

P.- 23.384

281915

AF/WT/RB/8326 Nº 690 a/E

Rehecho I



281 915

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

e n

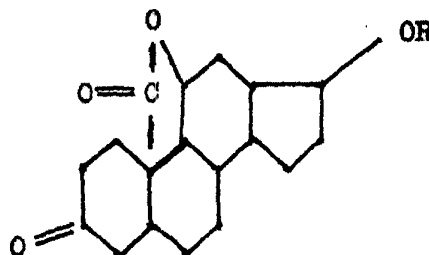
E S P A Ñ A

por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LACTONAS TETRACICLICAS"

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



10

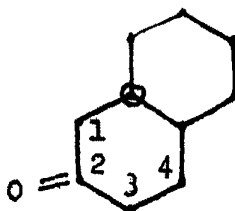
281915



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

Los nuevos compuestos obtenidos según el procedimiento de la invención, representan productos intermedios importantes para síntesis de esteroides, pudiendo servir, especialmente, como está indicado en el esquema de reacción B adjunto, para la preparación de la 11beta-hidroxi 19-nor-testosterona, producto que no era hasta ahora accesible más que por vía microbiológica, o por series de reacciones difíciles, efectuadas a partir del 3-oxo 11beta, 21-dihidroxi delta 1,4,17(20)-pregnatrieno (ver B.J. MAGERLEIN y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 79, 1508 (1957)).

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 un hemiacetal 10-11 de un 5-oxo 11beta-hidroxi 17beta-OR, 10beta-formil des A estrano, IX A, el cual, por oxidación, conduce a 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 10 y no del que ocupa posición 6, como se podría esperar. Se sabe, en efecto, que las sustituciones y, especialmente, las acilaciones de una trans decalona de la fórmula:



281915



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 proxi-
midad del hidróxilo en 11 del compuesto tricíclico VIII,-
5 el que provoca la orientación anormal de esta acilación.

El procedimiento objeto de la presente invención, -
se encuentra resumido en el esquema A adjunto.

Dicho procedimiento consiste esencialmente en que -
se trata un 5-etilenodioxi 9alfa, 11alfa-epoxi 17beta-OR
10 des A-estrano, IV, con ácido fórmico, se protege la ceto-
na en 5 del 5,11-dioxo 17beta-OR des A-estrano resultante,
V, por formación de un etileno cetal, se reduce la cetona
en 11 por acción de un hidruro alcalino en frío, se obtie-
ne un 5-etilenodioxi 11beta-hidroxi 17beta-OR des A estra-
15 no, VII, el cual, por hidrólisis ácida proporciona un -
5-oxo 11beta-hidroxi 17beta-OR des A estrano, VIII, se le
somete a la acción de un formiato de alcoholito en presen-
cia de un reactivo capaz de transformar un carbonilo en -
su enolato metálico, tales como alcoholatos de metales al-
20 calinos o hidruro de sodio, se obtiene un hemiacetal 10-11
de un 5-oxo 10beta-formil 11beta-hidroxi 17beta-OR des A-
estrano, IX A, el cual, por acción de un agente oxidante,
proporciona la lactona 10-11 de un ácido 5-oxo 11beta-hi-
droxi 17beta-OR des A-estrano 10beta-carboxílico, IX B, -
25 se condensa este último compuesto con la metilvinilcetona
en presencia de un agente alcalino de condensación, se ha-
ce reaccionar una amina secundaria sobre el producto re-
sultante la lactona 10-11 de un ácido 3,5-dioxo 11beta-hi-
droxi 17beta-OR 4,5-seco estrano 10beta-carboxílico, X,
30 una amina secundaria, se obtiene una mezcla de enaminas -



281915

5 constituida por la lactona 10-11 de un ácido 3-N^{R''}
 11beta-hidroxi 17beta-OR delta ^{3,5}-estradieno 10beta-car-
 boxílico, XI A, y la lactona 10-11 de un ácido 3-N^{R''}
 5,11beta-dihidroxi 17beta-OR delta ³-estrano 10beta-carbo-
 xílico, XI B, representando juntos R'' y R''' una estruc-
 tura cíclica eventualmente oxigenada o restos alcoholo, -
 iguales o diferentes, se somete esta mezcla a una hidrólisis
 10 10 ácido y se obtiene la lactona 10-11 de un ácido 3-oxo
 11beta-hidroxi 17beta-OR delta ⁴-estrano 10beta-carboxíli-
 co, I.

