

3 SEP. 1959

P. - 18.259

Nº 367 n



251.876

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E      D E      I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

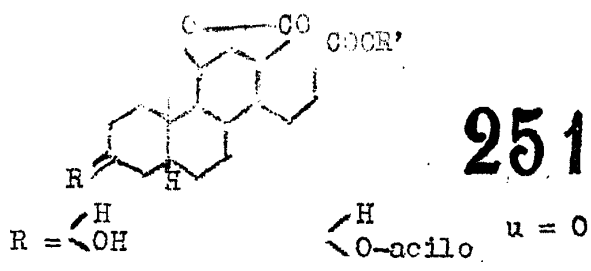
a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE, entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia, por  
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LACTONAS ESTEROIDES".-

---

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de lactonas esteroides formadas por esterificación intramolecular de un carboxilo en 18 con el hidroxilo en 11/ $\beta$  de los ácidos 3 $\alpha$ , 11/ $\beta$ -dihidroxi 13,17-seco-etiocolano 5 17,18-dicico y 3-ceto 11/ $\beta$ -hidroxi 13,17-seco-etiocolano 17,18-dicico así como de sus derivados tal como sus esteres o de sus derivados acilados en el caso del ácido dihidroxilado, respondiendo estos compuestos a la fórmula general siguiente:



251876



R' = H o alcoholo inferior

Estos compuestos se emplean como productos intermedia-  
 rios en la síntesis de esteroides portadores de esta función  
 lactona susceptible de ser reducida a hemiacetal, función que  
 5 caracteriza a la aldosterona.

De acuerdo con el procedimiento de la invención, se uti-  
 liza como producto de partida el ester metílico del ácido 3 $\alpha$ -  
 hidroxí 11-ceto 13,17-seco  $\Delta^{12}$ -etiocoleno 17-oico, I, fácil-  
 mente accesible por esterificación del ácido correspondiente  
 10 (ácido de Wendler) cuya preparación ha sido descrita por N.L.  
 WENDLER, D. TAUB y H.L. SLATES (J. Am. Chem. Soc., 1955, 77,  
 3559). Esta esterificación se realiza fácilmente según los pro-  
 cedimientos conocidos, por ejemplo por acción del metanol sul-  
 fúrico. Por ciclización en presencia de *t*-butilato o de *t*-amila-  
 15 to de sodio o de potasio en tolueno o en xileno, el ester I pro-  
 porciona el 3 $\alpha$ ,17-dihidroxí 11-ceto-18-nor- D-homo  $\Delta^{12,17a}$ -  
 etiocoladieno, II, que puede reducirse catalíticamente en pro-  
 sencia de negro paladiado o de platino a 3 $\alpha$ -hidroxí 11,17-di-  
 ceto 13-nor D-homo 13 $\alpha$ -etiocolano, III, que se protege con  
 20 vistas a la reducción de la función cetónica en 11, por aceta-  
 lización en 17, según los procedimientos conocidos, bien sea  
 haciendo reaccionar un ortoformiato de alcoholo o un glicol en  
 presencia de ácido *p*-toluono-sulfónico, o bien por doble cam-  
 bio de funciones con un acetal de cetona como el metiletildio-  
 25 xolano. El acetal IV así obtenido se reduce por la acción de



un borohidruro alcalino en un disolvente hidrosoluble como el metanol o el tetrahidrofurano, operando en presencia de agua y de sosa. Después de acidificación de la mezcla reaccional, se aísla el  $3\alpha$ ,  $11\beta$ , -dihidroxi 17-ceto 18-nor D-homo-  $13\alpha$ -etiocolano, V. Haciendo reaccionar sobre este compuesto V el derivado sodado del formiato de metilo o etilo, se aísla, lo cual no era de esperar en absoluto, el  $3\alpha, 11\beta$  -dihidroxi 17-ceto 17a-hidroximetileno 18-nor D-homo  $13\alpha$  -etiocolano, VI, en lugar del isómero 16-hidroximetilónico que podría haberse previsto. El compuesto VI, por tratamiento con agua oxigenada en presencia de sosa, seguido de acidificación, se transforma en lactona 18-11 del ácido  $3\alpha$ ,  $11\beta$  -dihidroxi 13,17-seco etiocolano 17,18-dioico, VII, buscado, que se puede oxidar por los procedimientos usuales en la química de los esteroides, pasando a cetoácido (A, R = O) o esterificar o acilar (R' = alcoholo) (R =  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{O-acilo} \end{matrix}$ ).

Se sobreentiende que, sin apartarse por esto del marco de la invención, se puede pasar también del compuesto II al compuesto V por la variante siguiente. Por acción del anhídrido acético en presencia de una base terciaria como la piridina o la metiletilpiridina, se transforma el compuesto II en  $3\alpha$ , 17-diacetoxi 11-ceto 18-nor D-homo  $\Delta^{12,17a}$ -etiocoladieno, IX, cuyo grupo acetoxilo en 17, en calidad de ester enólico, es más fácilmente saponificable que el acetoxilo en posición 3. Según otra particularidad de la presente invención, se somete pues el compuesto IX a una monosaponificación por la sosa o la potasa hidroalcohólica y se obtiene el  $3\alpha$ -acetoxi 17-hidroxi 11-ceto 18-nor D-homo  $\Delta^{12,17a}$ -etiocoladieno, X. Por reducción catalítica de los dos dobles enlaces en presencia de negro paladiado o de un catalizador al platino, se obtiene el

251876



3  $\alpha$ -acetoxi 17  $\beta$ -hidroxi 11-ceto 13-nor D-homo 13  $\alpha$ -etiocolano, XI. Este compuesto XI se oxida por los agentes usuales en la serie esteroide, como por ejemplo el ácido crómico en medio acético, dando 3  $\alpha$ -acetoxi 11,17-diceto 18-nor D-homo 13  $\alpha$ -etiocolano, XII, cuya función cetónica en posición 17 se protege por acetalización de acuerdo con los procedimientos conocidos. De este modo se llega al 3  $\alpha$ -acetoxi 11-ceto 17-etileno dioxi 18-nor D-homo 13  $\alpha$ -etiocolano, XIII, que se reduce por medio de un borohidruro alcalino en un disolvente hidrosoluble como el metanol o el tetrahidrofurano operando en presencia de agua de soda. Se llega así, con saponificación simultánea del acetoxilo en posición 3 y después de liberación de la función cetona en 17 por acidificación, al 3  $\alpha$ , 11  $\beta$ -dihidroxi 17-ceto 18-nor D-homo 13  $\alpha$ -etiocolano, V.

