



254087

254087

BUENA REPRODUCCION  
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA  
DE UNA  
PATENTE DE INVENCION  
EN ESPAÑA

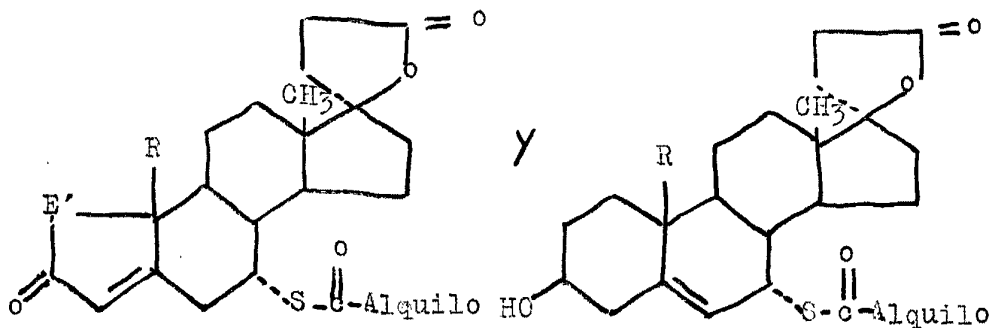
por VEINTE AÑOS, a favor de Mister John A Gella, con domicilio en Lake Forest Illinois, Beverly Place, 794, U. S.A. y Robert G. Tweit, con domicilio en Wilmette, Illinois U.S.A., calle de Birchwood, 2104, , por :

" PROCESO PARA LA PREPARACION DE LAS LACTONA ALCANOILTIO-17a-CARBOXIETIL-17B-HIDROXIANDOSTEN-3-ONAS "

La presente invención está relacionada con un proceso nuevo para la preparación de un nuevo grupo de lactonas de la alcenoiltio-17a-carboxietil-17B-hidroxi-androsten-3-ona, alcenoiltio-17a-carboxietil-3,17B-dihidroxi-androstene y sus 19- no compuestos correspondientes.

5.

En particular, este invento, está relacionado con la preparación de compuestos con la siguiente fórmula estructural:



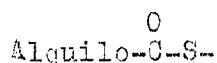


254087

10

en la que E' puede ser un radical etileno, vinileno ó alcenoílticcetileno y R es hidrógeno o un radical metilo excepto cuando E' es un radical vinileno en cuyo caso R puede ser solamente radical metilo.

Por "alcenoíltio" de aquí en adelante se entenderá un radical de la fórmula

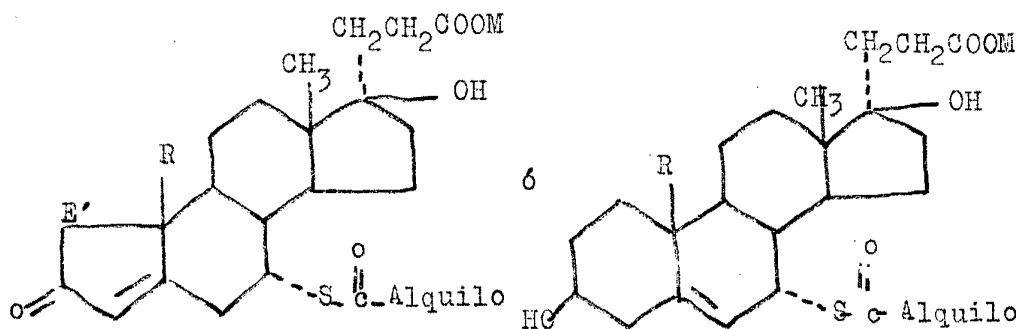


15

el grupo alquilo puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo o cualquier radical que contenga menos de 9 átomos de carbono. Notesé que los radicales alcenoílticalquilenicos designados por las letras E', se limitan a quello que pueda producir inserciones 1ª y/o 7a de la cadena que contine azufre.