15 Los compuestos de partida, los 5-etilenodioxi 9alfa,
 11alfa-epoxi 17-OR des A-estrano, IV, han sido descritos
 en la patente nº 273.575. Su obtención a partir de un --
 5-oxo 17beta-OR delta ⁹⁽¹⁰⁾ des A-estrano está indicada a
 título puramente ilustrativo más adelante.

20 La obtención directa del derivado 11-cetónico V a -
 partir de un 5-etilenodioxi 9alfa, 11alfa-epoxi 17beta-OR
 des A-estrano, IV, tratado con ácido fórmico, presenta un
 carácter inesperado. La reacción se efectúa ventajosemen-
 te en medio hidroacetónico.

25 La formación selectiva del etileno-cetal en 5 de un
 5,11-dioxo 17beta-OR des A-estrano, V, puede ser efectua-
 da según los métodos corrientes, por ejemplo, por reacción
 con el metil etil dioxolano en presencia de ácido p-tolue-
 no sulfónico como catalizador.

30 La reducción estereoespecífica de la cetona en 11 -
 de un 5-etilenodioxi 11-oxo 17beta-OR des A-estrano, VI,-
 se realiza fácilmente con ayuda de un borohidruro alcalino,
 por ejemplo borohidruro de potasio, y operando en tetrahi-
 drofurano acuoso a una temperatura vecina a 0°C.

281915

2708 

En un modo de ejecución del procedimiento de la invención, se emplea como agente acilante, el formiato de etilo y se opera en presencia de metilato de sodio. Esta manera de proceder conduce al hemiacetal de un 5-oxo 10beta-formil 11beta-hidroxi 17beta-OR des A-estrano, IX A, -
5 cuya oxidación por medio de un agente tal como anhídrido crómico en medio ácido, proporciona, seguidamente, la lactona 10-11 correspondiente, IX B.

La condensación de la lactona 10-11 de un ácido 5-
10 -oxo 11beta-hidroxi 17beta-OR des A estrano, 10 B-carboxílico IX B, con la metil vinil cetona se realiza, ventajosamente, en presencia de una amina terciaria como agente de condensación, 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-carboxílico, X, se emplea, de preferencia, como amina secundaria, una amina cíclica, más en particular la pirrolidina o la morfolina, conduciéndose la reacción en un alcohol inferior, como por ejemplo metanol, o en un disolvente --
15 hidrocarbonado como benceno en presencia de ácido p-tolueno sulfónico. Según las condiciones operatorias empleadas, se obtienen proporciones variables de 2 enaminas XIA y -
20 XIB, que son las dos convertibles por hidrólisis ácida en los compuestos I.

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

Las lactonas 10-11 de los ácidos 3-oxo 11beta-hidroxi 17beta-OR delta 4-estrano 10beta-carboxílicos, pueden
30

281915

27 OCT



ser reducidas con buenos rendimientos al 3-oxo 11beta, --
 19-dihidroxi 17beta-OR delta⁴-androstenos. Para ello, se
 protege previamente la función cetona en 3 por formación
 de un etileno-cetal, se somete después la lactona 10-11 --
 5 del ácido 3-etilenodioxo 11beta-hidroxi 17beta-OR delta
 5-estreno 10beta-carboxílico a reducción por medio de un
 agente tal como hidruro de litio y aluminio. La libera-
 ción de la cetona en 3 con ayuda de un ácido, y la degra-
 dación posterior del hidroxi-metilo en 10 por ataque alcali-
 no según métodos conocidos, proporcionan la 19-ner tes-
 tosterona 11beta-hidroxilada.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin --
 limitarla, sin embargo.

Los puntos de fusión son puntos de fusión instantá-
 nea, determinados sobre el bloque de Kofler.

Las temperaturas están expresadas en grados centí-
 grados.