Por otra parte, sin apartarse en modo alguno del marco de la invención, se puede pasar de esta cetona dihidroxilada, V, a la lactona buscada VII, transformando este compuesto en su diacetato 3,11, XIV, por acción de un reactivo de acetilación enérgico, tal como la mezcla de anhídrido acético y de ácido acético en presencia de ácido p-tolueno-sulfónico. Tratando XIV por un perácido tal como el ácido per-ftálico o per-benzoico en un disolvente neutro como el éter, se obtiene una mezcla de lactonas de la cual se aísla, por cromatografía, la lactona 17-18 del ácido 3  $\alpha$ , 11  $\beta$ -diacetoxi 18-hidroxi 13,17-seco 13  $\alpha$ -etilano 17-oico, que se oxida por el ácido crómico-sulfúrico (mezcla de HEILBRONN) pasando a ácido 3  $\alpha$ , 11  $\beta$ -diacetoxi 13,17-seco etiocolano 17,18-dioico, XIV que, por un tratamiento en caliente por los álcalis seguido de acidificación, se transforma en lactona VII.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin que,

251876

- 3 SEP. 1955



sin embargo, la limiten. Los puntos de fusión son puntos de fusión instantánea determinados sobre bloque de Maquenne.

Ejemplo 1. Preparación de la lactona VIII.

Fase 1: Preparación del éster metílico del ácido de WENDLER, I

5           Se disuelven 5 gr. de ácido de WENDLER (J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 3559) en 50 cc. de metanol que contienen 0,5 cc. de ácido sulfúrico. Se calienta 2 horas a reflujo, se añaden 100 cc. de agua, se expulsa el metanol en vacío y se enfría con hielo. Después de raspar, el aceite obtenido cristaliza.

10       Se oscurren a la trompa los cristales, se lava con agua hasta que las aguas de lavado sean neutras, se oscurre a la trompa y se seca. Se obtienen 5 gr. de éster metílico del ácido 3 $\alpha$ -hidroxi-11-ceto 13,17-seco  $\Delta^{12}$ -otiocolono 17-oico, I, bruto (o sea, un rendimiento de 96%); p. de f. 110 $^{\circ}$  C., utilizab-

15       le directamente para continuar las reacciones. Para el análisis, el producto se recristaliza en metanol acuoso y después en la mezcla benceno-éter de petróleo. Se presenta entonces en prismas incoloros, p. de f. 113 $^{\circ}$  C.,  $(\alpha)_D^{20} = -37^{\circ},5$  ( $c = 0,5$  %, cloroformo). El espectro U.V. acusa un  $\lambda_{max}$  de 237 m $\mu$  [ $\epsilon = 12.150$  (etanol)]. El producto es insoluble en agua y en éter, soluble en alcohol y acetona.

20

Análisis:  $C_{20}H_{30}O_4 = 334,44$

Calculado: C% 71,82   H% 9,04   O% 19,14

Encontrado: 71,8           9,9           19,2

25           Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Fase 2: Preparación del 3 $\alpha$ ,17-dihidroxi 11-ceto 13-aor D-homono  $\Delta^{12,17}$ -otiocoladiono, II, a partir del éster I.

El éster bruto I, preparado según el ejemplo anterior, a partir de 30 gr. de ácido de WENDLER, se disuelve en 200 cc. de tolueno anhidro. Por otra parte, se disuelven 15 g de so-

30

251876 - 3 SE



dio en 1 litro de alcohol butílico terciario hirviente, se expulsa el alcohol butílico terciario en vacío, se añade tolueno, se destila el alcohol retenido y se disuelve el t-butolato de sodio en 1 litro de tolueno, llevando a ebullición a reflujo; después, sin interrumpir la ebullición, se introduce, con agitación y corriente de nitrógeno, la solución toluénica del ester I. Se forma un precipitado amarillo y se mantiene la ebullición a reflujo todavía durante 2 horas, se enfría, se añade agua, se decanta la fase acuosa y se lava la capa toluénica con agua y con sosa normal. El enol formado pasa a la sosa que se agota con éter para eliminar el tolueno y después se lava el éter con agua. Se reúnen todas las fases acuosas y se introducen lentamente en una solución de 40 cc. de ácido sulfúrico en 500 cc. de agua y se enfría con hielo. El compuesto II buscado precipita. Se filtra, se lava con agua hasta neutralidad y se seca. El producto bruto II obtenido (26 gr.) se purifica por empastado con alcohol y éter y se obtienen, después de secar, 21,3 gr. de compuesto II amarillo pálido, p. de f. 250°C., utilizable directamente para seguir las reacciones (o sea un rendimiento de 75 %). Para el análisis, se le recrystaliza en alcohol acuoso. P. de f. 252° C.,  $n_D^{20} = +158^\circ \pm 2$  (c = 1%, alcohol). El espectro U.V. presenta  $\lambda_{max}$  de 318 m $\mu$  [ $\epsilon = 23.800$  (etanol)], de 244 m $\mu$  y 305 m $\mu$  [ $\epsilon = 11.950$  y 1.360 (cloroformo)].

El producto se presenta en prismas de color amarillo pálido, insolubles en agua, éter y acetona, muy poco solubles en etanol y piridina, solubles en los álcalis acuosos.

