

281 914

281 914



27 OCT. 1962

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, entidad francesa, establecida en
35, Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LACTONAS TETRACICLICAS"

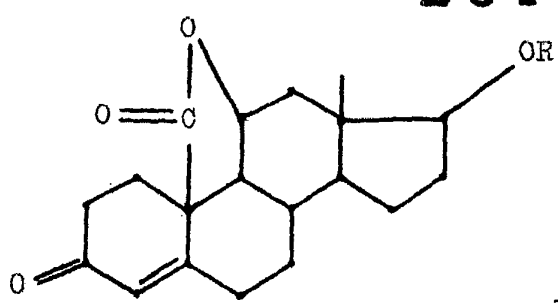
=====

La presente invención tiene por objeto un procedi-
miento de preparación de lactonas tetracíclicas, a saber -
las lactonas 10-11 de los ácidos 3-oxo 11beta-hidroxi 17be
ta-OR delta 4-estreno 10beta-carboxílicos, compuestos que
5 responden a la fórmula I:



281914

5



I

designando R, aquí y en lo que sigue, hidrógeno o el resto acilo de un ácido orgánico inferior.

10 Los nuevos compuestos obtenidos según el procedimiento de la invención, representan productos intermedios importantes para la síntesis de esteroides y pueden servir, especialmente como está indicado en el esquema de reacción B -

15 adjunto, para la preparación de la 11beta-hidroxi 19-nor - testosterona, producto que no era hasta ahora accesible más que por vía microbiológica o aún por series de reacciones -

20 difíciles, efectuadas a partir de 3-oxo 11beta, 21-dihidroxi delta^{1,4,17(20)}-pregnatrieno /ver B.J. MAGERLEIN y colaboradores, J.Am.Chem.Soc., 79, 1508 (1957)/.

20 El procedimiento de preparación de estas lactonas - esteroides reposa sobre la comprobación inesperada de que la acilación de un 5-oxo 11beta-hidroxi 17beta-OR des A estrano (compuesto de la fórmula VIII) proporciona según el

25 agente acilante empleado, un hemiacetal 10-11 de un 5-oxo - 11beta-hidroxi 17beta-OR, 10beta-formil des A estrano, IX A, o la lactona 10-11 de un ácido 5-oxo 11beta-hidroxi 17beta-OR des A estrano 10beta-carboxílico, IX B. El resultado es, por lo tanto, una sustitución del metileno en posición

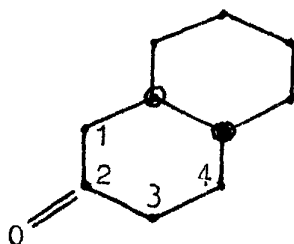
30 10 y no del que ocupa la posición 6, como se podría esperar. Se sabe, en efecto, que las sustituciones y, especial

281914



mente, las acilaciones de una trans decalona de la fórmula:
la:

5



10 se efectúan normalmente en posición 3 de la decalona.

Aunque la solicitante no desea estar limitada por -
consideraciones teóricas, cree que es el efecto de proximi-
dad del hidroxilo en 11 del compuesto tricíclico VIII, el
que provoca la orientación anormal de esta acilación.

15

El procedimiento consiste esencialmente en que se -
trata un 5-etilenodioxo 9alfa, 11alfa-epoxi 17beta-OAc des
A-estrano, IV, designando Ac aquí y en lo que sigue el res-
to acylo de un ácido orgánico inferior, con ácido fórmico,
se protege la cetona en 5 del 5,11-dioxo 17beta-OR des A--

20

estrano resultante, V, por medio de la formación de un eti-
lenocetal, se reduce la cetona en 11 por la acción de un -
hidruro alcalino, se obtiene un 5-etilenodioxo 11beta-hidro-
xi 17beta-OR des A-estrano, VII, el cual, por hidrólisis -

25

ácida, proporciona un 5-oxo 11beta-hidroxi 17beta OR des A-
estrano, VIII, se le somete a la acción de un carbonato de
alcoholo inferior en presencia de un reactivo capaz de trans-
formar un carbonilo en su enolato metálico, tales como los
alcoholatos de metales alcalinos o hidruro de sodio, se ob-

30

tiene la lactona 10-11 de un ácido 5-oxo 11beta-hidroxi 17be-
ta-OR des A-estrano 10beta-carboxílico, se condensa este úl-

281914

27



timo compuesto con la metilvinilcetona en presencia de un agente alcalino de condensación, se hace reaccionar una amina secundaria sobre el producto resultante la lactona 10-11 de un ácido 3,5-dioxo 11beta-hidroxi 17beta-OR 4,5-- seco estrano 10beta-carboxílico, se obtiene una mezcla de enaminas constituida por la lactona 10-11 de un ácido 3-N^{R''} 11beta-hidroxi 17beta-OR delta^{3,5}-estradieno 10beta-carboxílico, y la lactona 10-11 de un ácido 3-N^{R''} 5,11beta-dihidroxi 17beta-OR delta³-estreno 10beta-carboxílico, representando R'' y R''' juntos una estructura cíclica eventualmente oxigenada, o restos alcoholo, iguales o diferentes, se somete esta mezcla a una hidrolisis ácida, y se obtiene la lactona 10-11 de un ácido 3-oxo 11beta-hidroxi 17beta-OR delta⁴-estreno 10beta-carboxílico.

