava rápidamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, después con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. Por otra parte, se ha preparado una mezcla de 40 cm³ de dimetilformamida, 3 g de bromuro de litio anhidro y 3 g de carbonato de litio seco que se ha calentado a 140-150° y sobre la cual se vierte en un chorro fino, con agitación mecánica y en corriente de nitrógeno, la solución del derivado bromado manteniendo la temperatura a 140°. El acetato de etilo, la colidina y el eter se destilan y cuando la destilación se detiene, se sustituye el refrigerante descendente por un refrigerante ascendente y se calienta 1 hora a 150° sin interrumpir la corriente de nitrógeno ni la agitación. A continuación, se deja enfriar a temperatura ambiente y se vierte en una mezcla de 15 cm³ de ácido acético y 200 cm³ de agua. El compuesto IV bruto precipita en estado cristalino. Se aspira a la trompa se lava con agua, se aspira a la trompa y seca y después se recrystaliza en nitroetiloxetona hirviendo. Después de haber enfriado con hielo, se recoge después de filtración, aspiración con la trompa y secado, una primera fracción de compuesto IV con un rendimiento del 60 %, p.f. = 223° C, $[\alpha]_D^{20} = -25^{\circ} \pm 1$ (c = 1%, cloroformo). Por concentración de las aguas madres, se obtiene con un rendimiento del 15 % una segunda fracción, p.f. 218° C, fácil de purificar por recrystalización. El espectro U.V. del compuesto IV presenta:



251342

$\lambda_{max} = 283 \text{ m}\mu$
 $\epsilon = 25.900 \text{ (etanol)}$

que caracterizan a la dienona buscada insoluble en alcohol, eter y agua.

5 Este compuesto no se halla descrito en la bibliografia.

d) Preparación del 3 β -benzoxi-17-acetoxi-18-nor-D-homo- $\Delta^9(11)12,17a(17)$ Landrostatrieno, V

10 3 g de compuesto IV, obtenido de acuerdo con c), 1,5 cm³ de piridina, 30 cm³ de anhídrido acético y 8 cm³ de cloruro de acetilo se calientan con agitación en corriente de nitrógeno durante 3/4 de hora a unos 90°. Por enfriamiento a -10°, el compuesto V cristaliza. Se aspira a la trompa, se lava con metanol, se aspira a la trompa y se seca. Se obtienen 3 g de compuesto V, p.f. 184° C, es decir un rendimiento del 90 % [α]_D²⁰ = +84° \pm 0,5 ($c = 1 \%$, tetrahydrofurano). El espectro U.V. en etanol del producto presenta:

λ_{max}	229 m μ	300 m μ	312 m μ	327 m μ
ϵ	16.900	17.320	20.000	13.350

soluble en cloroformo, anhídrido acético caliente, en 15 volúmenes de acetato de etilo, insoluble en eter, alcohol y agua.

Análisis: C₂₈H₃₂O₄ = 432,54

Calculado:	C% 77,75	H% 7,46	O% 14,79
Encontrado:	77,7	7,6	14,8

Este compuesto no se halla descrito en la bibliografia.

251342



e) Preparación del 3α -benzoxi- 17β -hidroxi-18-nor-D-homo-
 $\Delta^9(11)12$ -androstadieno, VI y acetilación de este compues-
 to.

A una solución de 1,5 g de borohidruro de potasio en 5
 5 cm^3 de agua y 5 cm^3 de metanol, se le añade lentamente durante
 unos 3/4 de hora 1,5 g de compuesto V (preparado de acuerdo con
 d) disueltos en 15 cm^3 de tetrahidrofurano manteniendo la tempera-
 10 ratura durante el transcurso, de la operación entre 40 y 45°. Se
 continua la agitación todavía durante 4 horas a esta temperatu-
 ra, se filtra y se elimina el tetrahidrofurano del medio de reac-
 ción por destilación, después se acidifica con ácido acético. El
 compuesto VI se separa en primer lugar en forma aceitosa y cris-
 taliza por rascado. Se filtra, se lava con agua hirviente, se
 15 redisuelve en acetona, y se evapora la acetona a sequedad. El
 residuo cristaliza por adición de unas gotas de acetona. Después
 de secar se obtienen 0,67 g (es decir, un rendimiento del 50%)
 del compuesto VI buscado, p.f. 175° C, $[\alpha]_D^{20} = -145^\circ \pm 1$ ($c = 1\%$,
 tetrahidrofurano). El producto es soluble en acetona y alcohol,
 poco soluble en éter, insoluble en agua;

20 Análisis: $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_3 = 392,52$
 Calculado: C% 79,55 H% 8,22
 Encontrado: 79,5 8,1

Este compuesto no se halla descrito en la bibliografía.