Preparación del 5-etilenodioxo 9alfa, 11alfa-epoxi 17beta-
benzoxi des A-estreno, IV, R = -COC₆H₅

5-etilenodioxo 17beta-benzoxi delta⁹⁽¹¹⁾ des A-es-
treno, III, R = COC₆H₅

Se introducen 30 gramos de 5-oxo 17beta-benzoxi del-
 ta⁹⁽¹⁰⁾ des A-estreno, de P. F. 155°C, / α /_D²⁰ = + 52°
 (en metanol), /obtenido según L. VELLUZ y colaboradores,
 comptes Rendus Acad. Sciences, 1960, 250, 1084 - 1085/, -
 en 960 cm³ de benceno anhidro, se añaden 66 cm³ de etilén-
 -glicol y 360 mg. de ácido p-tolueno sulfónico, y se ca-
 lienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno, agitando du-
 rante seis horas y media, y eliminando el agua formada en

281915



el curso de la reacción y arrastrada por el benceno.

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 residuo se cristaliza en metanol con 1 parte por mil de piridina, proporcionando 27,6 gramos de 5-etilenodioxi 17beta-benzoxi delta⁹⁽¹¹⁾ des A-estreno, de P.F. 93°C, $\alpha_D^{20} = + 6,5\%$ (c = 1%, en metanol).

El producto se presenta en forma de un producto blanco, soluble en cloruro de metileno e insoluble en agua.

5-etilenodioxi 9alfa, 11alfa-epoxi 17-beta-benzoxi des A-estreno, IV, R = 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 durante 15 minutos y, después, se deja en reposo a la temperatura ambiente durante una noche.

Se vierte en agua saturada de bicarbonato sódico, se decanta, se extrae la fase acuosa con dicloroetano, se secan los líquidos orgánicos reunidos y se evaporan a sequedad bajo vacío. El residuo está constituido por el 5-etileno dioxi 9alfa, 11alfa-epoxi 17beta-benzoxi des A-estreno, que se cristaliza en metanol al 1 por mil de piridina. Rendimiento: 24,3 gramos de producto blanco que funde a 203°C, $\alpha_D^{20} = + 28,7\%$ (c = 0,6%, en cloroformo).

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

281915

27



guidemente, se vierte en agua saturada de bicarbonato sódico, 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 mil de piridina, proporcionando 15,27 gramos de 5-etilenodioxi 11-oxo 17beta-benzoxi des A estrano, de P.F. = 145°C, $\alpha / \beta \text{ } ^{20} / \text{D} = + 64^{\circ}$ ($c = 1\%$, en dioxano).

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

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa C: 5-etilenodioxi 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi des A estrano, VII, R = COC₆H₅

Se introducen 6,509 g de 5-etilenodioxi 11-oxo 17beta-benzoxi des A estrano (obtenido según la etapa B) en 260 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, se enfría hasta -5°C y, después, se añaden 6,509 gramos de borohidruro de potasio en 130 cm³ de agua. La mezcla de reacción se agita durante dos 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 éter isopropílico, proporcionando 5,362 gramos de 5-etilenodioxi 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi des A estrano, de P.F. 222°C, $\alpha / \beta \text{ } ^{20} / \text{D} = + 60^{\circ}$ ($c = 1\%$, en tetrahidrofurano). El producto se presenta en forma de cristales blancos, solubles en cloroformo e insolubles en agua.

Análisis: C₂₃H₃₀O₅ = 386,47

Calculado: C% 71,48 H% 7,82

Encontrado: 71,6 7,9

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

281915

27



Etapa D: 5-oxo 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi des A estrano, VIII, R = COC₆H₅

5 Se introducen 2,14 gramos de 5-etilenodioxo 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi des A estrano en 49 cm³ de ácido acético que contiene 15% de agua, se agita y se calienta hasta 60°C durante una hora. Seguidamente, se vierte en agua saturada de bicarbonato sódico, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se evapora a sequedad bajo vacío. El residuo cristaliza en éter isopropílico, proporcionando 1,822 gramos de 5-oxo 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi des A estrano, de P.F. 155°C, $\alpha / \text{D}^{20} = + 46,5\%$ (c = 1%, en metanol).