Los compuestos de partida, los 5-etilenodioxi 9alfa, 11alfa-epoxi 17-OAc des A-estrenos, IV, han sido descritos en la patente española número 273.575, titulada "Procedimiento de preparación de nuevos tricíclicos". Su obtención a partir de un 5-oxo 17beta-OAc delta⁹⁽¹⁰⁾ des A-estrano, se indica a título puramente ilustrativo mas adelante.

La obtención directa del derivado 11-cetonico, V, a partir de un 9alfa, 11alfa-epoxi 5-etilenodioxi 17beta-OAc des A-estrano, IV, tratado con ácido fórmico, presenta un caracter inesperado. La reacción se efectúa ventajosamente en medio hidroacetonico.

La formación selectiva del etileno-cetal en 5 de un 5,11-dioxo 17beta-OAc des A-estrano, V, puede ser efectuada según los métodos corrientes, por ejemplo, por reacción con metil etil dioxolano en presencia de ácido p-tolueno sulfonico como catalizador.

281914



La reducción estereoespecífica de la cetona en 11 -
de un 5-etilenodioxi 11-oxo 17beta-OAc des A-estrano, VI,
se realiza fácilmente con ayuda de un hidruro alcalino, --
por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, o un borohidruro.
5 En el caso del primero de estos reactivos, se opera a re--
flujo del disolvente, y se termina siempre por una saponi-
ficación simultanea de la función éster en 17, mientras --
que por el contrario, en el caso de un borohidruro, se pue-
de, si se desea, evitar la saponificación conduciendo la -
10 reacción en frío. La serie de reacciones no afecta en nin-
gún caso al alcohol en 17 que, por consecuencia, puede que
dar indiferentemente en forma libre o esterificada.

En un modo de ejecución del procedimiento de la in-
vención actualmente preferido, se emplea como carbonato de
15 alcoholo inferior el carbonato de etilo, y se opera en pre-
sencia de un alcoholato alcalino, como por ejemplo, metila-
to de sodio o terbutilato de potasio.

La condensación de la lactona 10-11 de un ácido 5--
oxo 11beta-hidroxi 17beta-OR des A estrano, 10beta-carboxí-
20 lico IX B, con metil vinil cetona se realiza, ventajosamen-
te, en presencia de una amina terciaria como agente de con-
densación, por ejemplo, la trietilamina.

Para ciclar la lactona 10-11 de un ácido 3,5-dioxo
11beta-hidroxi 17beta-OR 4,5-seco estrano 10beta-carboxí-
25 lico, X, se emplea, de preferencia, como amina secundaria,
una amina cíclica, más en particular, pirrolidina o morfo-
lina, conduciendose la reacción en un alcohol inferior, co-
mo por ejemplo metanol, o en un disolvente hidrocarbonado
como benceno, en presencia de ácido p-tolueno sulfónico. -
30 Se obtienen, según las condiciones operatorias empleadas,

281914



proporciones variables de dos enaminas XIA y XIB, que son las dos convertibles por hidrólisis ácida en los compuestos I.

5 Esta hidrólisis se realiza fácilmente con ayuda de ácido fórmico acuoso o acético acuoso, o por ebullición en solución alcohólica en presencia de ácido acético y de acetato sódico.

Las lactonas 10-11 de los ácidos 3-oxo 11beta-hidroxi 17beta-OR delta⁴-estreno 10beta-carboxílicos, pueden --
10 ser reducidas con buenos rendimientos al 3-oxo 11beta, 17beta 19-trihidroxi delta⁴-androstenos. Para ello, se protege previamente la función cetona en 3 por formación de un etileno-cetal y después, se somete la lactona 10-11 del ácido 3-etilenodioxo 11beta-hidroxi 17beta-OR delta⁵-estreno 10beta-
15 ta-carboxílico, a reducción por medio de un agente, tal como hidruro de litio-aluminio. La liberación de la cetona - en 3 con ayuda de un ácido y después, la degradación del - hidroximetilo en 10 por ataque alcalino según los métodos conocidos, proporcionan la 19-nor testosterona 11beta-hi--
20 droxilada.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero sin limitarla.

Los puntos de fusión son puntos de fusión instantánea determinados sobre el bloque de Kofler.