Análisis: C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> = 302,40

Calculado: C% 75,46 H% 8,67 O% 15,87

Encontrado: 75,2 8,6 16,2

251876

- 3



Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Fase 3: Preparación del 3 $\alpha$ -hidroxi 11,17-diceto 18-nor D-homo 13 $\alpha$ -otiocolano, III, a partir del diol diónico, II

Se introducen 30 gr. de diol diónico en una mezcla de  
 5 540 cc. de alcohol absoluto y de 60 cc. de agua y se añade negro  
 negro paladado preparado por hidrogenación de una solución acuosa  
 de 2,4 gr. de cloruro de paladio en presencia de 9 gr. de  
 negro, según los procedimientos usuales, se calienta a unos  
 50 $^{\circ}$  C, después se hidrogena entre 45 y 50 $^{\circ}$  C. La absorción de  
 10 hidrógeno se hace lenta después de fijación de 1,4 moléculas  
 de hidrógeno, aproximadamente. Una vez terminada la hidrogena-  
 ción, se filtra a la trompa el catalizador y se lava varias  
 veces con cloruro de metileno y se concentra hasta el tercio  
 del volumen, se decolora por adición de 2 cc. de perhidrol en  
 15 100 cc. de sosa N/2, luego se concentra otra vez hasta que se  
 cuaja en masa. Se añade agua, se enfría con hielo, se filtra  
 a la trompa y se purifica por empastado con éter isopropílico  
 y después con éter. Después de secar, se obtienen 20,5 gr. de  
 20 compuesto III, p. de f. 201 $^{\circ}$  C. (o sea, un rendimiento de  
 68,3%), utilizable directamente para continuar las reacciones.  
 Para el análisis, se le recristaliza en etanol absoluto, p. de  
 f. 203 $^{\circ}$  C.  $t_x/d_{20}^{20} = + 24^{\circ} \pm 1$  ( $c = 1\%$ , etanol). El producto  
 es soluble en cloroforme, alcohol caliente, insoluble en agua,  
 en los ácidos y álcalis diluidos y en el éter. (El diol de par-  
 25 tida es soluble en los álcalis).

Análisis:  $C_{19}H_{28}O_3 = 304,41$

Calculado: C% 74,96 H% 9,27

Encontrado: 74,8 9,2

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

30 Fa. 4: Preparación del 3 $\alpha$ -hidroxi 11-ceto 17-etiloxi

251876



18-nor D-hono 13 $\alpha$ -etiocolano, IV, a partir de la hidroxi dicetona, III

Se calienta la mezcla de 20 gr. de compuesto III, 200 cc. de metiletildioxolano y 300 mg. de ácido p-toluenosulfónico en baño de aceite regulado a 140<sup>o</sup>, aproximadamente, de manera que destilen unos 100 cc. de disolventes en 3 horas. Después se expulsa el resto de metiletildioxolano en vacío. El residuo cristalino se disuelve en cloruro de metileno y la solución se lava primero con agua bicarbonatada, después con agua, y finalmente se seca sobre sulfato magnésico, se filtra, se pasa por negro, después se concentra hasta consistencia siruposa. Por adición de éter isopropílico hirviente, el acetal cuaja en masa. Se enfria con hielo, se filtra a la trompa y se lava con éter isopropílico obteniéndose, después de secar a 100<sup>o</sup> C., 19,7 gr. (o sea un rendimiento de 86%), de compuesto IV, que funde a 160<sup>o</sup>C., solidificándose otra vez para fundir de nuevo a 180<sup>o</sup> C.

Por hidrólisis ácida de las aguas madres evaporadas a sequedad, se recupera todavía 9% de producto de partida, III, p. de f. 203<sup>o</sup> C., lo que aumenta el rendimiento global a 95%.

El compuesto IV es soluble en cloroformo y alcohol, poco soluble en acetona y éter, insoluble en agua y en álcalis diluidos. Los ácidos lo descomponen regenerando la dicetona III,

Análisis: C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> = 348,47

Calculado: C% 72,38 H% 9,26

Encontrado: 72,3 9,2

Fase 5: Preparación del 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dihidroxi 17-ceto 18-nor

D-hono 13 $\alpha$ -etiocolano, V, a partir del acetal, IV

Se ponen en suspensión, con agitación mecánica, 20 gr. de borohidruro de potasio en 60 cc. de agua que contiene 1 cc.



251876

de lejía de sosa al 40%; después se añaden 20 gr. de acetal  
 IV y 200 cc. de metanol y se calienta a reflujo durante unas  
 3 horas. Se concentra la solución límpida bajo vacío hasta me-  
 dio volumen, aproximadamente y se diluye a continuación añadien-  
 5 do 200 cc. de agua; se filtra a la trompa el acetal que ha cris-  
 talizado y se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de  
 lavado. Después de aspiración a la trompa y secar, se obtienen  
 19,7 gr. (o sea, un rendimiento de 98,5%); p. de f. 184-186° C.  
 Se vierte sobre 60 cc. de ácido acético acuoso al 50% y se ca-  
 10 lienta a reflujo. Se hace hervir durante 1 minuto. El compues-  
 to V que cristaliza en cuanto se hierve, se filtra a la tron-  
 pa después de enfriar con hielo, se le lava con ácido acético  
 acuoso, luego con agua y se obtienen, después de secar, 16,5  
 gr. (o sea, un rendimiento global de 93%) de compuesto 11 $\beta$ -  
 15 hidroxilado V, buscado, en forma de hojuelas brillantes, p.  
 de f. 236° C.  $[\alpha]_D^{20} = +17^{\circ} \pm 1$  (c = 1%, etanol). El pro-  
 ducto es poco soluble en alcohol, benceno y cloroformo, o in-  
 soluble en el agua, los ácidos y álcalis diluidos acuosos.