20

Los hidroxiacidos ó sus sales alcalinas correspondientes a las lactonas y que se representan por la formula:



pueden considerarse como equivalentes para el objeto del presente invento.

25

En tales fórmulas E' y R son lo que se describió anteriormente; M es hidrógeno, un metal alcalino ó un radical anionio.

Las lactonas, hidroxiacidos y sales que aquí se describen son de gran utilidad debido a sus propiedades farmacológicas. Entre otras cosas, son agentes diuréticos apro-

30



254087

piados para contrarrestar los efectos del acetato de desoxicorticosterona en la excreción urinaria de iones sodio y potasio.

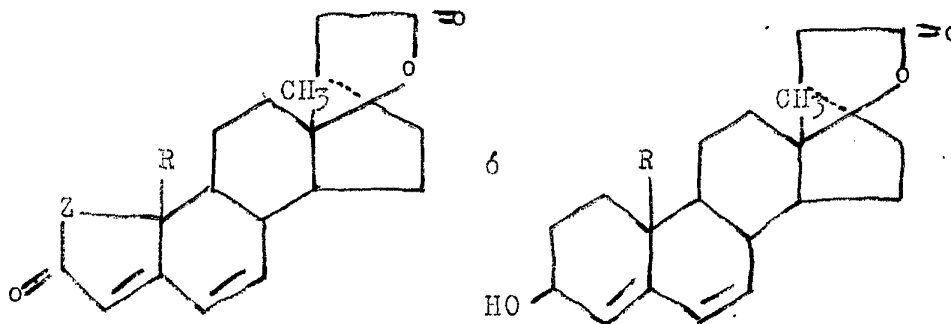
35

Los compuestos descritos en este invento pueden prepararse de preferencia mezclando un ácido tioalcanóico de la fórmula:

O

Alquilo-C-SH

con el esteroide correspondiente de la fórmula:



40

en la que Z es etileno o vinileno y R es lo mismo que se indica anteriormente. Tal reacción se efectúa por calentamiento ó irradiación de la solución con luz ultravioleta. En el caso de los compuestos 3,17B-dihidroxi, el radical trialcanóilo se inserta en la posición 7 de la molécula y la doble ligadura en el anillo A cambia a la posición 5 (6).

45

Los compuestos 3,17B-dihidroxi pueden oxidarse a las correspondientes lactonas alcanoíltio-17a-(2-carboasetil)-17B-hidroxi-androst-4-en-3-ona por medio del trióxido de cromo, generalmente en un solvente neutro o ligeramente básico como acetona.

50

Los químicos, especializados en síntesis orgánicas comprenderán que las lactonas así descritas, en contacto con un alcalí acuoso, se convierten en la sal del hidroxiaácido correspondiente de las cuales se pueden obtener el



254087

55 ácido libre por tratamiento con un compuesto que consti-  
tuya una fuente de protones. Una prolongación en el tiempo  
de reacción conducirá de nuevo a la lactonización.

60 Los siguientes ejemplos describen en detalle cier-  
tos compuestos característicos e ilustrativos de este  
invento. En estos ejemplos la temperatura se da en gra-  
dos (°C.), las cantidades relativas de sustancias se  
expresan en partes por peso, y las presiones en milime-  
tros (mm.) de mercurio.

E J E M P L O I

65 Se calienta a una temperatura de 90°C durante 30  
minutos, una mezcla de una parte de lactona de la -17a-  
(2-carboxietil)-17B-hidroxiandrosta-1,4-dien-3-ona y una  
parte de ácido tioácético se evapora mediante corriente  
de nitrógeno y el residuo se cristaliza con una mezcla  
70 de acetato de etilo, y eter. Recristalizando el producto  
con acetato de etilo, se obtiene la lactona de la-acetil-  
tio-17a-(2-carboxietil-17B-hidroxiandrost--4-4n-3-ona con  
un punto de fusión de 199-200°C (con descomposición).

