

19 JUL 1967



PATENTE DE INVENCIÓN

Case 6102/I 37/KU/MK/

343170

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para preparar derivados de homogonano"

==.==.==.==.==.==.==.==.==

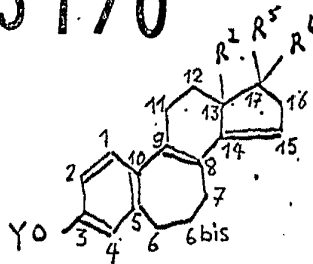
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

==.==.==.==.==.==.==.==.==

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de homogonano, de fórmula general I,

19 JUL 1967

343 170



I

en la que R¹ significa un radical β-alkilo que contenga de 1 a 3 átomos de carbono,

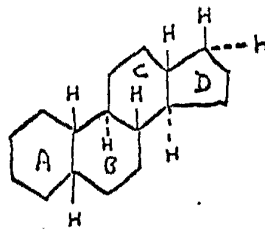
Y significa un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, y

5 a) R⁵ junto con R⁶ significa un grupo oxo (en adelante se hace referencia a estos compuestos como compuestos de fórmula Ia), o

b) R⁵ significa un radical β-alcanoihoxi, y

10 R⁶ significa un átomo de α-hidrógeno (en adelante se hace referencia a estos compuestos como compuestos de fórmula Ib).

Los compuestos de este invento son B-(6)-homogonenos y su nombre viene del hidrocarburo esteroide matriz G:



G

Gonano (o Esterano)

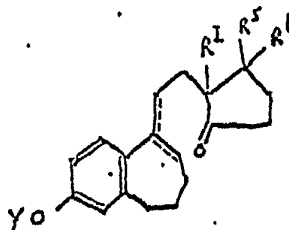
15 La "B" indica que es el anillo B el que contiene el átomo de carbono adicional, y el "(6)" indica que el átomo de carbono adicional está interpuesto entre C₆ y C₇ en vez de, por ejemplo, C₉ y C₁₀. En adelante se omite el "(6)", pero deberá entenderse que todos los compuestos del



343170

invento son en efecto compuestos B-(6). Como todos los compuestos del
invento contienen por lo menos un doble enlace, son más bien
homogonenos que homogonanos.

La presente invención también proporciona un procedimiento
5 para la preparación de los compuestos de fórmula general I, caracteri-
zado porque se cicliza un compuesto de fórmula general II,



II

en la que R^1 e Y tienen los significados arriba indicados, y

10 a) R^5 junto con R^6 significa un grupo oxo, y los compuestos con-
tienen no saturación Δ^8 o $\Delta^{9(11)}$ (en adelante se hace
referencia a estos compuestos como compuestos de fórmula
IIa), o

15 b) R^5 significa un radical β -alcanoiloxi, y
 R^6 significa un átomo de α -hidrógeno, y los compuestos con-
tienen no saturación $\Delta^{9(11)}$ (en adelante se hace re-
ferencia a estos compuestos como compuestos de fórmula
IIb),

- 4 -

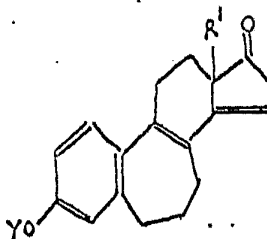
19

343170



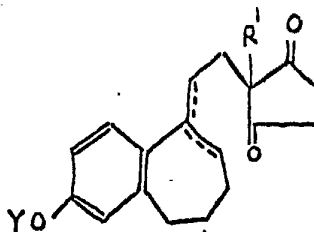
6102/I

en un medio fuertemente ácido, es decir un medio de ácido mineral fuerte o un medio de ácido orgánico fuerte, para dar un compuesto de fórmula general I, particularmente un compuesto de fórmula general Ia,



Ia

5. en la que R^1 e Y tienen los significados arriba indicados, cuando el material inicial tiene la fórmula general IIa [es decir un compuesto correspondiendo al significado a) indicado con respecto a la fórmula II arriba indicada],



IIa

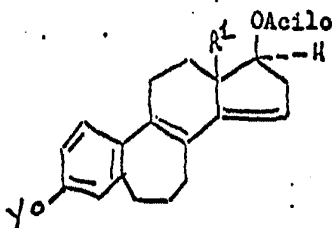
- 10 en la que R^1 e Y tienen el significado arriba indicado, y las líneas discontinuas significan que el compuesto contiene no saturación \triangle^8 o $\triangle^{9(11)}$,