10 El producto se presenta en forma de cristales blancos, solubles en cloroformo y en alcohol caliente, e insolubles en agua.

15 Análisis: C₂₁H₂₆O₄ = 342,42
 Calculado: O% 73,66 H% 7,66
 Encontrado: 73,6 7,7

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20 Etapa E: Hemi-acetal 10-11 del 5-oxo 10beta-formil 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi des A estrano (IXA, R = COC₆H₅)

25 Se introducen 10,25 gramos de 5-oxo 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi des A estrano, en 320 cm³ de tolueno anhidro, se añaden 3,235 gramos de metilato sódico y 4,59 cm³ de formiato de etilo puro, y se agita la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, durante una hora y media. Seguidamente, se añaden 200 cm³ de agua y 140 cm³ de sosa N. Se agita, se decanta, —
 30 después, la solución acuosa alcalina y neutralizada con —

281915

27 OCT



resina intercambiadora de cationes en su forma ácida (resina Dowex 50) en presencia de cloruro de metileno, se se para la resina, se decanta la fase orgánica que se seca y se evapora a sequedad bajo vacío. El residuo se disuelve en 30 cm³ de metanol que contienen 0,3 cm³ de ácido acético y 0,7 cm³ de trietilamina, se deja en reposo la mezcla a la temperatura ambiente durante una noche, después se filtra con succión, se lava con metanol, se seca y se recogen 6,496 gramos de hemiacetal de 5-oxo 10beta-formil-11beta-hidroxi 17beta-benzoxi des A estrano, de P.F. 170°C y 204°C, $\alpha / \beta / \frac{20}{D} = + 56^{\circ}$ ($c = 1\%$, en tetrahidrofurano). El producto se presenta en forma de cristales blancos, solubles en cloroformo, poco solubles en alcohol e insolubles en agua.

15 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa F: Lactona 10-11 del ácido 5-oxo 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi des A estrano 10beta-carboxílico. IX B, R = COC₆H₅.

20 Se introducen 2,375 g de hemiacetal de 5-oxo 10beta-formil 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi des A estrano en 11,8 cm³ de ácido acético, se enfría y después se añade la solución siguiente:

25	- Trióxido de cromo	1,41 gramos
	- Agua	9,4 cm ³
	- Acido acético	30 cm ³

30 Se agita la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante una hora y quince minutos y, después, se vierte sobre hielo y se alcaliniza por adición de carbonato sódico. Se filtra con succión el producto formado, se lava con agua, se seca y se recristaliza en acetato de --

281915

270



etilo. Se recogen 1,147 gramos de lactona 10-11 del ácido 5-oxo 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi des A estrano 10beta-carboxílico, de P.F. 246°C, $[\alpha]_D^{20} = +$ ($c = 1\%$, en cloroformo). El producto se presenta en forma de cristales blancos, solubles en frío en cloroformo, y en caliente en alcohol y acetona e insolubles en agua.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa G: Lactona 10-11 del ácido 3,5-dioxo 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi 4,5-seco estrano 10beta-carboxílico, X, R = COC₆H₅

Se introducen 1,147 gramos de lactona 10-11 del ácido 5-oxo 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi des A estrano 10beta-carboxílico, en 2,29 cm³ de acetato de etilo anhidro, se añaden 4,58 cm³ de metilvinilcetona rectificada y 1,14 cm³ de una solución al 20% de trietilamina en acetato de etilo. Se agita la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante dieciséis horas, se evapora seguidamente a sequedad bajo vacío, y se cristaliza el residuo en acetato de etilo. Se obtienen 1,026 gramos de lactona 10-11 del ácido 3,5-dioxo 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi 4,5-seco estrano 10beta-carboxílico, de P.F. 182°C, $[\alpha]_D^{20} = +$ 25,82 ($c = 1,25\%$, en dioxano). El producto se presenta en forma de cristales blancos solubles en cloroformo y, en caliente, en acetona y alcohol, e insolubles en agua.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

El producto para el cual R=H funde a 168°C.