E J E M P L O II

75 Una mezcla consistente en 7 parte de la lactona de  
la 17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxiandrosta-1,4-dien-3-on  
y 10 partes de ácido tiopropiónico se calienta a 90°C du-  
rante 1 hora. El producto se cristaliza con acetato de  
etilo y la cantidad suficiente de hexano para iniciar  
80 la cristalización. La lactona de la 17a-(2-carboxietil)-  
17B-hidroxi-la-propiniltioandrost-4-en-3-ona así obteni-  
da tiene un punto de fusión de 176-178° C. (con descompo-  
sición).

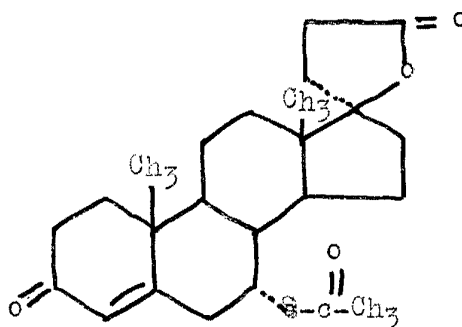
E J E M P L O III



254087

85 Se calienta durante media hora, una mezcla formada por 11 partes de la lactona 17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxiandrost-4,6-dien-3-ona, y diez parte de ácido tioacético a 85<sup>o</sup>-98<sup>o</sup>C durante la indicada media hora. La mayor parte del exceso de ácido tioacético se elimina por destilación al vacío y el residuo se diluye con metanol. El producto deseado, la lactona de 7a-acetiltio-17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxiandrost-4-en-3-ona, con un punto de fusión de 134-135<sup>o</sup>C cristaliza de su solución metanólica. Si se calienta la sustancia anterior por encima de su punto de fusión, el producto solidifica y funde de nuevo a la temperatura de 201.202<sup>o</sup>C.(con descomposición). La lactona de la 7a-acetiltio-17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxiandrost-4-en-3-ona tiene la siguiente fórmula:

100



EJEMPLO IV

105

Una mezcla consistente en 13 partes de la lactona de la 17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxiandrost-4,6-dien-3-ona y 10 partes de ácido tiopropiónico se calienta a 90<sup>o</sup>C durante 30 minutos. Aislado el producto de la reacción como se explica en el ejemplo 3, se obtiene la lactona de la 17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxi-7a-propioniltioandrost-4-en-3-ona con punto de fusión de 192.5-194<sup>o</sup>C.

EJEMPLO V

254087



110 El ácido tiocaprílico se prepara burbujeando ácido  
sulfhídrico lentamente en 102 partes de anhídrido octanói-  
co durante 48 horas con agitación. Al final del período  
de las 48 horas la solución habrá ganado aproximadamente  
12 partes en peso. El ácido tiocaprílico se destila de  
115 la mezcla a una presión de 0.5 mm. y tiene un punto de  
ebullición de 60-64°C.

Una solución consistente en una parte de ácido  
tiocaprílico y una parte de la lactona de la 17a-(2-  
carboxietil)-17B-hidroxiandrost-4,5-dien-3-ona se calien-  
120 ta en baño de vapor durante dos horas. El producto de la  
reacción se disuelve en benceno y se pasa por una columna  
cromatográfica conteniendo gel de sílice, la columna se  
revela con soluciones de acetato de etilo en benceno que  
contine cantidades de acetato de etilo que aumentan gradual-  
125 mente. Al evaporar la elución obtenida con una solución  
al 5% de acetato de etilo en benceno se obtiene la lacto-  
na de la 7a-octanóiltio-17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxiand-  
drost-4-en-3-ona en forma de un aceite; el compuesto tiene  
un máximo de absorción en el ultravioleta a 237.5 mμ y un  
130 coeficiente de extinción aproximadamente de 18,750. Se  
observan máximos en el infrarrojo a 5.65, 5.95, 6.17, 6.80  
y 10,25 micrones.

