



2 981 29

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS POLICICLICOS"  
a favor de la firma Mr. Herchel SLIGH, de nacionalidad inglesa  
domiciliado en 500 Chestnut Lane, Wayne, Delaware, Pennsylvania,  
(U.S.A.).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

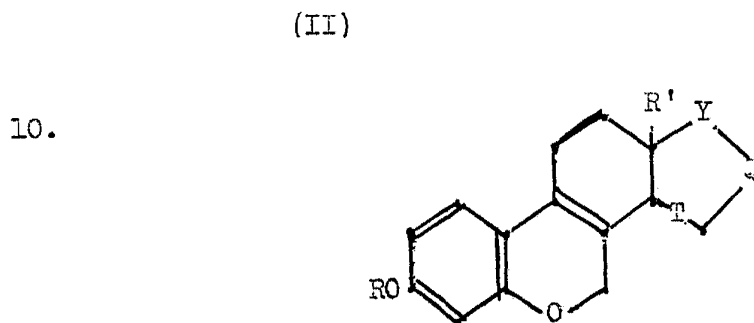
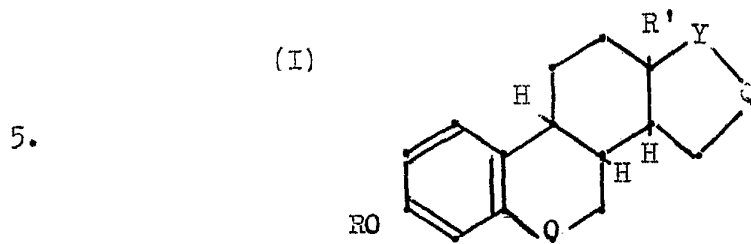
Este invento se refiere a procedimiento para  
preparar compuestos policíclicos que son esteroides  
heterocíclicos.

- Según este invento, un procedimiento para la
5. preparación de un 13-alkuil-6-oxa- -(8-isogona- o D-homo-  
-8-isogona)-1,3,5(10)-trieno consiste en reducir un  
13-alkuil-6-oxa- -(gona- o -D-homo-gona)- -1,3,5(10),8-  
-tetra- o 1,3,5(10),8,14-penta)-eno con introducción de  
los átomos de hidrógeno añadidos en el lado de la molécula
10. opuesto al grupo 13-alkuilo. Asi pues, un procedimiento



2 981 29

para la preparación de un compuesto heterocíclico de estructura (I)



15. donde R es hidrógeno o un grupo alquilo o acilo, R<sup>1</sup> es un grupo alquilo, hallándose cada uno de los átomos de hidrógeno H en posición trans respecto al grupo R<sup>1</sup>, Y es un grupo carbonilo, un grupo hidroximetileno o un grupo derivado convertible en un grupo carbonilo o en un grupo hidroximetileno y Q es un grupo metileno o etileno,

20. consiste en que un compuesto de estructura (II), donde T es una ligadura etilénica o una ligadura C-C saturada,

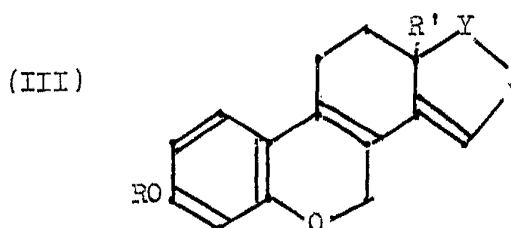


# 298129

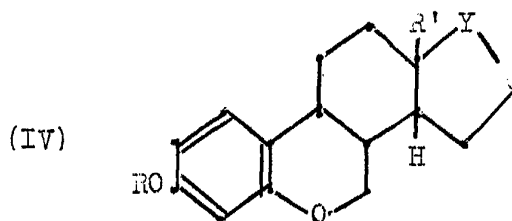
con un átomo de hidrógeno en la posición 14 situado trans respecto al grupo  $R^1$ , se reduce con los átomos de hidrógeno H introducidos trans respecto al grupo  $R^1$ .

5. La reducción puede efectuarse por hidrogenación catalítica, que introduce hidrógeno en la molécula del material de partida de manera suficientemente estereoselectiva para dar un producto del que pueden aislarse fácilmente los estereoisómeros que tienen los átomos de hidrógeno H introducidos trans respecto al grupo  $R^1$ , o sea en el
10. lado de la molécula esteroides opuesto al lado en que se halla el grupo  $R^1$ , de modo que los compuestos tienen la configuración cis-sin-trans. Los materiales de partida utilizados para este procedimiento son por lo tanto de dos clases, a saber, los de estructura (III) y (IV):

15.