Por acetilación con anhídrido acético en presencia de pi-
 25 ridina en caliente, el compuesto VI produce el 3β -benzoxi- 17β -
 -acetoxi-18-nor-D-homo- $\Delta^9(11)12$ -androstadieno, VII. Después
 de 1 1/4 horas de calefacción a unos 90°, la mezcla reaccionante
 enfriada se vierte sobre hielo, se extrae con cloruro de metile-
 30 no y se lava el extracto orgánico con ácido clorhídrico, con agua
 bicarbonato sódico acuoso y agua. El extracto se seca sobre sul-

251342



fato sódico anhidro, se filtra, se decolora con carbón, se filtra y se concentra hasta consistencia de un jarabe, se añaden 40 cm³ de metanol y se lleva rápidamente a ebullición. El derivado acetilado VII cristaliza ya en caliente. Se deja enfriar, se abandona 2 horas en reposo, se aspira a la trompa y se lavan los cristales con metanol y después con eter. Después de secar, se obtiene el derivado acetilado VII con un rendimiento cuantitativo, p.f. 171-173°C, $[\alpha]_D^{20} = -140 \pm 0,5^\circ$ (c = 1%, cloruro de metileno).

El producto es soluble en cloroformo, cloruro de metileno, poco soluble en eter, insoluble en etanol y metanol.

Análisis: C₂₈H₃₄O₄ = 434,55

Calculado: C% 77,39 H% 7,89 O% 14,73

Encontrado: 77,4 8,0 14,6

Este compuesto no se halla descrito en la bibliografía.

f) Preparación de 3β -benzoxi-17β -acetoxi-18-nor-D-homo-Δ⁹⁽¹¹⁾-13α -androsteno, VIII

9 g del compuesto VII (preparados de acuerdo con e) se disuelven en 150 cm³ de acetato de etilo, se hidrogenan a presión y temperatura ordinarias en presencia de 3 g de negro paladiado al 20 % de paladio. La cantidad teórica de hidrogeno (500 cm³) se absorbió en 50 minutos, la hidrogenación se detuvo por si misma. Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora a sequedad. El aceite residual se disuelve en la cantidad mínima de cloruro de metileno. Se añade metanol y se calienta. La cristalización comienza rápidamente. Se deja enfriar y se aspiran a la trompa los cristales. Después de secar, se obtienen 4,35 g de compuesto VIII primera fracción, es decir, un rendimiento del 50%, p.f. 175°C, $[\alpha]_D^{20} = -26,5^\circ \pm 0,5^\circ$ (c = 1%, cloruro de metileno).



251342

El producto es soluble en un volumen de cloroformo y de cloruro de metileno, poco soluble en eter, insoluble en metanol.

Análisis: $C_{28}H_{36}O_4 = 436,57$

Calculado: C% 77,03 H% 8,31

Encontrado: 77,2 8,1

Este producto no se halla descrito en la bibliografía.

g) Preparación de 3 β -benzoxi-11 β -hidroxi-17 β -acetoxi-9 α -bromo-18-nor-D-homo-13 α -androstano, IX (bromhidrina del 3 β -benzoxi-17 β -acetoxi-18-nor-D-homo- Δ 9(11)₁₃ α -androsteno)

3,8 g de compuesto VIII obtenidos de acuerdo con f) se disuelven en 40 cm³ de dioxano y se añaden con agitación mecánica 7,5 cm³ de ácido perclórico acuoso al 10% y 2 g de N-bromosuccinimida de una vez. La solución vira al amarillo, pasando por el rojo anaranjado, y a continuación empieza a formarse un fino precipitado blanco. Se agita durante 30 minutos, se destruye el exceso de reactivo por una solución acuosa de sulfito sódico hasta decoloración de la solución y reacción negativa con el papel de yodoalmidonado, después se añaden lentamente 75 cm³ de agua, se aspira a la trompa la pasta cristalina, se lava con agua y se ompasta con eter. Después de aspirar a la trompa y secar se obtienen 3,45 g (es decir, un rendimiento del 75%) del producto buscado IX. El producto cristaliza en prismas blancos macizos en eter y cloruro de metileno. Soluble en cloroformo y cloruro de metileno, es poco soluble en dioxano e insoluble en eter y agua. Es poco estable y debe utilizarse inmediatamente para la reacción siguiente.