Análisis :  $C_{19}H_{30}O_3 = 306,43$   
 20 Calculado: C% 74,47 H% 9,87 O% 15,66  
 Encontrado: 74,7 9,6 15,5

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Fase 6: Preparación del 3 $\alpha$ -11 $\beta$ -dihidroxi 17-ceto 17 $\alpha$ -hidro-  
metileno 18-nor D-homo 13 $\alpha$ -etiocolano, VI, a partir de la  
 25 tona 3 $\alpha$ -11 $\beta$ -dihidroxilada, V.

En 75 cc. de benceno anhidro, al cual se han añadido  
 bolas de vidrio, se introducen 4 gr. de metilato sódico, só-  
 lido, se expulsa el aire por una corriente de nitrógeno, se añ-  
 den 6 cc. de formiato de etilo, se cierra herméticamente y se  
 30 agita durante 15 minutos en el aparato de sacudir. Se abre el

251876



recipiente, se introducen, bajo corriente de nitrógeno, 7,5 gr. de ~~30%~~ 11  $\beta$ -dihidroxi 17-ceto 18-nor D-homo 13  $\alpha$ -etiocolano, V, se cierra de nuevo herméticamente y se agita con intensidad durante 4 horas en el aparato de sacudir. Se forma una suspensión amarilla, gelatinosa. Se abre con precaución y se introduce en el recipiente una mezcla de 50 cc. de agua y de 50 gr. de hielo. Se agita, se separan las bolas de vidrio y se las lava varias veces con agua y después con un poco de éter; se juntan los líquidos de lavado con la mezcla reaccionante, se decanta la fase acuosa amarilla y se extrae de nuevo el benceno dos veces con agua. Las fases acuosas reunidas se lavan con un poco de éter que se extrae nuevamente con agua. Se agrega esta agua a la fase acuosa lavada con éter, se añaden 50 cc. de cloruro de metileno y se acidifica rápidamente por adición de 5 cc. de ácido acético. Se agita, se decanta, se extrae la fase acuosa dos veces con cloruro de metileno, que se junta con el extracto principal, se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a sequedad, bajo atmósfera de nitrógeno. El residuo se recoge en caliente en un poco de cloruro de metileno. El derivado formilado VI comienza a cristalizar. Se completa la cristalización por adición de éter, se enfría con hielo durante 1 hora, se escurre a la trompa, se lava con éter y se seca. Se obtienen 6,5 gr. (o sea, un rendimiento de 80%) del compuesto VI buscado, p. de f. 190-192° C., completamente soluble en la ssa normal. El producto de una coloreaación violeta intensa con el cloruro férrico en solución alcohólica. Es soluble en cloroformo, muy poco soluble en éter e insoluble en agua.

Análisis:  $C_{20}H_{30}O_4 = 334,44$

Calculado: C% 71,82 H% 9,04

Encontrado: 72,0 9,2

251876

3 S



Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Las aguas madres de cristalización evaporadas a sequedad dan, por saponificación con sosa hidroalcohólica hirviente, destilación y adición de agua, otros 0,9 gr. más de compuesto V, con lo cual el rendimiento global de la operación sube a 92%.

Fase 7: Preparación de la lactona 18-11 del ácido 3 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dihidroxi 13,17-seco etiocolano 17-18-dioico. VII, a partir del derivado hidroximetilénico, VI.

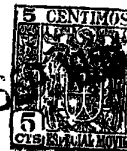
Se disuelven 5,5 gr. de derivado formilado en 55 cc. de sosa normal. Se enfría a 0°, se añaden 10 cc. de perhidrol enfriado a 0° con ayuda de un baño de hielo-metanol. La temperatura sube en seguida a 30° C. Se añaden 31 cc. más de perhidrol helado y se abandona hasta el día siguiente en la nevera. Se vierte entonces la mezcla reaccional en 12 cc. de ácido sulfúrico diluido y se calienta un cuarto de hora a 50° C., después se enfría con hielo, se filtra a la trompa el precipitado pulverulento. Después de lavar con agua helada y secar, se obtienen 4,65 gr. de lactona VII bruta, que se purifica por recristalización en ácido acético acuoso de 50%. Después de escurrir a la trompa, lavar con ácido acético acuoso al 75%, luego con agua y después secar, el rendimiento en lactona VII es de 51-52% con relación al producto de partida, VI. El compuesto VII, recristalizado en ácido acético acuoso, se presenta en prismas puntiagudos, p. de f. 246-248°C.,  $[\alpha]_D^{20} = -6^\circ \pm 2$  (c = 1%, etanol). Es soluble en alcohol y en los álcalis diluidos acuosos, muy poco soluble en acetona, agua y ácidos diluidos acuosos, insoluble en cloroformo y éter.

Análisis: C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> = 336,41

Calculado: C% 67,83 H% 8,39  
Encontrado: 68,0 8,5

251876

- 35



5 El espectro infrarrojo en suspensión en el nujol presenta la banda  $\gamma$ -lactona hacia  $1.740 \text{ cm.}^{-1}$ . El ester metílico en 17 de esta lactona, en solución en cloroformo, presenta la banda a  $1.770 \text{ cm.}^{-1}$  característica de las  $\gamma$ -lactonas no asociadas.

Este producto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 8: Preparación de la lactona 18-11 del ácido 3-ceto 11  $\beta$ -hidroxi 13,17-seco etiocolano 17,18-dioico, VIII, a partir de la dihidroxilactona, VII.

10 A una solución de 2,45 gr. de lactona VII en 10 cc. de ácido acético glacial, se añaden a  $20^{\circ}$ , 6 cc. de solución de ácido crómico al 10% en ácido acético. Después de 1 hora de reposo a  $20^{\circ}$ , se diluye por 10 volúmenes de agua y se extrae con cloruro de metileno. La solución orgánica se lava con agua  
15 a neutralidad y se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente, se recoge con éter obteniéndose un rendimiento de 72% de lactona VIII, que se presenta en agujas incoloras; p. de f.  $240^{\circ} \text{ C.}$ , insolubles en agua, en los ácidos diluidos y el éter; solubles en los álcalis diluidos acuosos, el  
20 cloroformo, el cloruro de metileno y el ácido acético.