20.





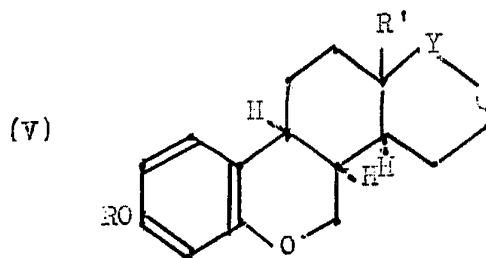
298.128

La preparación de los materiales de partida apropiados se describe en la solicitud de patente núm. 298.128.

5. Y puede ser un grupo derivado convertible en un grupo carbonilo o en un grupo hidroximetileno, de modo que uno u otro de estos puede ser formado otra vez en una fase ulterior. Así pues, Y puede ser un grupo carbonilo cetalizado, por ejemplo un grupo etilendioximetileno,  $=C(OCH_2)_2$ , o un grupo hidroximetileno acilado, por ejemplo un grupo acetoximetileno.

10. Como en una síntesis total el material de partida es normalmente una mezcla equimolecular o racemato de las formas 13alfa y 13beta, el producto del procedimiento será el compuesto 13beta de estructura (V), en mezcla con su enantiómero óptico,

15.



20. Si el procedimiento se efectúa con un enantiómero 13beta resuelto, el producto tendrá desde luego la forma 13beta, pero en otro caso el enantiómero 13beta puede obtenerse



2 3 1 2 3

por resolución subsiguiente. La forma 13beta difiere en su configuración de la de los esteroides naturales, como la estrona, por el hecho de que el hidrógeno en posición 8 tiene la configuración alfa más bien que la beta y el producto se designa en consecuencia como compuesto 8-iso.

5. El grupo R es hidrógeno, alquilo o acilo de modo que los compuestos esteroides son compuestos en los que el sustituyente 3 es un grupo hidroxilo, alcoxi o aciloxi. De preferencia, R es hidrógeno o contiene menos de 5 (o, más latamente, menos de 10) átomos de carbono; puede ser, por ejemplo, un grupo metilo o acetilo. El grupo alquilo o acilo es también de preferencia un grupo de cadena recta.

10. El grupo R<sup>1</sup>, que forma el sustituyente 13 en los compuestos esteroides, puede ser un grupo alquilo con hasta 20 o más átomos de carbono, por ejemplo un grupo cetilo; de preferencia es también un grupo alquilo con menos de 5 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo o n-butilo.

20. El proceso de hidrogenación se efectúa fácilmente empleando hidrógeno gaseoso como catalizador, con el compuesto que ha de hidrogenarse disuelto en un disolvente orgánico apropiado; por ejemplo benceno, etanol o una mezcla de benceno y tetrahidrofurano. Es apto un catalizador de paladio, por ejemplo uno que contenga el metal depositado sobre carbón, sulfato de bario o carbonato de calcio.

25.



20129

La hidrogenación se prosigue hasta que no queda ninguna ligadura etilénica, a juzgar por la absorción de hidrógeno.

- En otro procedimiento del invento, se prepara un compuesto de la estructura (I) anterior en que Y es un
5. grupo hidroximetilénico, por ejemplo un producto del procedimiento anterior, por reducción de un compuesto correspondiente en el que Y es un grupo carbonilo, utilizando un agente reductor apropiado para convertir los grupos carbonilo en grupos hidroximetileno, por ejemplo un borohidruro
  10. de metal alcalino, hidruro de litio-aluminio o un agente reductor de Meerwein-Ponndorf. De manera semejante, cuando un producto del proceso de hidrogenación es un producto en el que Y denota un grupo carbonilo o aciloximetileno catalizado, este puede ser convertido, por
  15. descatalización o hidrólisis, en un grupo carbonilo o hidroximetileno, y del mismo modo un grupo hidroximetileno puede ser convertido en un grupo carbonilo mediante oxidación con ácido crómico o un reactivo de Oppenauer, o en un grupo aciloximetileno mediante esterificación con un
  20. agente acilante. Estos procesos de interconversión siguiendo a un proceso de hidrogenación del invento, son los equivalentes químicos obvios de uso de un proceso de hidrogenación utilizando un material de partida con el grupo final Y, y asimismo con interconversión del grupo R.
  25. Los productos de los procedimientos de este invento son valiosos como intermediarios para otros 6-oxa-8-isogonanos y tienen valiosas propiedades terapéuticas como hor-



99129

monas esteroideas, particularmente como agentes antilipémicos.

Así, el 3-metoxi-13beta-metil-6-oxa-8alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol manifiesta propiedades muy intensas para disminuir el colesterol en sangre, con muy baja actividad estrógena.