Este compuesto no se halla descrito en la bibliografía.

251342-1A

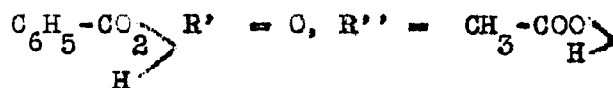


h) Preparación de 3 β -benzoxi-17 β -acetoxi-9 α -bromo-11-ceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano. X

3,5 g de bromhidrina IX recientemente preparada de acuerdo con g) se ponen en suspensión, con agitación mecánica, en 300 cm³ de ácido acético cristalizante. Sin interrumpir la agitación se introducen lentamente 15 cm³ de una solución de anhídrido crómico en ácido acético que se toma de una solución preparada a partir de 5 g de anhídrido crómico, 5 cm³ de agua y 45 cm³ de ácido acético cristalizante. La bromhidrina IX se disuelve lentamente. Después de 4 horas de reacción a temperatura ambiente, se añaden 25 cm³ de metanol. El líquido reaccionante vira al verde. Se concentra en vacío al baño maría hasta un volumen de unos 50 cm³ y se añade agua. El producto X precipita inmediatamente. Se aspira a la trompa, se lava con agua, se aspira a la trompa y purifica formando una pasta con éter. Después de secar, se obtienen 2,5 g (es decir, un rendimiento del 70%) del compuesto X en agujas blancas, punto de fusión 238°C. El compuesto es poco estable, soluble en alcohol, insoluble en éter y se utiliza rápidamente para el paso siguiente.

Este producto no se halla descrito en la bibliografía.

i) Preparación de 3 β -benzoxi-17 β -acetoxi-11-ceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano, XI, o bien A con R =



Los 2,5 g de octona 9 α -bromada obtenida de acuerdo con h) se disuelven en 50 cm³ de ácido acético cristalizante por calefacción a 90°. Se añade entonces bastante rápidamente 2,5 g de polvo de cinc con una agitación mecánica enérgica, se agita to-

251342^{7A}



5 davía durante 10 minutos y se deja enfriar. Se aspira a la trompa el cine, se concentra el filtrado a unos 15 cm³ y se precipita el compuesto XI por adición de agua. El producto se presenta en lentejuelas nacaradas que se aspiran a la trompa y se lavan con agua. Después de secar, se obtienen 1,74 g del compuesto XI suficientemente puro para las reacciones siguientes.

10 Para el análisis se recrystaliza por disolución en cloruro de metileno y adición de acetato de etilo, p.f. 238°C, $[\alpha]_D^{20} = + 18,52 \pm 0,5$ (c = 1%, cloruro de metileno). El producto es soluble en cloroformo y cloruro de metileno, insoluble en agua y eter.

El espectro U.V. presenta:

λ_{max}	=	229 m μ	2,72 m μ	280 m μ
ϵ		14.820	985	788

15

<u>Análisis:</u>	C ₂₈ H ₃₆ O ₅	=	452,57		
Calculado:	C%	74,30	H%	8,02	O% 17,68
Encontrado:		74,4		7,9	18,0

Este producto no se halla descrito en la bibliografía.

20

j) Preparación de 3 β -benzoxi-17 β -hidroxi-11-oeto-18-nor-D-homo-13 α -androstano, XII, o bien A con R =
 $C_6H_5-COO \left\langle \begin{matrix} H \\ H \end{matrix} \right\rangle$, R' = O, R'' = $\left\langle \begin{matrix} OH \\ H \end{matrix} \right\rangle$

25

2,9 g del compuesto XI preparado de acuerdo con i) se disuelven en 250 cm³ de metanol al que se han añadido 0,75 g de ácido p-toluensulfónico. Se calienta 3 horas a reflujo, se concentra a vacío hasta un volumen de aproximadamente 50 cm³ y se añade agua. El compuesto XII precipita. Se lava con agua, se aspira a la trompa y se seca. El producto está solvatado y presen-



251342

un punto de fusión doble a 145 y 185° C. Mediante secado a vacío, a 110°, se obtienen 2,46 g del compuesto XII, p.f. 185° C, es decir, un rendimiento del 93%.

5 Para el análisis, se recrystaliza en la mezcla benceno-ciclohexano, p.f. 190-191° C, $[\alpha]_D^{20} = + 11^{\circ} \pm 1$ ($c = 0,5\%$, benceno).