#### E J E M P L O VI

Una mezcla formada por cinco partes del monometanola-  
135 to de la lactona de la 17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxiand-  
drosta-1,4,6-trien-3-ona y diez partes de ácido tioacético  
se calienta a 85-95°C durante una hora. El exceso de áci-  
do tioacético se elimina por destilación al vacío y el  
residuo se pasa por una columna cromatográfica empacada  
140 con gel de sílice utilizando benceno y acetato de etilo

204087



145 para revelar el cromatograma. Al evaporar la elución obtenida con una solución que contiene 15% de acetato de etilo en benceno se obtiene, el producto deseado, la lactona de la 1a,7a-diacetiltilio-17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxiandrost-4-en-3-ona. El producto se caracteriza por tener un máximo de absorción en el ultravioleta a 236.5 mμ y máximos en el espectro de absorción en el infrarrojo a 3.4, 5.65, 6.0, 6.2, 7.4, 8.5, 8.8 y 10.5 micrones.

150 Substituyendo una cantidad equimolar de ácido tiopropiónico por el ácido tioacético del párrafo anterior de este ejemplo, se obtiene la lactona de la 1a,7a-dipropioniltio-17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxiandrost-4-en-3-ona.

155 E J E M P L O V I I

Una solución consistente en diez partes de monometanolato de la lactona de la 17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxiandrosta-1,4,6-trien-3-ona y tres partes de ácido tioacético con 750 partes de cloroformo se irradia con luz ultravioleta por espacio de tres horas. El cloroformo se elimina por destilación mediante corriente de nitrógeno; el residuo, se disuelve en benceno y se pasa por columna cromatográfica empacada con 300 partes de gel de sílice. La columna se eluye consecutivamente con soluciones al 5%, 8% y 10% de acetato de etilo en benceno, a continuación con soluciones se eluye al 12%, 15% y 20% de acetato de etilo en benceno. Del primer grupo de eluciones y después de evaporar el solvente se obtiene la lactona de la 1a-acetiltilio-17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxiandrosta-4,6-dien-3-ona, la que se caracteriza por tener un máximo de absorción en el ultravioleta a 287 mμ. De las ultimas eluciones y por evaporación del solvente se obtie-

254087



175 ne la lactona de la 7a-acetililtio-17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxiandrosta-1,4-dien-3-ona que tiene un máximo de absorción en el ultravioleta a 239 mμ.

180 Substituyendo una cantidad equimolar de ácido tiopropiónico por el ácido tioacético del párrafo anterior de este ejemplo se obtiene una mezcla de la lactona de la la-propioniltio-17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxiandrosta-4,6-dien-3-ona y la lactona 7a-propioniltio-17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxiandrosta-1,4-dien-3-ona. Esta mezcla se separa mediante la misma técnica cromatográfica ya descrita con anterioridad.

E J E M P L O VIII

185 A una solución que contiene 820 partes de cloranil en 87,000 partes de seleno con una parte de ácido p-toluen sulfónico monohidratado se agregan con agitación y a reflujo 1000 partes de la lactona de la 17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxi-19-norandrost-4-en-3ona. Tal lactona se solubiliza inmediatamente. La solución resultante se mantiene a reflujo durante una hora, se enfría y cromatografía en gel de sílice, usando benceno y acetato de etilo como solventes para el revelado, de esta manera se aísla el producto deseado o sea la lactona de la 17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxi-19-norandrosta-4,6-dien-3-ona, la cual se recristaliza en acetato de etilo y tiene punto de fusión 235-239°C.

200 Una mezcla formada por 47 partes de la lactona de la 17a-(2-carboxietil)17B-hidroxi-19-norandrosta-4,6-dien-3-ona y 100 partes de ácido tioacético se calienta a 80-95°C durante varias horas. El producto se disuelve en benceno y se pasa por una columna cromatográfica empacada con gel de sílice, usando benceno y acetato de etilo como solventes para el revelado. De esta manera se aísla el

204087



205 producto puro o sea la lactona de la 17a-acetil-17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxi-19-norandrost-4-en-3-ona, el cual se caracteriza por tener un máximo de absorción en la región ultravioleta del espectro a 236.5m. El producto tiene el punto de fusión 111-113°C.