25 Las temperaturas se expresan en grados centígrados.
Preparación del 5-etilenodioxo 9alfa, 11alfa-epoxi 17beta-benzoxi des A-estrano

IV, Ac = -COC₆H₅

30 5-etilenodioxo 17beta-benzoxi delta⁹⁽¹¹⁾ des A-estrano, III, Ac= COC₆H₅

281914



Se introducen 30 granos de 5-oxo 17beta-benzoxi del-
ta⁹⁽¹⁰⁾ des A-estreno, P. F. = 155° C, $\alpha_D^{20} = + 52^\circ$ (me-
tanol), (obtenido según L. VELLUZ y colaboradores, Comptes
Rendus Acad. Sciences, 1960, 250, 1084-1085/ en 960 cm³ de -
5 benceno anhidro, se añaden 66 cm³ de etilen-glicol y 360 mg.
de ácido p-toluenosulfónico, y se calienta a reflujo bajo
atmósfera de nitrógeno, agitando durante 6 horas y medio y
eliminando el agua formada en el curso de la reacción y --
arrastrada por el benceno.

10 Después de enfriamiento, se vierte en agua saturada
de bicarbonato sódico, se decanta, se seca sobre sulfato -
sódico y, después, se evapora a sequedad bajo vacío. El re-
siduo se cristaliza en metanol con 1 parte por mil de piri-
dina y proporciona 27,6 gramos de 5-etilenodioxi 17beta---
15 benzoxi delta⁹⁽¹¹⁾ des A-estreno, P. F. = 93° C, $\alpha_D^{20} = +$
6,5° (c = 1 %, en metanol).

El producto se presenta en forma de un producto blan-
co, soluble en cloruro de metileno e insoluble en agua.
5-etilenodioxi 9alfa, 11alfa-epoxi 17beta-benzoxi des-A-es-
20 trano, IV, Ac = COC₆H₅

Se introducen 26 gramos de 5-etilenodioxi 17beta---
benzoxi delta⁹⁽¹¹⁾ des A-estreno en 375 cm³ de dicloroetano,
se añaden 150 cm³ de una solución etérea que contiene 30,3
gramos de ácido perftálico por cada 100 cm³, se agita du-
25 rante 15 minutos y, después, se deja en reposo a la tempe-
ratura ambiente durante una noche. Se vierte en agua satu-
rada de bicarbonato sódico, se decanta, se extrae la fase
acuosa con dicloroetano, se secan los líquidos orgánicos -
reunidos, y se evapora hasta sequedad bajo vacío. El resi-
30 duo está constituido por el 5-etilenodioxi 9alfa, 11alfa--

281914



epoxi 17beta-benzoxi des A-estrano, que se cristaliza en -
metanol con 1 parte por mil de piridina. Rendimiento: 24,3
gramos de producto blanco que funde a 203° C, $\alpha / \frac{20}{D} =$
+ 28,7° (c = 0,6 % en cloroformo).

5 Es soluble en cloroformo, poco soluble en metanol e
insoluble en agua.

Ejemplo 1 : Preparación de la lactona 10-11 del áci-
do 3-oxo 11beta, 17beta-dihidroxi delta⁴-
-estreno 10beta-carboxílico (I con R = H)

10 Etapa A : 5,11-Dioxo 17beta-benzoxi des A-estrano,
V, Ac = COC₅H₅

Se introducen 24 gramos de 5-etilenodioxi 9alfa, --
11alfa-epoxi 17beta-benzoxi des A-estrano en una mezcla de
240 cm³ de acetona, 240 cm³ de ácido fórmico y 48 cm³ de -
15 agua, y se calienta a reflujo durante 4 horas. Seguidamen-
te, se vierte en 1800 cm³ de cloruro de metileno, se aña--
den 1800 cm³ de una solución acuosa saturada de bicarbona-
to sódico, se decanta, se seca y se evapora a sequedad ba-
jo vacío. Se trata con 72 cm³ de éter isopropílico en ebu-
20 llición, se enfría a 20° C, se filtra con succión y se la-
va con éter isopropílico. Se obtienen 16,3 gramos de 5,11-
-dioxo 17-beta-benzoxi des A-estrano, P.F. = 131-132° C, -
 $\alpha / \frac{20}{D} = + 36,8°$ (c = 1%, en metanol).

El producto se presenta en forma de cristales blan-
25 cos, solubles en metanol y cloruro de metileno, muy poco -
solubles en éter isopropílico e insolubles en agua.

Etapa B : 5-etilenodioxi 11-oxo 17beta-benzoxi des
A-estrano, VI, Ac = COC₆H₅

Se introducen 16 g de 5,11-dioxo 17beta-benzoxi des
30 A estrano, en la mezcla siguiente:

281914

27 00



- Benceno 160 cm³
- Metiletildioxolano 160 cm³
- Acido p-tolueno sulfónico 480 mg

y se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se--
5 guidamente, se vierte en agua saturada de bicarbonato sódi-
co, y se extrae con benceno. Se secan los extractos sobre
sulfato de magnesio y después se evaporan a sequedad bajo
vacío. El residuo cristaliza en metanol al 1 por 1000 de -
piridina, proporcionando 15,27 g de 5-etilenodioxi 11-oxo
10 17beta-benzoxi des A estrano, de P.F. 145° C, $\alpha / \frac{20}{D} = +$
64° (c = 1%, en dioxano).