El producto es soluble en benceno y metanol, insoluble en agua.

Análisis: $C_{26}H_{34}O_4 = 410,53$

10 Calculado: C% 76,06 H% 8,34 O% 15,59
Encontrado: 75,9 8,2 15,3

Este compuesto no se halla descrito en la bibliografía.

15 k) Preparación de 3 β -17 β -dihidroxi-11-ecto-18-nor-D-homo-13 α -androstano, XIII, o bien A con: R y R' = $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$
R' = O

1,7 g del compuesto XI preparado de acuerdo con i) se ponen en suspensión en 5 cm³ de solución normal de metilato sódico. Se añaden 5 cm³ de glicol, se elimina el metanol por calefacción a unos 100° y se calienta después a 150°. Los cristales del compuesto XI se disuelven rápidamente. Después de un minuto de calefacción a 150° se diluye con agua caliente. El compuesto XIII cristaliza en caliente. Se aspira a la trompa, se lava con agua y se seca. Rendimiento 1,2 g, p.f. = 258° C.

25 Para el análisis, se recrystaliza en metiletiletona, p.f. 261° C. Rendimiento: 82%. $[\alpha]_D^{20} = + 16^{\circ} \pm 1$ ($c = 1\%$, tetrahydrofurano).

Análisis: $C_{19}H_{30}O_3 = 306,43$

Calculado: C% 74,47 H% 9,87 O% 15,66
Encontrado: 74,6 9,8 15,6



251342

Se obtiene el mismo compuesto por saponificación de XII en las mismas condiciones que antes.

Este producto no se halla descrito en la bibliografía.

Ejemplo 2: Preparación del 3,11,17-triceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano, XIV, o bien A con: R = R' = R'' = 0

Este producto se preparó a partir del compuesto XIII por oxidación crónica:

350 mg del compuesto XIII preparados de acuerdo con 1k) se disuelven en caliente en 10 cm³ de ácido acético. Se enfría a 15° y se añaden con agitación 3,5 cm³ de una disolución de anhídrido crómico al 10% en ácido acético (tomados de una solución preparada a partir de 5 g de anhídrido crómico, 5 cm³ de agua y 45 cm³ de ácido acético) y se continúa la agitación todavía durante 2 horas y cuarto. Se añaden a continuación 3 cm³ de metanol y se vierte en agua, y se extrae con cloroformo. La tricetona XIV se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se lavan con agua, con una solución acuosa de bicarbonato sódico y con agua, después se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evaporan a sequedad. El residuo verdoso se recoge con metiltilcetona y se concentra hasta que comienza la cristalización. Se aspira a la trampa, se seca y se obtienen 150 mg de la tricetona XIV buscada, p.f. 268-270°C, $[\alpha]_D^{20} = +18^{\circ} \pm 1$ (c = 0,5%, cloruro de metileno).

El producto es soluble en cloroformo y ácido acético, insoluble en éter y agua.



-7A

251342

Análisis: $C_{19}H_{26}O_3 = 302,40$
 Calculado: C% 75,46 H% 8,67 O% 15,87
 Encontrado: 75,4 8,6 15,9

Este producto no se halla descrito en la bibliografía.

-5

Ejemplo 3: Preparación de β -benzoxi-11,17-diceto-18-nor-D-hono-13 α -androstano, XVII, o bien A
 con R = $\begin{matrix} \diagup OOC \\ H \end{matrix}$ = C_6H_5 y R' = R'' = O

10

Se disuelven 2,46 g del compuesto XII obtenido de acuerdo con el ejemplo 1 j) en 20 cm³ de ácido acético y se añaden 7,5 cm³ de solución de anhídrido crómico al 10% preparada tal como se indica en el ejemplo 2 y se agita una hora y cuarto a la temperatura ambiente. La dicetona XVII precipita del medio reactivo. Se añaden 15 cm³ de metanol, la solución vira al verde,

15

Se añade agua, se aspira a la trompa y se lava con agua. Se obtienen después de secos 2,2 g de compuesto XVII, rendimiento: 92%, p.f. 258°C. Para el análisis se recoge en cloruro de metileno, se hace pasar por carbon activo y se evapora a sequedad, cristalizándolo después en ácido acético a ebullición. Después de aspirar a la trompa y secar, p.f. 264°C [$\alpha_D^{20} = -3,2 \pm 1$ (c = 1%, cloruro de metileno)].

20

El producto es soluble en cloroformo y cloruro de metileno, soluble en ácido acético caliente, insoluble en alcohol, éter y agua.