210 Substituyendo una cantidad equimolar de ácido tiopropiónico por el ácido tioacético del párrafo anterior de esta ejemplo se obtiene la lactona de la 7a-propionil-17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxi-19-norandrost-4-en-3-ona.

215 E J E M P L O IX

Se calienta a reflujo, durante toda la noche, una solución conteniendo 5 partes de la lactona de la 17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxi-6B-metil-androst-4-en-3-ona y 5 partes de cloranil en 400 partes de xileno conteniendo restos de ácido p-toluen sulfónico se calienta a reflujo toda la noche. El solvente de la solución se elimina por destilación al vacío y el residuo se aísla cromatográficamente en gel de sílice. De esta manera se aísla el producto puro o sea la lactona de la 17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxi-6B-metilandrosta-4,6-dien-3-ona con punto de fusión de 204-205°C.

225 Empleando la técnica del ejemplo 3, pero sustituyendo 11 partes de la lactona de la 17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxi-6-metilandrosta-4,6-dien-3-ona por las 11 partes de la lactona de la 17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxiandrosta-1,4-dien-3-ona, se obtiene la lactona de la 7a-acetil-17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxi-6-acetilandrost-4-en-3-ona. El producto tiene punto de fusión 237-240°C. (con descomposición).

235 E J E M P L O X



A una solución de 0.6 partes de la lactona de la 17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxiandrosta-4,6-dien-3-ona en 55 partes de 2-propanol se agregan con agitación 5 partes de hidruro doble de sodio y boro disuelto en 240 15.7 partes de 2-propanol. Al cabo de 35 minutos, se agrega una solución conteniendo 8.4 partes de ácido acético glacial en 30 partes de agua. Este producto es la lactona de la 17a-(2-carboxietil)-3,17B-hidroxiandrosta-4,6-dien- la cual no se purifica sino que se usa como 245. tal en el siguiente paso.

Una solución conteniendo 2 partes de la lactona del 17a-(2-carboxietil)-3,17B-hidroxiandrosta-4,6-dien- y 2 partes de ácido tioacético se irradian con luz ultravioleta durante 1 hora. El exceso de ácido tioacético se elimina por destilación al vacío y el residuo es el 250 producto o sea la lactona del 7a-acetiltio-17a-(2-carboxietil)-3,17B-dihidroxiandrosta-5(6)-ene.

Una solución fría que contiene una parte de la lactona del 7a-acetiltio-17a-(2-carboxietil)-3,17B-dihidroxiandrosta-5(6)-ene en 79 partes de acetona y se agregan con agitación 26.7 partes de trióxido de cromo en 43.5 partes de ácido sulfúrico concentrado en 100 partes de agua. La solución de trióxido de cromo se agrega hasta la persistencia de un color rojo, después de lo cual se 255 continua agitando durante 5 minutos. Enseguida se agregan unas gotas de solución de ácido clorhídrico en metanol y la mezcla se continúa agitando por una hora más. La solución se diluye con 400 partes de agua y se filtra. El producto crudo se recristaliza en metanol obteniéndose 265 la lactona de la 7a-acetiltio-17a-(2-carboxietil)-17B-hidroxiandrosta-4-en-3-ona con punto de fusión 134-135°C y después de fundir y solidificar con un segundo punto de fusión 201-202°C. (con descomposición).