El producto se presenta en forma de cristales blan-
cos solubles en cloruro de metileno, dioxano, poco solubles
en éter isopropílico e insolubles en agua.

15 Etapa C : 5-etilenodioxi 11beta, 17 beta-dihidroxi
des A estrano, VII, R = H

Se introducen 0,6 g de 5-etilenodioxi 11-oxo 17beta-
benzoxi des A estrano en 13,5 cm³ de tetrahidrofurano anhi-
dro, se añaden 0,6 g de hidruro de litio-aluminio y se ca-
20 lienta a reflujo durante 45 minutos. Después de enfriamien-
to, se vuelven a añadir 90 cm³ de tetrahidrofurano y, des-
pués, 20 cm³ de una solución acuosa saturada de bicarbona-
to sódico, que contiene 1,8 g de tartrato de potasio y so-
dio.

25 Se decanta, se lava con algunos cm³ de una solución
saturada de cloruro sódico, se seca la fase orgánica sobre
sulfato sódico, y después se evapora a sequedad bajo vacío.
El residuo cristaliza en éter isopropílico, proporcionando
397 mg de 5-etilenodioxi 11beta, 17beta-dihidroxi des A-es-
30 trano, de P.F. 177° C, $\alpha / \frac{20}{D} = +$ 32,8° (c = 0,95%, en -

2819.4

27



metanol).

El producto se presenta en forma de cristales blancos solubles en alcohol y agua, poco solubles en benceno y cloroformo.

5 Análisis : $C_{16}H_{26}O_4 = 282,37$
 Calculado : C% 68,05 H% 9,28
 Encontrado: 68,2 9,1

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10 La reducción en frío del 5-etilenodioxi 11-oxo 17beta-benzoxi des A-estrano, por medio de un borohidruro, no provoca saponificación del éster en 17.

En este caso se opera como sigue:

15 Se introducen 6,509 g de 5-etilenodioxi 11-oxo 17beta-benzoxi des A-estrano en 260 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, se enfría a -5° C, y se añaden después, 6,509 grs - de borohidruro de potasio en 130 cm³ de agua. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 0° C, y, después, se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con agua, se secan y se evaporan a sequedad bajo vacío. El residuo cristaliza en éster isopropílico, proporcionando 5,362
 20 g de 5-etilenodioxi 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi des A-estrano, de P.F. 222° C, $\alpha_D^{20} = +60^\circ C$ (c = 1%, en tetrahidrofurano). El producto se presenta en forma de cristales blancos, solubles en cloroformo, e insolubles en agua.

25 Análisis : $C_{23}H_{30}O_5 = 386,47$
 Calculado : C% 71,48 H% 7,82
 Encontrado: 71,6 7,9

Etapa D : 5-oxo 11beta, 17beta-dihidroxi des A-estrano, VIII, R = H

30 Se introducen 908 mg de 5-etilenodioxi 11beta, 17beta-dihidroxi des A-estrano en 21 cm³ de ácido acético que

281914



5 contienen 3,5 cm³ de agua, y se calienta a 60° C durante -
una hora. Se concentra hasta pequeño volumen, se añaden 90
cm³ de metiletilcetona y, después, gota a gota, 13 cm³ de
lejía de sosa. Se seca sobre sulfato sódico, se filtra y -
se evapora a sequedad bajo vacío. El residuo cristaliza en
éter isopropílico, proporcionando 762 mg de 5-oxo 11beta,
17beta-dihidroxi des A-estrano, de P.F. 190° C, $\alpha_D^{20} =$
+ 8,7° (c = 1%, en metanol).

10 El producto es blanco, ligeramente soluble en agua
y poco soluble en benceno y cloroformo.

Análisis : C₁₄H₂₂O₃ = 238,32
Calculado : C % 70,55 H% 9,3
Encontrado: 70,8 9,4

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

15 De manera análoga, operando sobre el derivado 17---
benzoilado del compuesto VII, se obtiene el 5-oxo 11beta--
hidroxi 17beta-benzoxi des A-estrano, de P.F. 155°, $\alpha_D^{20} =$
+ 46° (en metanol).