- 5 -
343170



6102/I

o un compuesto de fórmula general Ib,



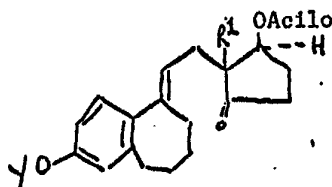
Ib

en la que Y y R^1 tienen los significados arriba indicados, y

Acilo significa un radical alcenoilo,

cuando el material inicial tiene la fórmula IIb [es decir un

5 compuesto correspondiendo al significado b) indicado con respecto a la fórmula II arriba indicada],



IIb

en la que R^1 e Y tienen el significado arriba indicado, y

Acilo significa un radical alcenoilo.

19 JUN 1967

343170

La ciclización se efectúa ventajosamente en presencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción a una temperatura de 10° a 130°C, aunque la temperatura más adecuada a usarse dependerá del medio ácido particular. Por ejemplo, la ciclización puede efectuarse usando ácido p-toluenosulfónico en benceno hirviente, ácido clorhídrico en metanol a una temperatura de 20° a 60°C, o ácido polifosfórico a una temperatura de 40° a 60°C.

Cada compuesto I

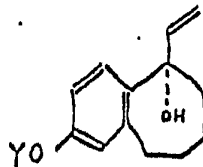
es un isómero ópticamente activo o una mezcla de dos de tales isómeros, incluyendo los racematos que consisten de una forma levorrotatoria y la forma dextrorrotatoria correspondiente (enantiomorfos) en la proporción de 1:1. La preparación completamente sintética de compuestos I proporciona racematos que pueden ser separados en sus enantiomorfos mediante resolución según procedimientos bien establecidos conocidos a los expertos en el oficio. Generalmente sólo una de las formas ópticamente activas ejerce una actividad biológica útil, es decir la forma, en la que C₁₃ tiene la misma configuración absoluta como, por ejemplo, en la estrona o en otros esteroides que se encuentran en la naturaleza. Por lo tanto, es ventajoso, en caso necesario, separar dicha forma de su enantiomorfo con el fin de obtener un producto que posea una actividad mayor.

Los materiales iniciales de fórmula II pueden obtenerse como sigue para ser usados en la preparación de los compuestos del invento:

Se hace reaccionar un compuesto de fórmula III,

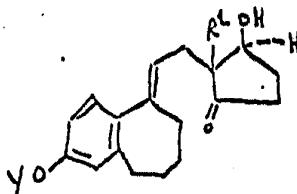


343170



III

en la que Y tiene el significado arriba indicado,
 para dar un compuesto IIa
 con una 2-(alquilo C₁-C₃)-ciclopenta-1,3-diona y, cuando se requiere
 un compuesto de fórmula IIb, se pone en contacto el compuesto resul-
 tante de fórmula IIa con un micro-organismo del género sacaromices,
 5 por ejemplo Saccharomyces uvarum, Saccharomyces pastorianus,
Saccharomyces ellipsoides o Saccharomyces carlsb., o actinomicetos,
 por ejemplo Mycobacterium rhodochrous, u hongos, por ejemplo
Curvularia lunata, en un medio de fermentación aeróbico a 25° a 35°C,
 y se acila el compuesto resultante de fórmula IV,



IV

10 en la que R¹ e Y tienen el significado arriba indicado.

La preparación de un compuesto de fórmula IIa partir de un
 compuesto de fórmula III se efectúa ventajosamente mediante calenta-
 miento al reflujo en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las

343170



condiciones de la reacción, por ejemplo xileno, en un medio moderada-
mente ácido o moderadamente básico. Un ácido adecuado para proporcionar
el medio moderadamente ácido es un ácido alifático inferior, por
ejemplo el ácido acético o ácido propiónico, y bases adecuadas para
5 proporcionar el medio moderadamente básico son la diamina trietilénica,
amina trietilica; amina dietilica, hidróxido potásico e hidróxido de
litio. La temperatura adecuada fluctúa de 50° a 160°, preferentemente
de 100° a 140°C. Se prefiere especialmente efectuar la reacción en una
mezcla de ácido acético y xileno o en una mezcla de diamina
10 trietilénica y xileno.