Etapa H: Lactona 10-11 del ácido 3-pirrolidil 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi delta 3,5-estradieno 10beta-carboxílico, XIA, R = COC₆H₅

Se introducen 3,113 gramos de lactona 10-11 del ácido

281915

27 03



do 3,5-dioxo 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi 4,5-seco estrano 10beta-carboxílico en 34 cm³ de metanol anhidro que --
contienen 3,1 cm³ de pirrolidina, y se calienta hasta di-
solución agitando. Se interrumpe el calentamiento, imme-
diatamente después se deja a la temperatura ambiente du-
rante 20 minutos al abrigo de la luz, después se filtra --
con succión, se lava con metanol, se seca y se obtienen --
3,183 gramos de producto cristalizado, constituido por la
lactona 10-11 del ácido 3-pirrolidil, 11beta-hidroxi 17be-
ta-benzoxi delta ^{3,5}-estradieno 10beta-carboxílico, y la
lactona 10-11 del ácido 3-pirrolidil 5,11beta-dihidroxi
17beta-benzoxi delta ³-estreno 10beta-carboxílico. Se uti-
liza la mezcla obtenida tal cual, para la continuación de
la síntesis.

Los dos compuestos no están descritos en la biblio-
grafía.

Etapas I: Lactona 10-11 del ácido 3-oxo 11beta-hi-
droxi 17beta-benzoxi delta ⁴-estreno 10be-
ta-carboxílica, I, R = COC₆H₅

Se disuelve la mezcla de las dos enaminas obtenidas
en la etapa precedente, en dos volúmenes de ácido fórmico,
se añaden 20 volúmenes de agua y se deja en reposo a la --
temperatura ambiente durante veinticuatro horas. Seguida-
mente, se filtra con succión el producto formado, se lava
con agua, se seca y después se disuelve el producto bruto
así obtenido en 2 cm³ de ácido acético al 10% de ácido --
perclórico, y se deja en reposo durante una hora. Se vier-
te sobre una mezcla de agua y hielo, y se neutraliza, muy
lentamente, con bicarbonato de sodio. Se filtra con suc-
ción, se lava con agua, se seca y se obtiene la lactona --

281915

21



10-11 del ácido 3-oxo 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi delta
 4-estreno 10beta-carboxílico, que se recristaliza varias
 veces en acetato de etilo.

5 El producto se presenta en forma de cristales blan-
 co que funden a 230°C, solubles en caliente en alcohol y
 acetona, e insolubles en agua.

Análisis:	$C_{26}H_{28}O_5$	=	420,48
Calculado:	C% 74,26	H%	6,71
Encontrado:	74,3		6,9

10 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

EJEMPLO 2: Reducción de la lactona 10-11 del ácido
3-oxo 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi del-
ta 4-estreno 10beta-carboxílico (I, R
= CO_6H_5).

15 Etapas A: Cetalización

Se introducen 2,356 gramos del producto bruto de hi-
 drólisis con ácido fórmico, de la mezcla de enaminas XI A
 y XI B, R = CO_6H_5 (obtenido en la Etapa I del Ejemplo 1)
 en 25 cm³ de benceno anhidro, se añaden 25 cm³ de metile-
 20 tildioxolano y 70 mg. de ácido p-tolueno sulfónico, y se
 agita a la temperatura ambiente durante 24 horas. Seguida-
 mente, se añaden 50 cm³ de benceno, se lava sucesivamente
 con agua saturada de bicarbonato sódico, después con agua
 pura, se seca y se evapora a sequedad bajo vacío. El resi-
 25 duo cristaliza en acetato de etilo, proporcionando 1,811
 gramos de lactona 10-11 del ácido 3-etilenodioxi 11beta-
 -hidroxi 17beta-benzoxi delta 5-estreno 10beta-carboxíli-
 co, de P.F. 246°C, $[\alpha]_D^{20} = +23^\circ$ (c = 1%, en tetra-
 hidrofurano). El producto se presenta en forma de crista-
 30 les blancos, solubles en benceno y cloroformo, y en ca---

281915



liente, en acetona, e insolubles en agua.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa B: Reducción.