20 Etapas E : Lactona 10-11 del ácido 5-oxo 11beta,
17beta-dihidroxi des A-estrano 10beta-
carboxílico (IX B, R = H)

Se introducen 0,46 g de metilato sódico seco en 12
cm³ de tetrahidrofurano anhidro, se añade 1 cm³ de carbona
to de etilo y 0,4 g de 5-oxo 11beta, 17beta-dihidroxi des
25 A-estrano. La mezcla de reacción, bajo atmósfera de nitro-
geno, se calienta a reflujo durante 16 horas. Después de -
enfriamiento, se añaden 0,52 cm³ de ácido acético, y se --
agita durante 3 horas. Se extrae con cloruro de metileno,
se lavan los extractos con agua, se secan y se evaporan a
30 sequedad bajo vacío. El residuo cristaliza en una mezcla -

281914



de éter isopropílico-metanol (4 : 1), proporcionando 0,25 g de lactona 10-11 del ácido 5-oxo 11beta, 17beta-dihidroxi des A-estrano 10beta-carboxílico, P.F. 204° C, $\alpha_D^{20} = 89,5^\circ$ (c = 1 %, en metanol). El producto obtenido es un sólido cristalino blanco, soluble en frío en cloroformo, y, en caliente, en acetona y alcohol, en insoluble en agua.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

De manera análoga, operando sobre el derivado 17-benzoilado del compuesto VIII, se obtiene la lactona 10-11 del ácido 5-oxo 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi des A-estrano 10beta-carboxílico, de P. F. 246° C, $\alpha_D^{20} = + 66^\circ$ (en cloroformo).

Etapa F : Lactona 10-11 del ácido 3,5-dioxo 11 beta, 17beta-dihidroxi 4,5-seco estrano - 10beta-carboxílico (X, R = H)

Se introducen 17,5 g de lactona 10-11 del ácido 5-oxo 11 beta, 17beta-dihidroxi des A-estrano 10beta-carboxílico en 35 cm³ de acetato de etilo anhidro, se añaden 70 - cm³ de metil-vinilcetona y 17,5 cm³ de una solución al 20% de trietilamina en acetato de etilo. Se agita la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 16 horas, se evapora, seguidamente, a sequedad bajo vacío y se cristaliza el residuo en acetato de etilo. Se obtienen 18,66 g de lactona 10-11 del ácido 3,5-dioxo 11beta, 17beta-dihidroxi 4,5-seco estrano 10beta-carboxílico, o sea un rendimiento de 84,5 %. P. F. = 168° C, $\alpha_D^{20} = + 24^\circ$ (c = 1 %, en metanol).

El producto se presenta en forma de cristales blancos, poco solubles en alcohol, éter isopropílico y acetato de etilo, e insolubles en agua, ácidos y álcalis diluidos.

281914

27



Análisis : $C_{19}H_{26}O_5 = 334,4$
 Calculado : C % 68,23 H% 7,83
 Encontrado : 68,3 7,7

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

5 De manera análoga, operando sobre el derivado 17---
 benzoilado del compuesto IX E, se obtiene la lactona 10-11
 del ácido 3,5-dioxo 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi 4,5-seco
 estrano 10beta-carboxílico, de P. F. = $182^{\circ} C$, $[\alpha]_D^{20} =$
 + 25,8° (en dioxano).

10 Etapas G : Lactona 10-11 del ácido 3-pirrolidil
11beta, 17beta-dihidroxi $\Delta^{3,5(6)}$ -estra-
dieno 10beta-carboxílico (XIA, R = H)

Se disuelven 4,5 g de lactona 10-11 del ácido 3,5--
 dioxo 11beta, 17beta-dihidroxi 4,5-seco estrano 10beta-car
 boxílico en 180 cm³ de benceno anhidro que contiene 9 cm³
 15 de pirrolidina y 0,09 g de ácido paratolueno sulfónico. Se
 calienta agitando bajo atmósfera de nitrógeno, durante 4 -
 horas. Se alcaliniza por adición de bicarbonato sódico, se
 extrae el producto formado con cloruro de metileno, se eva
 20 pora a sequedad bajo vacío y se recristaliza en metanol. -
 Se obtienen 4,195 g de un producto que es una mezcla de --
 lactona 10-11 del ácido 3-pirrolidil 11beta, 17beta-dihi--
 droxi $\Delta^{3,5}$ -estradieno 10beta-carboxílico y de lactona 10-
 -11 del ácido 3-pirrolidil 5 11beta, 17beta-trihidroxi Δ^3 -
 25 -estreno 10beta-carboxílico. El producto se presenta en --
 forma de cristales insolubles en agua y álcalis diluïdos,
 poco solubles en el alcohol, éter, acetona y benceno, y so
 lubles en cloroformo y ácidos diluïdos.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

30 De manera análoga, operando sobre el derivado 17---

281814

27



Ejemplo 2 : Reducción de la lactona 10-11 del ácido
3-oxo 11beta, 17beta-dihidroxi Δ^4 -es--
treno 10beta-carboxílico (I con R = H).

Etapa A : Catalización

5 Se introducen, bajo agitación y atmósfera de nitrógeno 3,70 g de lactona 10-11 del ácido 3-oxo 11beta, 17beta-dihidroxi Δ^4 -estreno 10beta-carboxílico en 100 cm³ de benceno anhidro, y se añaden 100 cm³ de solución al 2,5% de etilen-glicol en metil etil dioxolano, se introducen, --
 10 seguidamente 115 mg de ácido paratolueno sulfónico y se --
 agita a la temperatura ambiente durante 20 horas.