25

Análisis: $C_{20}H_{28}O_4 = 408,52$
 Calculado: C% 76,44 H% 7,90
 Encontrado: 76,3 8,0

Este compuesto no se halla descrito en la bibliografía.



251342

Ejemplo 4: Preparación de 3 β , 11 β , 17 β -trihidroxi-18-nor-D-homo-13 α -androstano, XVI, o bien A
con $R = R' = \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$

5 Un grano del compuesto XII, preparado de acuerdo con el ejemplo 1j), se disuelve en la mezcla de 5 cm³ de metanol, 7 cm³ de agua y 10 cm³ de tetrahidrofurano. Se calienta la solución a 50°, se añade con agitación 1 g de borohidruro de potasio durante 1/4 de hora, aproximadamente, se continúa la agitación y la calefacción a 50° durante 2 horas, a continuación se añade ácido acético hasta acidez del medio reaccionante. Después se concentra. La cristalización del compuesto XV comienza después de cebar por raspado. Se calienta, se aspira a la trompa en caliente y se lava con agua hirviente, después con agua, aspira a la trompa y se seca. Se obtiene así el 3 β -benzoxi-11 β , 17 β -dihidroxi-18-nor-D-homo-13 α -androstano, XV, p.f. después de recristalización en etanol y acetato de etilo 222°G.

Este producto no está descrito en la bibliografía.

20 A 0,35 g de este compuesto (XV) se le añaden 2,5 cm³ de solución metanólica normal de metilato sódico, después 2,5 cm³ de glicol, se elimina el metanol por calefacción y se calienta hasta cerca del punto de ebullición del glicol. Hay solubilización y saponificación en 2 minutos. Se enfría y se añade agua hasta cristalización completa. Se aspiran a la trompa los cristales, se lava y se seca. El producto XVI así obtenido se purifica por disolución en metiletilestona y concentración de la solución hasta que comienza la cristalización. Después de abandonarlo en la nevera, aspirar a la trompa y secar, se obtienen 0,25 g del compuesto XVI, p.f. 260°G \pm 2 (es decir, un rendimiento del 95%),
30 $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ \pm 1$ ($c = 1\%$, metanol).

251342-7



Soluble en etanol y metiletilcetona, insoluble en agua.

Análisis: $C_{19}H_{32}O_3 = 308,45$
 Calculado: C% 73,98 H% 10,46 O% 15,56
 Encontrado: 73,7 10,3 15,8

5

Este producto no se halla descrito en la bibliografía.

Aunque los ejemplos anteriores se hayan indicado únicamente a título descriptivo y no limitativo, se pueden introducir diferentes modificaciones sin alejarse por ello de los límites del invento. De este modo, en lugar de proteger el hidroxilo en 3 durante el transcurso de las operaciones en forma de benzoato se lo puede proteger en forma de otro éster difícilmente saponificable como el naftoato, hexahidrobenczoato, ciclopentilpropionato, etc., y se pueden variar las temperaturas, la naturaleza de los disolventes y la de los reactivos de oxidación, sin aportar por ello ninguna innovación. Finalmente, se puede desbromurar directamente el compuesto IX y pasar de ahí por saponificación a XVI en dos etapas y oxidar el compuesto XVI en XIV del mismo modo que se oxida XIII en XIV, o saponificar XVII y oxidarlo en XIV, sin que ello se salga de los límites del invento.

20

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 8 de Agosto de 1.958, bajo el número PV. 772.124, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



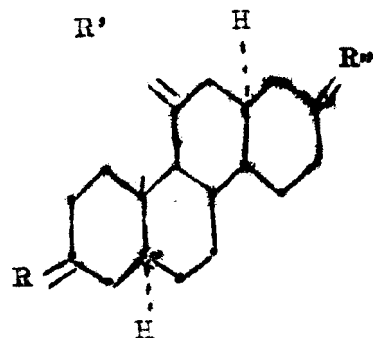
251342

NOTA

5 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:

12.- Un procedimiento de preparación de 18-nor-D-homo-13-esteroides oxigenados, de fórmula general:

10



15

en la cual, R, R' y R'' son $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$ ó bien O
 pudiendo estar las funciones alcohol secundario en 3 y 17 libres
 o esterificadas, caracterizado porque se esterifica la 3 β -hidro-
 20 xi-18-nor-D-homo- Δ 13(17a)-androsteno-17-ona por un ácido, dan-
 do lugar a un ester difícilmente saponificable, se transforma
 el producto obtenido en ester de enol por la acción de un reac-
 tivo acilante, se hacen migrar los dobles enlaces en 11-12 y
 13-17a por bromuración en presencia de una base terciaria y de
 25 hidrobromación con el par carbonato de litio-bromuro de litio a
 mismo tiempo que se libera la función cetona por la acción
 del medio de dehidrobromación, se efectúa una nueva enolización
 creando el doble enlace 9-11, se satura el doble enlace 17a-17



- per reducción con un borohidruro alcalino con saponificación del ester en 17, se esterifica de nuevo en 17, se satura el doble enlace 12-13 por hidrogenación catalítica, se forma por la acción de la N-bromosuccinimida la bromhidrina en 9,11, se oxida el hidroxilo en 11 β a cetona por los procedimientos habituales, se desbromura por medio de zinc en ácido acético, se aísla el 3 β -aciloxi-17 β -acetoxi-11-ceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano, se obtiene por alcoholisis ácida de este último el 3 β -aciloxi-17 β -hidroxi-11-ceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano y se oxida este compuesto según los procedimientos usuales para llegar al 3 β -aciloxi-11,17-diceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano; o bien se reduce el 3 β -aciloxi-17 β -hidroxi-11-ceto-18-nor-13 α -androstano dando 3 β -aciloxi-11 β -17 β -dihidroxi-18-nor-D-homo-13 α -androstano, que se saponifica para llegar al 3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-18-nor-D-homo-13 α -androstano; o bien se saponifica el 3 β -aciloxi-17 β -acetoxi-11-ceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano dando 3 β ,17 β -dihidroxi-11-ceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano y se oxida este compuesto dando 3,11,17-triceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano.
- 20 2º.- Un procedimiento según el punto 1 caracterizado porque el ácido que da un ester difícilmente saponificable es ácido benzoico.
- 3º.- Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque el agente de enlización utilizado es la mezcla de cloruro de acetilo-anhidrido acético en presencia de una base terciaria.
- 25 4º.- Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se efectúa la bromuración en presencia de colidina.
- 5º.- Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque la hidrogenación catalítica del doble enlace 12-13 se efectúa



251342^{-7A}

en presencia de negro paladiado.

62.- Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque la bromhidrina en 9,11 se forma por la acción de la N-bromosuccinimida en presencia de ácido perclórico.

5 72.- Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque el alcohol utilizado para la alcoholisis ácida del 3 β -aciloxi-17 β -acetoxi-11-ceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano que da el 3 β -aciloxi-17 β -hidroxi-11-ceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano, es metanol.

10 82.- Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se efectua la saponificación del 3 β -aciloxi-17 β -acetoxi-11-ceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano al 3 β ,17 β -dihidroxi-11-ceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano en presencia de glicol.

15 92.- Un procedimiento según los puntos 1 y 7, caracterizado porque se efectúa la saponificación del 3 β -aciloxi-17 β -hidroxi-11-ceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano al 3 β ,17 β -dihidroxi-11-ceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano en presencia de glicol.

20 102.- Un procedimiento según los puntos 1 y 9, caracterizado porque se efectua la oxidación del 3 β ,17 β -dihidroxi-11-ceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano a 3,11,17-triceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano por medio de anhídrido crómico en presencia de ácido acético.

25 112.- Un procedimiento según los puntos 1 y 7, caracterizado porque se obtiene por oxidación del 3 β -aciloxi-17 β -hidroxi-11-ceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano, por medio de anhídrido crómico en presencia de ácido acético, el 3 β -aciloxi-11,17-diceto-18-nor-D-homo-13 α -androstano.

251342-7 AGO



12^a.- Un procedimiento según los puntos 1 y 7, caracteri-
 zado porque se reduce por los borohidruros alcalinos el 3 β -aci-
 loxi-17- ~~β~~ -hidroxi-11-ceto-18-nor-D-hono-13 α -androstano al
 3 β -aciloxi-11 β , 17 β -dihidroxi-18-nor-D-hono-13 ~~α~~ -androsta-
 5 no y se saponifica este compuesto en presencia de glicol dando
 3 β , 11 β , 17 β -trihidroxi-18-nor-D-hono-13 α -androstano.

13^a.- Un procedimiento de preparación de compuestos este-
 roides oxigenados.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y
 para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiuna hoja escritas a máquina
 por una sola cara.

Madrid. - 7 AGO. 1959

P. A.
 Alberto de Elzaburu
 Por Poderes