El medio usado para la conversión de un compuesto de fórmula
II_a a uno de fórmula IV depende del micro-organismo usado. Para los
sacaromicos el medio preferido es uno que contenga glucosa y licor de
maceración de maíz. Para los actinomicetos el medio preferido contiene
15 extracto de levadura, peptona, glucosa y licor de maceración de maíz.
Para los hongos el medio preferido contiene glucosa e iones de
fosfato, sulfato, nitrato, cloruro, potasio, sodio, magnesio y hierro.
El compuesto de fórmula IV se obtiene en una forma ópticamente activa
con su configuración absoluta idéntica a aquella de los esteroides
20 naturales.

La acilación de un compuesto de fórmula IV para producir un
compuesto de fórmula II_b se efectúa ventajosamente usando un anhídrido
de ácido alifático inferior, por ejemplo anhídrido acético, en un
disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción,
25 por ejemplo benceno, tolueno o xileno, y en presencia de un

343170

19

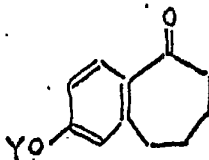
JUL 1967

6102/I

agente ligador de ácidos, por ejemplo piridina. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de 10° a 60°C, preferentemente 25° a 35°C.

5 Los compuestos de fórmula III usados como materiales iniciales para la preparación de los compuestos de fórmula II pueden obtenerse como sigue:

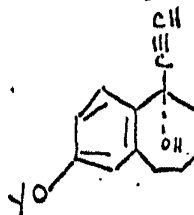
Se hace reaccionar un compuesto de fórmula V,



V

10 en la que Y tiene el significado arriba indicado, con un haluro de magnesio vinílico. La reacción se efectúa ventajosamente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, preferentemente tetrahydrofurano, a una temperatura de -10° a 40°C, preferentemente 15° a 25°C.

15 Alternativamente, se hace reaccionar el compuesto de fórmula V con un reactivo de acetileno metálico (litio, sodio, potasio o halogeno-magnesio) para formar un compuesto de fórmula VI,



VI

20 en la que Y tiene el significado arriba indicado, y se hidrogena el compuesto de fórmula VI con el fin de obtener un compuesto de fórmula III. La reacción con el reactivo acetilénico se efectúa ventajosamente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo tetrahydrofurano o

343170¹⁰



6102/I

acetamida dimetilica, a una temperatura de -20° a 20°C, preferente-
mente 0° a 10°C. La hidrogenación siguiente se efectúa ventajosamente
en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la
reacción, por ejemplo etanol, dioxano o benceno, en presencia de un
5 catalizador de la hidrogenación, preferentemente catalizador de Lindlar,
a una presión de 0.8 a 2.0 atmósferas y a una temperatura de 20° a 35°C.

Los compuestos I son útiles en el tratamiento de hipo-
gonadismo del sexo femenino, endometriosis, amenorrea, dismenorrea,
hemorragia uterina funcional, aoné, osteoporosis, infertilidad y
10 aborto habitual. También son útiles para lograr el bloqueo de la
ovulación, el mantenimiento de la gravidez, la retención de nitrógeno,
la estimulación del crecimiento, el restablecimiento post-operatorio,
la cicatrización de heridas y quemaduras, la traslación de lípidos y
la reducción del contenido de colessterina en la sangre. Son particular-
15 mente útiles para el control de la fertilidad y la terapia de problemas
relativos a la menopausia. También son intermediarios para la prepara-
ción de compuestos con las utilidades indicadas.

Los compuestos I pueden ser aplicados a los mamíferos
diariamente (o en preparaciones de acción prolongada) en las formas
20 de dosificación típicas, por ejemplo en tabletas o cápsulas, peroral-
mente o en soluciones aceitosas, emulsiones o suspensiones, subcutanea-
mente o intramuscularmente. Las dosis diarias fluctúan de 0.001 a
1.2 mg/kg de peso del cuerpo, por ejemplo 0.05 a 80 mg.