Entonces, se añaden 500 cm³ de éter, 300 cm³ de cloruro de metileno y 10 cm³ de metanol. Se alcaliniza por --
 15 adición de bicarbonato sódico, y se extrae con 100 cm³ de cloruro de metileno. Se evapora a sequedad bajo vacío, y --
 se recristaliza en éter isopropílico.

Se recogen 2,62 g de lactona 10-11 del ácido 3-etileno-dioxi 11beta, 17beta-dihidroxi $\Delta^{5(6)}$ -estreno 10beta-carboxílico, o sea un rendimiento del 62%. P.F. = 220° C,
 20 $\frac{d}{4} / \frac{20}{D} = + 28,3^\circ \pm 1$ (c = 0,44%, en metanol).

El producto se presenta en forma de cristales solubles en éter, acetona, benceno, cloroformo, metanol y etanol, e insolubles en agua.

Análisis : C₂₁H₂₈O₅ = 360,43

25 Calculado : C% 69,9 H% 7,8

Encontrado: 69,6 7,7

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa B : Reducción

Se añade a una solución de 1,13 g de lactona 10-11 del ácido 3-etilenodioxi 11beta, 17beta-dihidroxi $\Delta^{5(6)}$ --
 30

281914

270



5 -estreno 10beta-carboxílico en 15 cm³ de tetrahidrofurano, una suspensión de 300 mg de borohidruro de litio en 20 cm³ de tetrahidrofurano, y se abandona la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 40 horas. Seguidamente, se añaden 50 cm³ de éter anhidro y después 10 cm³ de la mezcla:

Tartrato doble de potasio y sodio 25 g

Solución saturada de bicarbonato sódico 50 cm³

10 Se decanta la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad bajo vacío.

El producto obtenido se lleva a reflujo en 12 cm³ de metanol, y se añaden 120 cm³ de éter isopropílico. Se hiela y se obtienen 1,015 g de 3-etilenodioxi 11beta, 17-beta, 19-trihidroxi $\Delta^{5(6)}$ -androsteno, o sea un rendimiento del 86,6%, de P. F. = 215° C, $[\alpha]_D^{20} = + 1,8$ (c = 1%, en tetrahidrofurano)

Las aguas madres proporcionan 17 mg suplementarios.

El producto se presenta en forma de cristales blancos solubles en caliente, en acetona, insolubles en agua.

20 El producto no está descrito en la bibliografía.

Por liberación de la cetona en 3 con ayuda de un ácido y degradación del hidroximetil en 10 por ataque alcalino, según los métodos conocidos [ver por ejemplo A.S. MEYER, *Experientia* 11, 99 (1955)]7, este compuesto proporciona la 11beta-hidroxi 19-nor testosterona.

25 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 28 de Octubre de 1.961, con el n° P.V. -- 877.340, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

30

281914

270



N O T A

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:

1º.- Un procedimiento de preparación de las lactonas tetracíclicas, caracterizado porque se trata un 5-etilenodioxo 9alfa-11alfa-epoxi 17beta-OAc des A-estrano con ácido fórmico, se protege la cetona en 5 del 5,11-dioxo - 17beta-OAc des A-estrano resultante por formación de un etilenocetal, se reduce la cetona en 11 por acción de hidruro alcalino, se obtiene un 5-etilenodioxo 11beta-hidroxi 17beta-OR des A-estrano, el cual, por hidrólisis ácida proporciona un 5-oxo 11beta-hidroxi 17beta-OR des A-estrano, se le somete a la acción de un carbonato de alcohol inferior en presencia de un reactivo capaz de transformar un carbonilo en su enolato metálico, tal como los alcoholatos de metales alcalinos o hidruro sódico, se obtiene la lactona 10-11 de un ácido 5-oxo 11beta-hidroxi 17beta-OR des A-estrano 10beta-carboxílico, se condensa este último compuesto con la metil vinil cetona en presencia de un agente alcalino de condensación, se hace reaccionar sobre el producto resultante la lactona 10-11 de un ácido 3,5-dioxo 11beta-hidroxi 17beta-OR 4,5-seco estrano 10beta-carboxílico, una amina secundaria, se obtiene una mezcla de enaminas constituida por la lactona 10-11 de un ácido 3-N^{R''}/_{R'''} 11beta-hidroxi 17beta-OR $\Delta^{3,5}$ -estradieno 10beta-carboxílico y la lactona 10-11 de un ácido 3 N^{R''}/_{R'''} 5,11beta-dihidroxi 17beta-OR Δ^3 -estreno 10beta-carboxílico, representan

281914

27



do R'' y R''' juntas una estructura ciclica eventualmente oxigenada o restos alcoholilo, iguales o diferentes, se somete esta mezcla a una hidrólisis ácida, y se obtiene la lactona 10-11 de un ácido 3-oxo 11beta-hidroxi 17beta-OR Δ^4 -estreno 10beta-carboxílico.