Análisis:  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5 = 334,4$

Calculado: C% 68,24 H% 7,84

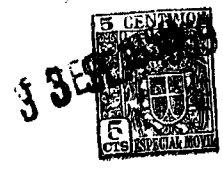
Encontrado: 68,3 8,0

25 El espectro infrarrojo en solución en cloroformo presenta la banda  $\gamma$ -lactona a  $1.773 \text{ cm.}^{-1}$ .

Este producto no está descrito en la literatura.

Ejemplo 2: Preparación del 3  $\alpha$ -11  $\beta$ -dihidroxi 17-ceto 18-nor D-homo 13  $\alpha$ -etiocolano, V, a partir del diol II, por intermedio del 3  $\alpha$ -acetoxi 11-ceto 17-hidroxi 18-nor D-homo 13  $\alpha$ -etiocolano, XI.

30



251876

Fase 1: Preparación del 3 $\alpha$ ,17-diacetoxi 11-ceto 18-nor D-ho-  
no  $\Delta$ <sup>12,17a</sup>-etiocoladieno, IX, a partir del diol, II.

5 Se ponen en suspensión 11,7 gr. de diol II en 44 cc. de  
piridina, se añaden 22 cc. de anhídrido acético. Al cabo de 15  
minutos aproximadamente hay disolución total. Se deja en repo-  
so durante una noche en la nevera, se vierte sobre una mezcla  
de agua y de hielo, se filtra, se lava con agua y se seca. El  
producto bruto así obtenido se recritaliza en etanol. Después  
de escurrir a la trompa, lavar y secar, se obtienen 10,5 gr.  
10 de derivado diacetilado, IX, p. de f. 179-180<sup>o</sup> C.  $n_D^{20} =$   
 $+ 153^{\circ} \pm 2$  ( $c = 1\%$ , cloroformo). El espectro U.V. presenta  
 $\lambda_{\text{máx.}} = 283 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 24.500$ , etanol).

15 El producto se presenta en prismas masivos de color ama-  
rillo pálido, insolubles en agua y éter, poco solubles en el  
alcohol, solubles en cloroformo y benceno.

Análisis:  $C_{23}H_{30}O_5 = 386,47$

Calculado:	C% 71,48	H% 7,82	O% 20,70
Encontrado:	71,3	7,8	21,0

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20 Fase 2: Preparación del 3 $\alpha$ -acetoxi 11,17-diceto 18-nor D-  
no 13 $\alpha$ -etiocolano, XII, a partir del enol diacetilado, IX.

25 Se disuelven 5 gr. del compuesto IX, en caliente, en  
100 cc. de alcohol absoluto; se enfría a -15<sup>o</sup>, se añaden 28 cc.  
de sosa N, se deja durante 30 minutos a la temperatura ambien-  
te y se acidifica a pH 3 por adición de ácido clorhídrico nor-  
mal; se obtiene así una solución ácida hidroalcohólica del com-  
puesto X. Se quiere aislar el compuesto X, se filtra la so-  
lución acidificada, se concentra en vacío hasta formación de  
turbidez, se deja cristalizar, se añade agua, se filtra, se  
30 oscurece a la trompa, se seca y se purifica por recritalizaci.

251876



en benceno seguida de una recristalización en acetato de etilo. El compuesto X puro, p. de f. 180-182° C.,  $[\alpha]_D^{20} = +153^{\circ} \pm 0,5$  ( $c = 1\%$ , etanol) es soluble en alcohol y en álcalis diluidos acuosos, soluble en acetato de etilo y benceno en caliente, insoluble en éter y en agua.

Análisis:  $C_{21}H_{28}O_4 = 344,44$

Calculado: C% 73,22 H% 8,19 O% 18,58

Encontrado: 73,2 8,2 18,8

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10 Para la continuación de las operaciones, se emplea la solución ácida hidroalcohólica del compuesto X, que se hidrogena directamente después de adición de 2 gr. de negro paladiado que contiene 10% de paladio. Al cabo de una hora se fijan 516 cc. de hidrógeno (teórico, 580 cc.). Se filtra el catalizador y se concentra el filtrado en vacío hasta que comienza turbidez. Se añaden entonces 100 cc. de agua, se extrae con cloroformo y se lavan los extractos cloroformicos reunidos con sosa, después con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca la fase cloroformica sobre sulfato magnésico, se 15 filtra y se evapora a sequedad. Se obtienen 4,1 gr. de aceite amarillo (o sea, un rendimiento de 92%) que representa el compuesto XI bruto que se oxida directamente sin purificación previa.

25 Si se quiere obtener el compuesto XI, puro, se hidrogena X puro, como se ha indicado antes, se separa el catalizador por filtración, se decolora el líquido enroscado haciéndolo pasar por negro y se evapora a sequedad en vacío y se tritura el residuo gomoso con éter. Se obtiene así el producto XI cristalizado, que se purifica para el análisis por disolución en 30 acetato de etilo caliente y adición de éter isopropílico hasta

251876



conienzo de turbidez. P. de f. 162° C.  $n_D^{20} = + 33^{\circ} \pm 0,5$   
( $c = 1\%$ , cloruro de metileno). Este compuesto es soluble en  
cloroformo, benceno, acetato de etilo y alcohol, poco soluble  
en éter, insoluble en agua, ácidos y álcalis diluidos.