343170

Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas pueden trabajarse los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean fisiológicamente inertes. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

- 5 para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;
- para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

10 Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

 Cada uno de los compuestos farmacéuticamente activos de este invento puede incorporarse, por ejemplo para aplicación oral, en una

15 tableta como ingrediente activo único. Una tableta típica contiene de 1 a 3 % de material aglutinante, por ejemplo tragacanto; de 3 a 10 % de agente de desintegración, por ejemplo almidón de maíz; de 2 a 10 % de lubricante, por ejemplo talco; de 0.25 a 1.0 % de lubricante, por ejemplo estearato magnésico, una dosificación de promedio del

20 ingrediente activo; y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %; siendo todos los porcentajes por peso. Las tabletas se producen según las técnicas normales para la preparación de tabletas, que son bien conocidas en el oficio, empleando las cantidades necesarias de líquidos para granulación convencionales, por ejemplo

25 alcohol SD-30 y agua purificada. Un ejemplo de composición para tabletas es:

343170

- 12 -



6102/I

compuesto del invento	19 JUL 1967	0.25 g
tragacanto		2.0 g
lactosa		89.25 g
almidón de maíz		5.0 g
talco		3.0 g
estearato magnésico		0.5 g
alcohol SD-30) las cantidades necesarias	
agua purificada		

5

Los compuestos de fórmula V

10 son de por sí conocidos o se preparan de compuestos conocidos mediante procedimientos de analogía en las prácticas del oficio.

Los Ejemplos que siguen sólo ilustran el invento, siendo todas las temperaturas en grados Centígrado, las partes y los porcentajes siendo por peso a menos que se especifique de otro modo, y la
15 relación entre las partes por peso y las partes por volumen siendo la misma como aquella entre el kilogramo y el litro.

A menos que se indique de otro modo, las mezclas de reacción obtenidas en la forma especificada en los Ejemplos se siguen trabajando en la forma siguiente: La mezcla obtenida de la reacción química se
20 distribuye entre agua y un disolvente, por ejemplo benceno, acetato etílico y cloroformo, que no sea mezclable con agua. (Si se usan en la reacción disolventes mezclables con agua, pueden ser separados parcialmente o totalmente de la mezcla de la reacción mediante evaporación al vacío antes de la distribución.)



343170

Luego se separa la fase acuosa y se sigue extrayendo con el disolvente especificado hasta que prácticamente todo el producto orgánico deseado se halla acumulado en el disolvente. Luego se lava la solución orgánica unida con agua o con soluciones acuosas, por ejemplo hidrogenocarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico diluido acuoso, con el fin de separar, si posible, los productos laterales. Después de secar sobre una sal anhidra, por ejemplo sulfato sódico, se evapora la solución en un vacío para dar el producto bruto como un residuo que se purifica mediante cristalización, recristalización, cromatografía o destilación en un alto vacío. Todas estas son operaciones bien conocidas por los expertos en el oficio.



343170

19 JUL 1967

EJEMPLO 1: 2-metoxi-5-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol.

Se prepara bromuro de magnesio vinílico mezclando 6.7 g de limaduras de magnesio y 37.0 g de bromuro vinílico en 150 cc de tetra-

5 hidrofurano. Se añade una solución de 14.7 partes de 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona en 150^{partes} de tetrahidrofurano (en el transcurso de 30 minutos y a 30°C) al bromuro de magnesio vinílico re-

10 sultante. Se mantiene la mezcla resultante a la temperatura ambiente (20°) durante 16 horas. Después de enfriar a 5°, se añade a la misma por gotas 75 cc de una solución saturada acuosa de cloruro amónico y se sigue trabajando la capa orgánica así producida con acetato etílico. Se obtiene así el compuesto del título en forma de aceite, el que se puri-

15 fíca mediante destilación de paso reducido en un vacío (0.01 mm de Hg) a una temperatura de baño de 100°C. Características: Resonancia

magnética nuclear (CDCl₃, 60 megaciclos por segundo):

Protón en la posición 4: doblete centrado a δ 7.48 ppm (J = 9.5 cps)

ápices -CH vinilo a δ 6.00, 6.20,

6.28, 6.47 ppm

ápices -CH₂ vinilo a δ 4.81, 4.98,

5.10, 5.17 ppm

20 EJEMPLO 1 A: 2-metoxi-5-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol

a) 2-metoxi-5-etinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol.