5. na.

E J E M P L O 1

10. (+)-3-metoxi-13beta-metil-6-oxagona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona (3,0 g) en tenaol (50 cc) y tetrahidrofurano (20 cc) se sacudió con un catalizador de paladio al 10% sobre carbón (0,67 g) hasta que se hubo absorbido un volumen de hidrógeno correspondiente a la saturación de dos ligaduras etilénicas, luego se separó el catalizador por filtración, se evaporaron los disolventes y se recristalizó el residuo a partir de metanol, para obtener
15. (+)-3-metoxi-13beta-metil-6-oxa-8alfa-gona-1,5,5(10)-trien-17-ona (0,45 g), de punto de fusión 139-143°. (Hallado: C, 75,15; H, 7,8.  $C_{18}H_{22}O_3$  requiere C, 75,5; H, 7,75).

E J E M P L O 2

20. A (+)-3-metoxi-13beta-metil-6-oxa-8alfa-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona (0,35 g) en metanol (20 cc) se añadió borohidruro sódico (0,2 g) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Luego se añadió cuidadosamente agua para precipitar el producto, que fue separado por filtración y recristalizado a partir de metanol para obtener

= 8 =



258129  
(+)-3-metoxi-13beta-metil-6-oxa-8alfa-gona-1,3,5(10)-  
-trien-17beta-ol en forma de hemimetanolato (0,22 g).  
(hallado: C, 73,4; H, 8,4.  $C_{18}H_{24}O_3 \cdot 1/2CH_3OH$  requiere  
C, 73,1; H, 8,1).

= . =.



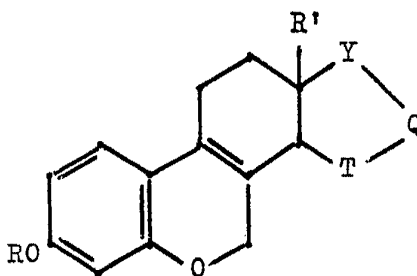
298129

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense Nº 337.864 del 15 de enero de 1964.

5. 1. Un procedimiento para preparar compuestos policíclicos, más concretamente un procedimiento para la preparación de un 13-alkil-6-oxa- -(8-isogona- o D-homo-8-isogona)- -1,3,5(10)-trieno, caracterizado por reducirse un 13-alkil-6-oxa- -(gona- o -D-homo-gona)- -(1,3,5(10),8-tetra- o 10. 1,3,5(10),8,14-penta-)eno con introducción de los átomos de hidrógeno añadidos en el lado de la molécula opuesto al grupo 13-alkilo.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por reducirse un compuesto de la estructura
- 15.



20.

donde

- R es hidrógeno o un grupo alkilo o acilo, R<sup>1</sup> es un grupo alkilo, Y es un grupo carbonilo, un grupo hidroximetilénico o un grupo derivado convertible en
- 25.



2 8 8 1 2 9

- grupo carbonilo o grupo hidroximetilénico,  
Q es un grupo metilénico o etilénico y  
T es, o bien una ligadura etilénica, o  
bien una ligadura saturada C-C con una  
átomo de hidrógeno en la posición 14 trans  
respecto al grupo R<sup>1</sup>,
5. con los átomos de hidrógeno H introducidos trans respecto  
al grupo R<sup>1</sup> y, si se requiere, por convertirse consecutiva-  
mente el grupo R y/o el grupo Y es un grupo R o un grupo X
10. diferentes.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación  
1, caracterizado por introducirse el hidrógeno mediante  
hidrogenación catalítica.
4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las  
reivindicaciones precedentes, caracterizado por ser R<sup>1</sup>  
un grupo alquilo con menos de 5 átomos de carbono.
5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación  
4, caracterizado por ser R<sup>1</sup> un grupo metilo o etilo.
6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las  
reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de  
que el compuesto reducido es un compuesto en el que T es  
una ligadura etilénica.
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación  
2 y cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, caracterizado  
por ser R hidrógeno o un grupo alquilo de menos de 5 átomos de  
carbono.
- 15.
- 20.
- 25.

298128



8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, y cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, caracterizado por ser R un grupo metilo.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 y cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en el que Y es en el material de partida un grupo carbonilo, caracterizado por reducirse subsiguientemente el producto de la hidrogenación para convertir Y en un grupo hidroximetilénico.

10. 10. Un procedimiento para preparar compuestos policíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

15. Barcelona, para Madrid, a 18 de Marzo 1964

D. HERCHEL SMITH

p.a.

JAIMES

P.P.