5 Análisis:  $C_{21}H_{32}O_4 = 348,47$   
Calculado: C% 72,33 H% 9,26 O% 18,37  
Encontrado: 72,2 9,1 18,2

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

La oxidación del compuesto XI bruto se realiza de la  
10 manera siguiente: se disuelve la totalidad del compuesto XI  
acótense en 30 cc. de ácido acético y se agrega muy despacio  
una solución de 3 gr. de anhídrido crónico en 2,5 cc. de agua  
y 17,5 de ácido acético manteniendo la temperatura por debajo  
15 de 20° C. Se deja después en reposo durante 1 hora a la tempe-  
ratura ambiente, se añaden 200 cc. de agua, se enfría con hie-  
lo y se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reu-  
nidos se lavan con agua, con sosa y con agua. Se seca sobre sul-  
fate magnésico, se pasa per negro, se filtra y se evapora a se-  
quedad. El residuo, completamente desembarazado de cloroformo,  
20 se redisuelve en éter. El compuesto XII buscado, cristaliza,  
se oscurece a la tropa, se lava con éter y se obtienen, después  
de secar, 1,4 gr. del producto que funden a 174° C., o sea, un  
rendimiento de 31%.

Para el análisis, se lo recristaliza en metanol. Se pre-  
25 sente entonces en prismas incoloros, p. de f. 180-181° C.,  
 $n_D^{20} = + 41^{\circ},5$  ( $c = 0,5\%$ , etanol). Este compuesto es insolu-  
ble en el agua y en los álcalis diluidos, muy poco soluble en  
éter, soluble en alcohol y cloroformo.

Análisis:  $C_{21}H_{30}O_4 = 346,45$   
30 Calculado: C% 72,8 H% 8,73 O% 18,47  
Encontrado: 72,9 8,8 18,2

251876



Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Fase 3: Preparación del 3 $\alpha$ -acetoxi 11-ceto 17-etilenodioxi 18-nor D-homo 13 $\alpha$ -etiocolano, XIII, a partir de la dicetona, XII.

5 Se pone en suspensión 1 gr. del compuesto XII, obtenido según el modo operatorio descrito en la fase anterior, en 20 cc. de metiletildioxolano. Se añaden 25 mg. de ácido p-toluenosulfónico y se calienta con refrigeración descendente de manera que destilen 10 cc. de la solución en 3 horas. Se enfría con hielo a continuación la solución, se añaden 20 cc. de cloroformo. La fase orgánica se lava con bicarbonato y después con agua hasta neutralidad. Se seca sobre sulfato magnésico, se pasa por negro, se filtra y se evapora a sequedad en vacío.

15 El residuo se recrystaliza en metanol. El compuesto XIII se presenta en agujas brillantes, p. de f. 154 $^{\circ}$  C.  $n_D^{20} = 1.4700 \pm 0.0002$  (c = 1%, etanol).

El compuesto es insoluble en agua, poco soluble en alcohol y éter, soluble en cloroformo.

20 Análisis:  $C_{23}H_{34}O_5 = 390,50$   
Calculado: % 70,73 H 8,78  
Encontrado: 70,7 8,8

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Fase 4: Preparación del 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dihidroxi 17-ceto 18-nor D-homo 13 $\alpha$ -etiocolano, V, a partir del acetal XIII

25 Se calientan 3 gramos de acetal XIII durante 3 horas a reflujo bajo nitrógeno con 3 gramos de borohidruro de potasio en una mezcla de 50 cc. de metanol, 25 cc. de agua y 5 cc. de sosa N. Se enfría con hielo la mezcla reaccionante, se añaden 10 cc. de ácido clorhídrico concentrado, se expulsa el metanol en vacío, se añaden 200 cc. de agua, se enfría con hielo,

30

251876



se filtra el compuesto V, se lava con agua, después con éter y se seca. Se obtienen 2,2 gr. del compuesto V, P. de f. 236°C.,  $n_D^{20} = +17^{\circ} \pm 1$  ( $n_D = 1^{\circ}$ , etanol) idéntico en todos los aspectos con el compuesto V descrito en la fase 5 del ejemplo 1.

5 Análisis:  $C_{19}H_{30}O_3 = 306,43$   
Calculado: C% 74,47 H% 9,87 O% 15,66  
Encontrado: 74,7 9,6 15,5

10 Ejemplo 3: Preparación de la lactona 18-11 del ácido 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dihidroxi 13,17-seco etiolano 17,18-dioico, VII, por la lactona intermedia 17-18 (XV)

Fase 1: Preparación de la lactona 17-18 del ácido 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dihidroxi 18-hidroxi 13,17-seco etiolano 17-cico, XV, a partir del compuesto V.

15 Se disuelven 9,5 gr. de compuesto V obtenido según los ejemplos 1 (fase 5) o 2 (fase 4), en la mezcla de 28 cc. de anhídrido acético, 140 cc. de ácido acético y 1,4 gr. de ácido p-toluenosulfónico. Después de una noche de reposo a la temperatura ambiente, se precipita lentamente con agua. El aceite precipitado se extrae con cloroformo, el extracto se lava con una  
20 solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y después con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca el extracto cloroformico sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo, constituido por el diéster XIV, se priva del anhídrido acético que contiene, recogiendo en metanol,  
25 neutralizando con sosa en presencia de fenolftaleína; después se precipita por adición de agua, se extrae con cloroformo, se lava el extracto con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad. Se obtienen 11,3 gr. de diacetato XIV en forma de aceite anaranjado, o sea, un rendimiento de 85%.

30 Se disuelven 18,37 gr. de diéster, XIV, preparado como



251876

acaba de indicarse, en 200 cc. de éter anhidro y se añaden 80 cc. de una solución al 50% de ácido per-ftálico en éter, y se deja durante una noche a la temperatura ordinaria, neutralizando a continuación la mezcla reaccional que contiene una suspensión de ácido ftálico, por adición de una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se observa una cristalización en la capa otórea. Se decanta y se escurre a la trompa los cristales, se lava con éter y se seca. Se obtienen 3,6 gr. de una lactona isómera de XV bruta que se purifica por disolución en cloruro de metileno, lavado del extracto con agua, desecación sobre sulfato sódico, filtración y evaporación a sequedad. El residuo, recogido con éter, da 2,9 gr. de lactona pura, p. de f. 232-234°C.,  $[\alpha]_D^{20} = + 23^{\circ} \pm 0,5$  ( $c = 1\%$ , cloroformo) soluble en los álcalis diluidos acuosos y en alcohol caliente, insoluble en éter, en agua y en ácidos diluidos.