2º.- Un procedimiento de preparación de las lactonas tricíclicas, caracterizado porque se somete un 5-oxo - 11beta-hidroxi 17beta-OR des A-estrano a la acción de un carbonato de alcoholilo inferior, en presencia de un reactivo capaz de transformar un carbonilo en su enolato metálico, tales como los alcoholatos de metales alcalinos o hidruro de sodio, y se obtiene la lactona 10-11 de un ácido 5-oxo 11beta-hidroxi 17beta-OR des A-estrano 10beta-carboxílico.

3º.- Un procedimiento según los puntos 1 y 2, en el cual el agente acilante empleado es el carbonato de etilo, y se opera en presencia de un alcoholato alcalino, tal como metilato sódico.

4º.- Un procedimiento de preparación de lactonas tetracíclicas.

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

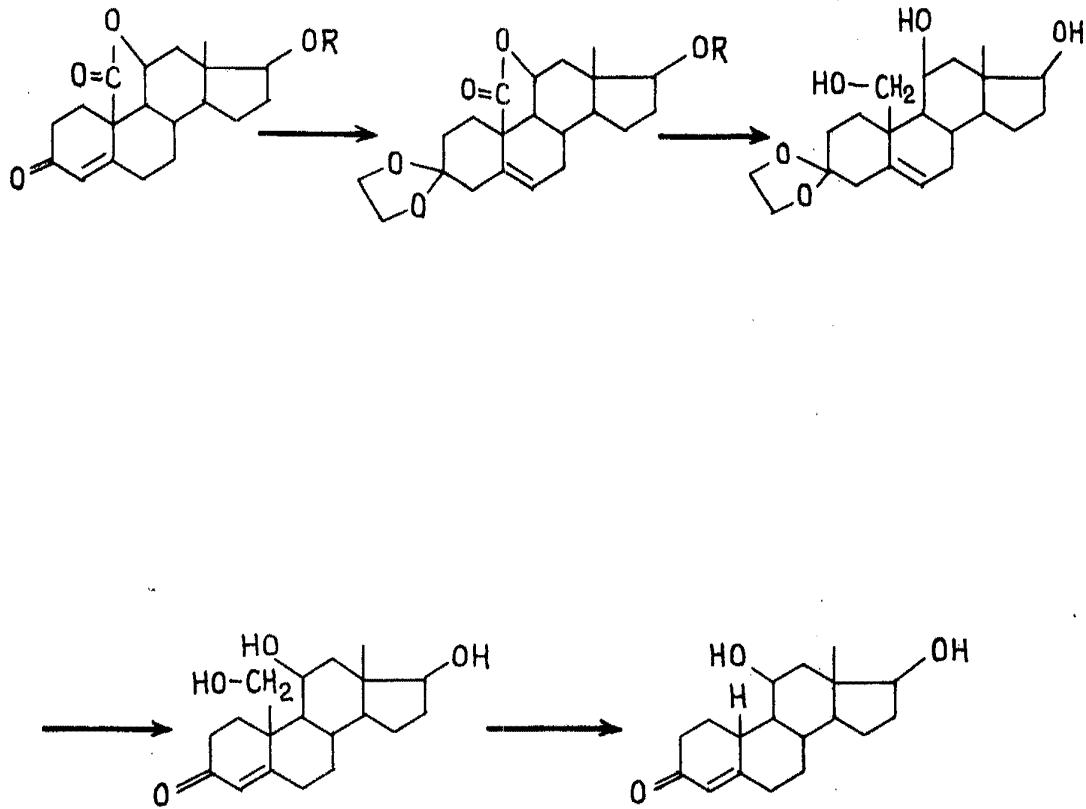
Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 OCT. 1962

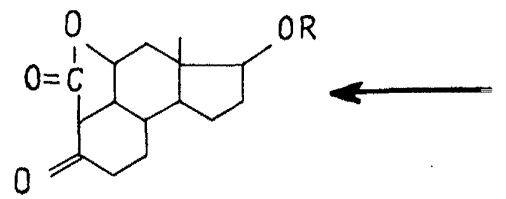
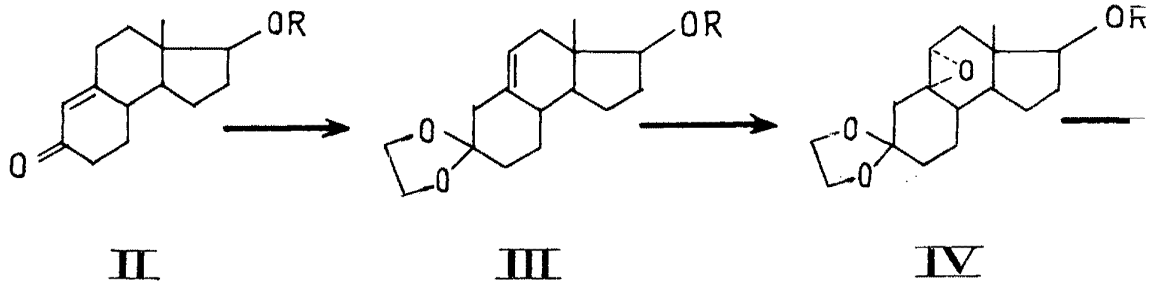
P. A.