5 Se introducen 500 mg. de lactona 10-11 del ácido --
3-etileno dioxo 11beta-hidroxi 17beta-benzoxi delta⁵-estre
no 10beta-carboxílico, en 10 cm³ de tetrahidrofurano, se
añaden 750 mg. de hidruro de litio y aluminio, y se ca---
lienta a reflujo durante tres horas. Después de enfria---
miento, se añaden 150 cm³ de tetrahidrofurano, se lava --
10 con una solución de 7,5 gramos de tartrato sódico potási-
co en 75 cm³ de agua saturada de bicarbonato sódico, des-
pués con agua bicarbonatada, se seca y se evapora a seque-
dad bajo vacío. El residuo cristaliza en éter isopropíli-
co, proporcionando 355 mg. de 3-etilenodioxi 11beta, 17be-
15 ta 19-trihidroxi delta⁵-androstano. Rendimiento: 90,5%, P.
F. 215°, $\alpha_D^{20} = + 1,8^\circ$ ($c = 1\%$, en tetrahidrofura-
no). El producto se presenta en forma de cristales blan-
cos, solubles en caliente en acetona e insolubles en a---
gua.

20 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Por liberación de la cetona en 3 con ayuda de un --
ácido, y degradación del hidroxi-metil en 10 por ataque -
alcalino, según métodos conocidos (ver por ejemplo A.S.,
MEYER, Experientia 11, 99, (1955)/, este compuesto propor-
25 ciona la 11beta-hidroxi 19nor testosterona.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en
Francia el 28 de Octubre de 1961, bajo el n.º. P.V. --
877.340, se acoge a los beneficios del artículo 51 del --
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

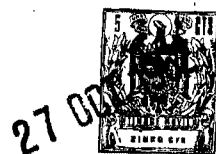


N O T A 281915

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

10 1.- Un procedimiento de preparación de lactonas te-
tracíclicas, caracterizado porque se trata un 5-etileno-
dioxo 9alfa, 11alfa-epoxi 17beta-OR des A-estrano con áci-
do fórmico, se protege la cetona en 5 del 5,11-dioxo 17be-
ta-OR des A-estrano resultante por formación de un etile-
no-cetal, se reduce la cetona en 11 por acción de un hi-
15 druro alcalino en frío, se obtiene un 5-etilenodioxo 11be-
ta-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 formiato de
alcoholo en presencia de un reactivo capaz de transformar
un carbonilo en su enolato metálico, tales como los alco-
20 holatos de metales alcalinos o hidruro de sodio, se obtie-
ne un hemiacetal 10-11 de un 5-oxo 10beta-formil 11beta-
hidroxi 17beta-OR des A-estrano, el cual, por acción de
un agente oxidante, proporciona 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 me-
25 tilvinilcetona en presencia de un agente alcalino de con-
densación, se hace reaccionar sobre el producto resultante
la lactona 10-11 de un ácido 3,5-dioxo 11beta-hidroxi 17be-
ta-OR 4,5-seco-estrano 10beta-carboxílico, una amina se-
cundaria, se obtiene una mezcla de enaminas constituida -
por la lactona 10-11 de un ácido 3-N^{R''} 11beta-hidroxi
30 17beta-OR-delta^{3,5}-estradieno 10beta-carboxílico, y la --

281915



5 lactona 10-11 de un ácido 3-N^{R''} 5,11beta-dihidroxi --
17beta-OR delta³-estrano 10beta-carboxílico, representan-
do R'' y R''', juntas, una estructura cíclica eventualmente
oxigenada o restos alcoholos iguales o diferentes, se so-
mete esta mezcla a una hidrólisis ácida, y se obtiene la
lactona 10-11 de un ácido 3-oxo 11beta-hidroxi 17beta-OR
delta⁴-estrano 10beta-carboxílico.

10 2.- Un procedimiento de preparación de lactonas tri-
cíclicas, caracterizado por que se somete un 5-oxo 11beta-
-hidroxi 17beta-OR des A-estrano, a la acción de un for-
miato de alcoholo en presencia de un reactivo capaz de --
transformar un carbonilo en su enolato metálico, tales co-
mo los alcoholatos de metales alcalinos e hidruro de so-
dio, se obtiene un hemiacetal 10-11 de un 5-oxo 10 B for-
15 mil 11beta-hidroxi 17beta-OR des A-estrano, el cual, por
acción de un agente oxidante, proporciona la lactona --
10-11 de un ácido 5-oxo 11beta-hidroxi 17beta-OR des A-es-
trano 10beta-carboxílico.