Análisis:  $C_{23}H_{34}O_6 = 406,5$

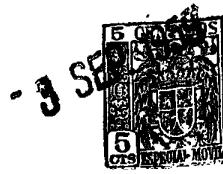
Calculado: C% 67,95 H% 8,43 O% 23,62

Encontrado: 67,8 8,5 23,9

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Las aguas madres otóreas de esta lactona se evaporan a sequedad después de haberlas lavado con agua y desecado sobre sulfato sódico. El residuo gaseoso se cromatografía sobre alúmina "ácida" después de disolución en una mezcla benceno-éter de petróleo a partes iguales. La elución por la misma mezcla de disolventes da, según el análisis, una dilactona que cristaliza, después de evaporación de los disolventes, por adición de éter. Después de recristalización en el éter isopropílico, da punto de fusión 177-178°C.  $[\alpha]_D^{20} = + 50^{\circ} \pm 0,5$  ( $c = 1\%$  cloroformo), soluble en acetona, cloroformo, éter y álcalis diluidos.

-18-



Análisis:  $C_{21}H_{30}O_6 = 378,45$   
 Calculado: C% 66,65 H% 7,99  
 Encontrado: 66,7 7,9

251876

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

- 5 Eluciones consecutivas con benceno, éter y acetato de etilo dan todas el mismo producto, XV, que cristaliza por adición de éter a los residuos secos de los eluatos. Partiendo de 14,4 gr. de residuo aceitoso de las aguas madres sometidas a la cromatografía, se recogen así 3,2 gr. de compuesto XV,
- 10 p. de f. 190° C. Para el análisis, se recrystaliza por disolución en acetato de etilo y adición de éter isopropílico. P. de f. 190-191° C.,  $n_D^{20} = + 20,5 \pm 0,5$  ( $d = 1\%$ , cloroformo). El producto es soluble en cloroformo, acetato de etilo, alcohol y álcalis diluidos acuosos, muy poco soluble en éter,
- 15 insoluble en agua y en ácidos diluidos.

Análisis:  $C_{23}H_{34}O_6 = 406,5$   
 Calculado: C% 67,95 H% 8,43 O% 23,62  
 Encontrado: 68,0 8,3 23,8

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

- 20 Fase 2: Preparación del ácido 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ -diacetoxi 13,17-seco etiolano 17,18-dioico, XVI.

- Se pone en suspensión, con agitación mecánica, 1 gr. de lactona XV (p. de f. 190-191° C.) en 7,5 cc. de acetona y se añaden, gota a gota, 1,5 cc. de licor obtenido disolviendo
- 25 10,3 gr. de anhídrido crónico en 30 cc. de agua y 8,7 cc. de ácido sulfúrico. La temperatura aumenta a medida que se introduce el oxidante y la mezcla reaccional hierve finalmente al mismo tiempo que se observa, después de disolución de la lactona, que la mezcla reaccional toma color verde y se forma un
- 30 precipitado verde oscuro. Se deja en reposo durante una noche,

251876 - 3



se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se extrae por medio de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la fase acuosa se acidifica, hasta que vira al azul el papel rojo congo, por ácido clorhídrico normal. El precipitado formado se recoge en acetato de etilo y el extracto se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra en vacío a pequeño volumen. Cristaliza el compuesto XVI. Se añade éter, se filtra, se lava con éter y se seca. Se obtienen 0,490 gr. de compuesto XVI, p. de f. 228-230° C. Para el análisis, se recristaliza por disolución en acetato de etilo y adición lenta de éter isopropílico. El punto de fusión no varía.  $n_D^{20} = +41^{\circ} \pm 0,5$  ( $c = 1\%$ , cloruro de metileno). El producto es soluble en acetona, acetato de etilo, alcohol y álcalis diluidos acuosos. Es insoluble en agua, en éter y en cloroformo.

Análisis:  $C_{23}H_{34}O_8 = 438,5$   
 Calculado: C% 62,99 H% 7,82 O% 29,19  
 Encontrado: 62,8 7,8 28,9

Fase 3: Preparación de la lactona 1E-11 del ácido 3 $\alpha$ -11 $\beta$ -dihidroxi 13,17-seco etiocolano 17,18-dioico, VII, a partir del diácido, XVI.

Se disuelven 1.175 gr. de diácido, XVI, en 5 cc. de lejía de sosa de 36° Bé, y se hierve a reflujo durante 2 horas. Se añaden 15 cc. de agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado hasta viraje al azul del papel rojo congo. El producto VII formado cristaliza. Se escurre a la trompa, se lava con agua y se seca. Se obtienen 0,868 gr. o sea, un rendimiento cuantitativo de lactona VII bruta que se purifica por disolución en metilacetona, filtración de esta solución y concentración a un volumen aproximadamente. Los cristales formados se escurren a la trompa, se lavan con acetona, después con éter y luego se secan

251876



P. de f. 246-248° C.,  $n_D^{20} = -6^\circ \pm 2$  ( $d = 1\%$ , etanol), no dan de disminución del punto de fusión con el compuesto VII, descrito en la fase 7 del primer ejemplo, con el cual es idéntico en todos los aspectos.

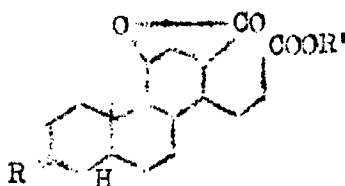
5 Aunque los ejemplos anteriores no tienen ningún alcance limitativo, se puede, desde luego, sin apartarse por ello del marco de la invención, hacer variar la naturaleza de los disolventes empleados, las temperaturas o bien emplear otros derivados acilados distintos de los acetatos mencionados, como  
10 por ejemplo propionatos o benzoatos, o también utilizar, en lugar del ester notílico de partida, otro ester de alcohol inferior.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 15 de Octubre de 1.958, bajo el Número PV. 776.718, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente  
15 Estatuto sobre Propiedad Industrial.