Alberto de Ezabara
Por Poderes

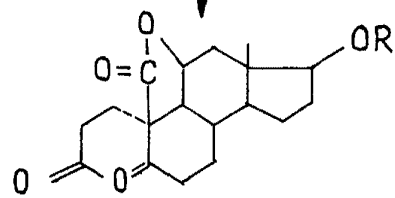
281914



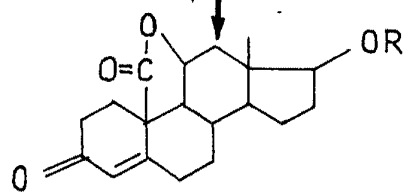
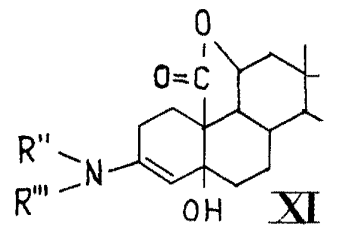
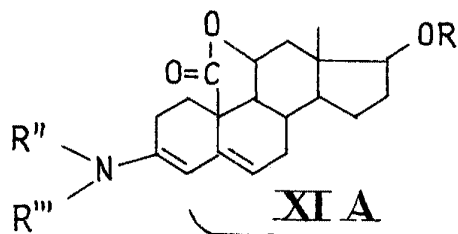
Alberto de Eizaburu
Alberto de Eizaburu



IX B



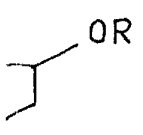
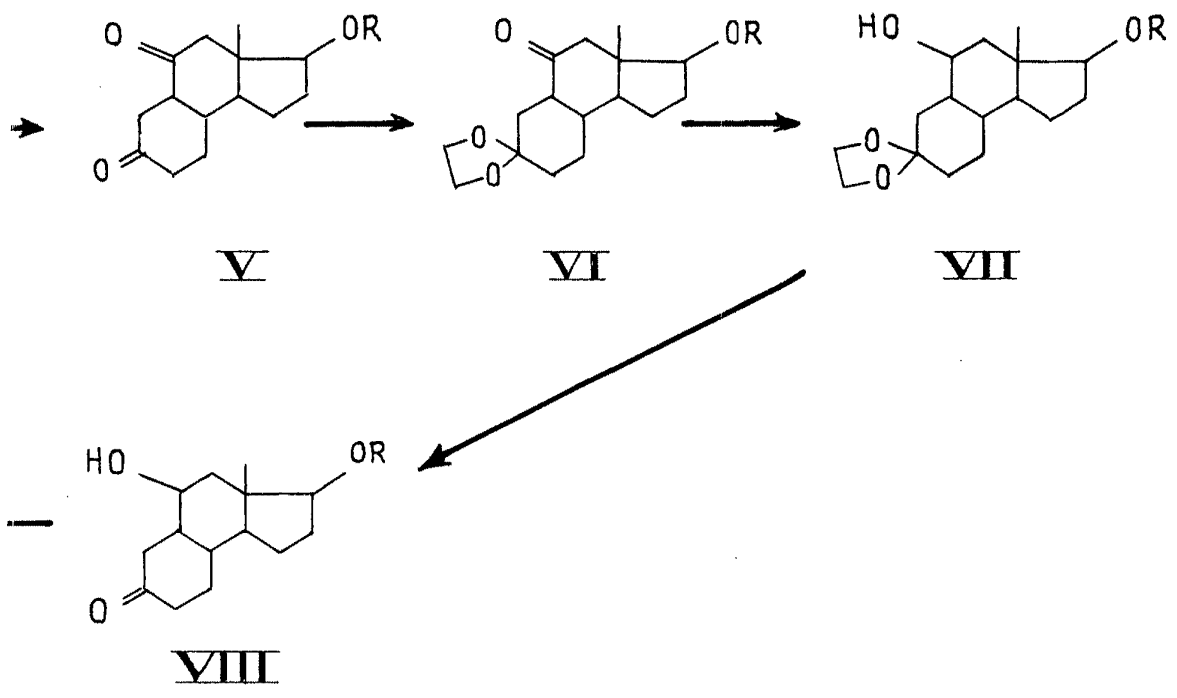
X



I



281014



B

Alberto de Eizola
Por Favor