20 3.- Un procedimiento según los puntos 2, y 3, en el
cual el formiato de alcoholo empleado es formiato de eti-
lo, y se opera en presencia de un alcoholato alcalino, --
tal como metilato sódico.

4.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LACTONAS TE-
TRACICLICAS.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-
de, representado en el dibujo que se acompaña y con los -
fines que se han especificado.

281915



Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a -
máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

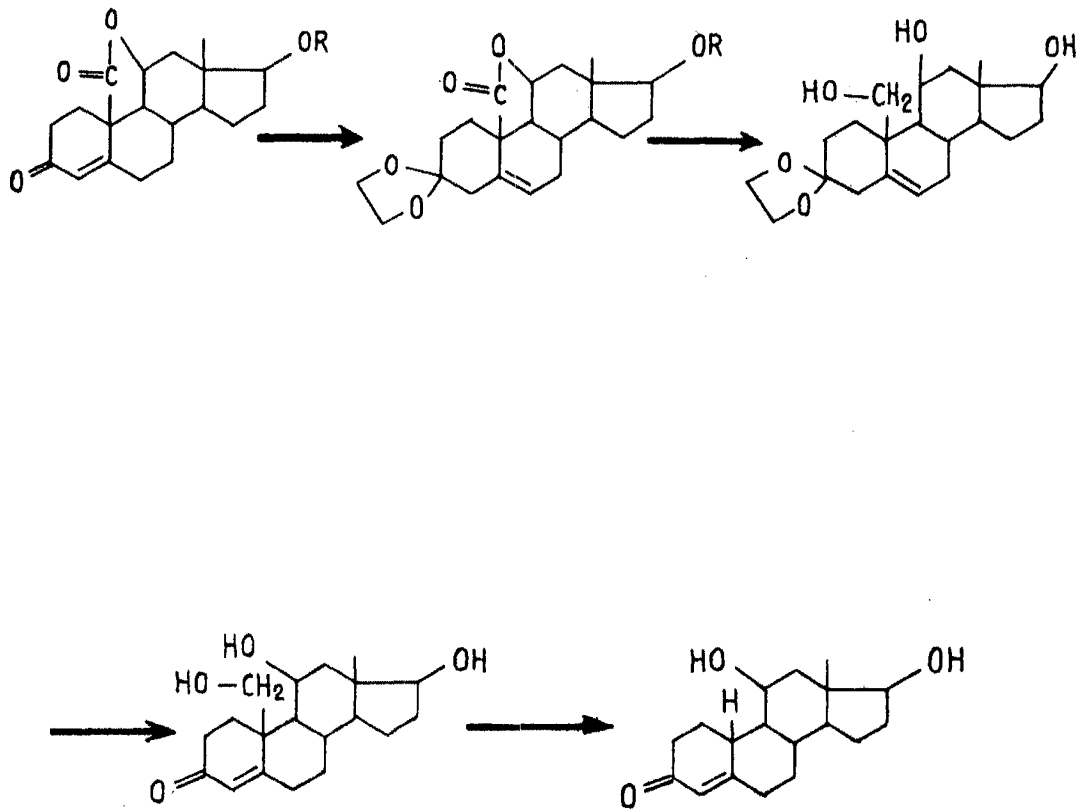
27 OCT. 1962

P. A.
Alberto de Elizaburu
Por Orden

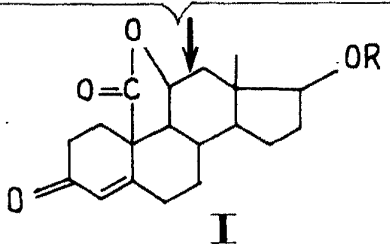
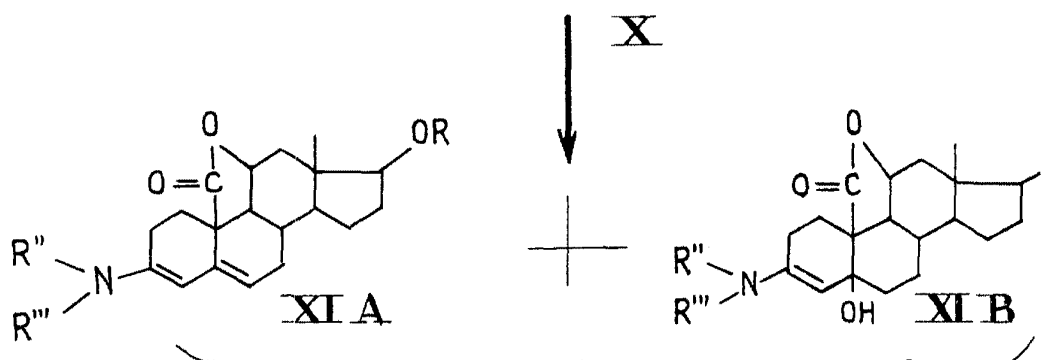
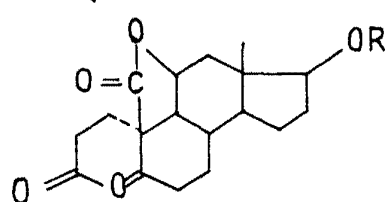
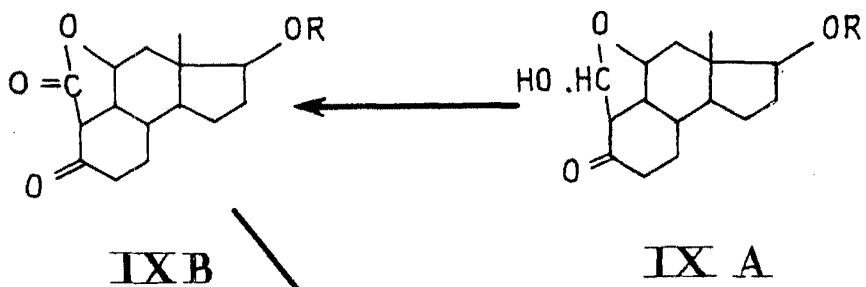
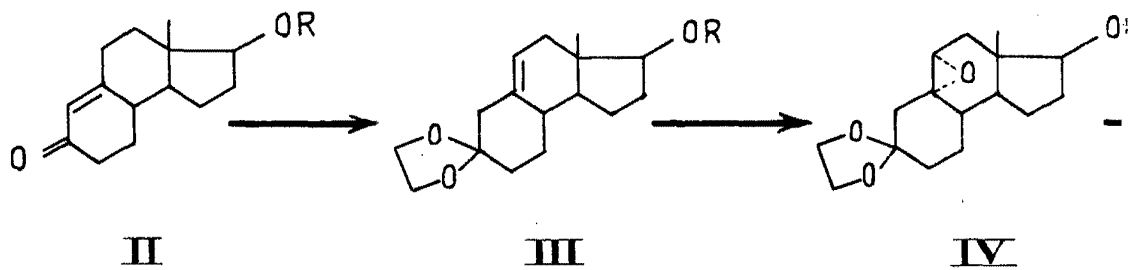


281915

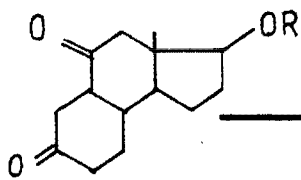
27



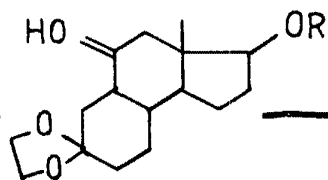
Alberto de Elzaburu
Dir. Plan



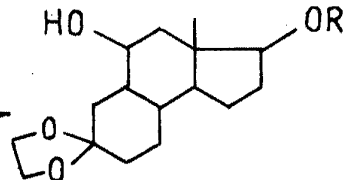
28191521



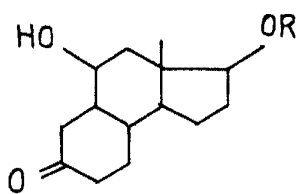
V



VI



VII



VIII

Alberto de Elzaburo
Por Fidei