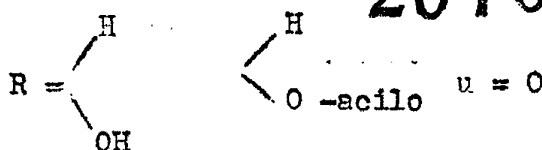
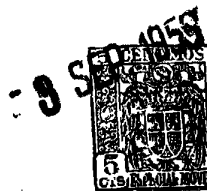
- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:  
20

1º.- Un procedimiento de preparación de lactonas estercoides de la fórmula general



251876



R' = H o alcoholo inferior

caracterizado porque se prepara por esterificación, por los procedimientos conocidos, al éster metílico del ácido 3  $\alpha$ -hidroxi 11-ceto 13,17-seco  $\Delta^{12}$ -etiocoleno 17-oico, se cicliza este éster por acción de un alcoholato terciario en caliente en un disolvente indiferente como el tolueno o el xileno, se reduce catalíticamente el 3  $\alpha$ ,17-dihidroxi 11-ceto 18-nor D-homo  $\Delta^{12,17a}$  etiocoladieno pasando a 3  $\alpha$ -hidroxi 11,17-diceto 18-nor D-homo 13  $\alpha$ -etiocolano, cuya función cetona en posición 17 se protege por acetalización, y se reduce el acetal obtenido por acción de un borohidruro alcalino en un disolvente acuoso en presencia de sosa, se aisla, después de hidrólisis ácida del acetal, el 3  $\alpha$ ,11  $\beta$ -hidroxi 17-ceto 18-nor D-homo 13  $\alpha$ -etiocolano sobre el cual se hace reaccionar el derivado sodado de un formiato de alcoholo inferior y se transforma el 3  $\alpha$ ,11  $\beta$ -hidroxi 17-ceto 17- $\alpha$  hidroximetileno 18-nor D-homo 13  $\alpha$ -etiocolano formado por tratamiento con agua oxigenada alcalina, en lactona 18-11 del ácido 3  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dihidroxi 13,17-seco etiocolano 17,18-dioico que se puede oxidar según los procedimientos usuales en la serie esteroide, pasando a 18-11 lactona del ácido 3-ceto 11  $\beta$ -hidroxi 13-seco etiocolano 17,18-dioico.

2.- Un procedimiento según se reivindica en el párrafo 1, caracterizado porque el alcoholato alcalino terciario utilizado para la ciclización del éster metílico del ácido 3  $\alpha$ -hidroxi 11-ceto 13,17-seco  $\Delta^{12}$ -etiocoleno 17-oico es el t-butilato de sodio o de potasio.

3<sup>o</sup>. - Un procedimiento según se reivindica en los puntos anteriores, caracterizado porque el catalizador utilizado para la reducción catalítica del 3 $\alpha$ , 17-dihidroxi 11-ceto 18-nor D-hono  $\Delta$  12,17 $\alpha$ -etiocoladieno es el negro paladio o el óxido de platino.

4. - Un procedimiento según se reivindica en los puntos anteriores, caracterizado porque se acetaliza el 3 $\alpha$ -hidroxi 11,17-diceto 18-nor D-hono 13 $\alpha$ -etiocolano por la acción de un ortoformiato de alcohol o de un glicol en presencia de ácido p-toluenosulfónico o por doble cambio de funciones con el metiletildioxolano.

5<sup>o</sup>. - Un procedimiento según se reivindica en los puntos anteriores, caracterizado porque se prepara como variante el 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dihidroxi 17-ceto 18-nor D-hono 13 $\alpha$ -etiocolano a partir del 3 $\alpha$ , 17-dihidroxi 11-ceto 18-nor D-hono  $\Delta$  12,17 $\alpha$  etiocoladieno por diacetilación, monosaponificación con los álcalis del acetoxilo en 17, reducción catalítica según c) pasando a 3 $\alpha$ -acetoxi-17-hidroxi 11-ceto 18-nor D-hono 13 $\alpha$ -etiocolano, que se oxida por los agentes usuales en la serie esteroide pasando a 3 $\alpha$ -acetoxi 11,17-diceto 18-nor D-hono 13 $\alpha$ -etiocolano cuya función cetona en posición 17 se protege por acetalización, se efectúa la reducción de la función cetona en 11 por los borohidruros alcalinos en medio alcalino seguida de un tratamiento ácido.

6<sup>o</sup>. - Un procedimiento según se reivindica en los puntos anteriores, caracterizado porque se prepara como variante la lactona 18-11 del ácido 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dihidroxi 13,17-seco etiocolano 17,18-dioico partiendo de 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dihidroxi 17-ceto 18-nor D-hono 13 $\alpha$ -etiocolano por diacetilación en 3-11, tratamiento de este diacetato por un perácido orgánico en disol-

251876



5      vente neutro, aislamiento de la lactona 17-18 del ácido 3 $\alpha$ ,  
11 $\beta$ -diacetoxi 18-hidroxi 13,17 seco etiocolano 17 oico puro  
por cromatografía, oxidación de esta lactona por el ácido cró-  
mico-sulfónico a ácido 3 $\alpha$ ,11 $\beta$  -diacetoxi 13,17-seco etioco-  
lano 17,18-dioico, que se lactoniza por tratamiento en calien-  
te con álcalis y acidificación.

7º. - Un procedimiento de preparación de lactonas este-  
roides.

10      Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede,  
representado en los dibujos que se acompañan y con los fines  
que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas a  
máquina por una sola cara.

Madrid, - 3 SEP. 1959  
P.A.

Alberto de Izabura  
PGR / *[Signature]*