254087

Los puntos de invención, propios que como nuevos se presentan para que sean objeto de patente de invención en España, por veinte años, son los siguientes:

270

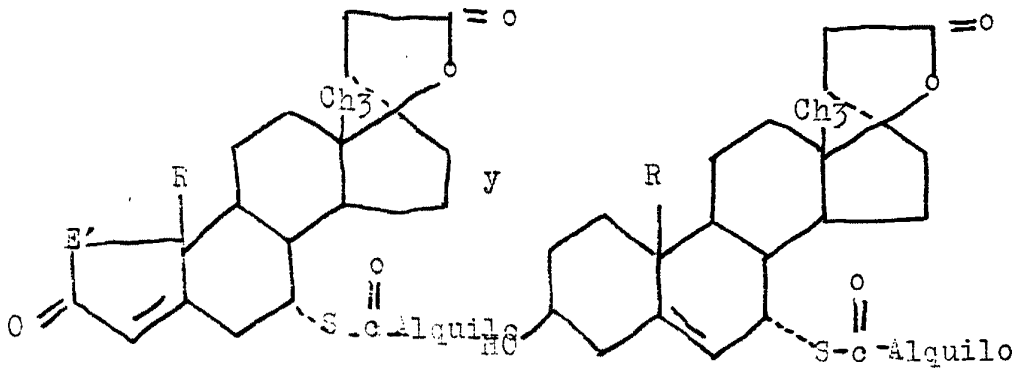
REIVINDICACIONES.

PRIMERA.- PROCESO PARA LA PREPARACION DE LAS LACTONAS

ALCOANOLITIO-17a-CARBOETIL-17B-HIDROXILABROS

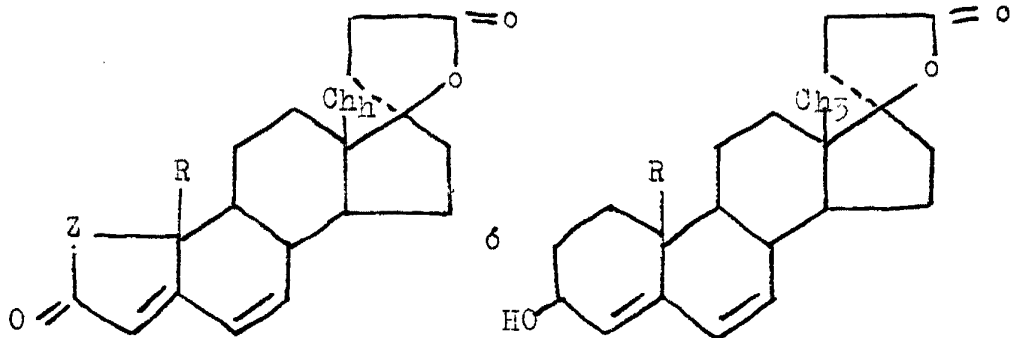
275

2AN-3-ONAS, caracterizado porque la preparación de alco-náiltioesteroides de la fórmula:



en la que E' es un radical etileno, vinileno ó Alquilo-CO-S-CH-CH<sub>2</sub>- y R es hidrógeno ó un radical metilo excep-to cuando E' es vinileno en cuyo caso R solamente puede ser un radical metilo que consisten en hacer reaccionar un ácido tioalcanicoico con el correspondiente esteroide de la fórmula:

280



en la que Z es un radical etileno ó vinileno y R es lo que se definió anteriormente, por calentamiento de la so-lución ó irradiandola con luz ultravioleta.

285

254087



SEGUNDA.- PROCESO PARA LA PREPARACION DE LAS LACTONAS

ALCANOILTIO-17a-CARBOXIETIL-17B-HIDROXIANDROS-

1EN-3-ONAS, caracterizada además, por el proceso para la preparación de la lactona 7a-acetiltio-17a-(2-carboxietil)-17B-Hidroxiandrosc-4,5-dien-3-ona con ácido tiocáctico por calentamiento de la solución o irradiación con luz ultravioleta.

290

TERCERA.- PROCESO PARA LA PREPARACION DE LAS LACTONAS

ALCANDILTIO, 17a-CARBOXIETIL-17B-HIDROXIANDROS-

1EN-3-ONAS.

295

Todo ello tal y como se reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de doce hojas mecanografiadas por una sola cara, foliadas, y que se

Madrid, a diez de diciembre de mil novecien-

tos cincuenta y nueve.

300