25 Se añaden 10.0 g de 2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona a 10°C a una suspensión de 5.0 g de un complejo de acetiluro de litio/diamina etilénica en 80 cc de tetrahidrofurano, y se agita la mezcla a 10°C durante 7 horas mientras se pasa lentamente una corriente de gas de acetileno seco a través de la mezcla. Luego se



343170 19 JUL 1961

vierte la mezcla sobre una mezcla de 15 g de cloruro amónico y 300 g de hielo y se extrae la mezcla resultante 5 veces con 20 cc de cloroformo cada vez. Se secan los extractos combinados sobre sulfato sódico y se evapora. Se hace reaccionar el producto aceitoso resultante durante 20

5 horas a 50°C con una solución de 16.0 g de acetato de semicarbazida en 180 cc de metanol, después de lo cual se forma la semicarbazona del material inicial inalterado y luego se separa mediante enfriamiento, cristalización y filtración. Se vierte el licor madre metanólico sobre 400 cc de agua y se extrae 5 veces con 20 cc de cloroformo cada vez.

10 Se secan los extractos combinados sobre sulfato sódico y se evapora con el fin de obtener el producto en forma de aceite viscoso, el que se purifica mediante destilación de paso reducido a una temperatura de baño de 100°C y a un vacío de 0.002 mm de Hg. El producto se caracteriza por su espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$, 60 megaciclos por

15 segundo):

Protón en la posición 4: doblete centrado a δ 7.75 ppm ($J = 9.0$ cps)
protones metoxi: singlet a δ 3.75 ppm
protón etínilo: singlet a δ 2.67 ppm

b) Se hidrogena una solución de 3.56 g de 2-metoxi-5-etinil-6,7,8,9-

20 tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol en 80 cc de etanol en presencia de 2.00 g de catalizador de Lindlar, a 25°C y a presión atmosférica, hasta que se ha absorbido un equivalente de gas de hidrógeno. Se filtra la mezcla con el fin de separar el catalizador y se evapora el filtrado para obtener el producto en forma de aceite, el que después de ser

25 purificado mediante destilación de paso reducido en un vacío (0.01 mm de Hg) a una temperatura de baño de 100°C tiene características idénticas a las del producto obtenido en el Ejemplo 1.

343170



19 JUL 1967

EJEMPLO 2:

a) 3-metoxi-13-metil-8,14-seco-B-homogona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-14,17-diona.

Se añade una solución de 21.8 g de 2-metoxi-5-vinil-
 5 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol en 150 cc de xileno (en el
 transcurso de 3 horas y media) a una mezcla de 9.6 g de 2-metilciclo-
 pentano-1,3-diona, 0.75 g de diamina trietilénica y 450 cc de xileno
 calentando al reflujo bajo un separador de agua según Dean-Stark.
 Después de calentar al reflujo durante otras 6 horas, se enfría la
 10 mezcla a la temperatura ambiente, se lava con una solución acuosa de
 hidróxido potásico al 5%, luego con agua, se seca sobre sulfato sódico
 y se evapora hasta un aceite oscuro viscoso; el compuesto del título
 puro se obtiene mediante cromatografía sobre gel de sílice.

b) 3-metoxi-138-metil-B-homogona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona.

15 Se calienta al reflujo bajo un separador de agua según
 Dean-Stark una solución de 3.48 g de (a) y 0.2 g de ácido p-tolueno-
 sulfónico en 25 cc de benceno hasta que se ha acumulado el volumen
 calculado de agua. Se lava la mezcla de reacción con carbonato sódico
 2 normal y luego con agua. Se seca la mezcla así lavada sobre sulfato
 20 magnésico, se filtra y se evapora el filtrado. La trituración del re-
 siduo resultante con éter dietílico proporciona el compuesto del
 título, con un P.F. de 149°-152°, después de recrystalizar de etanol.



343170

EJEMPLO 3: 17β-acetoxi-3-metoxi-13-metil-B-homogona-1,3,5(10),8,14-pentaeno.

a) 3-metoxi-13-metil-8,14-seco-B-homogona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17β-ol-14-ona.

5 Se esteriliza una solución acuosa (1500 cc) conteniendo 5% de glucosa y 2% de licor de maceración de maíz y luego se inocula con una suspensión de Saccharomyces uvarum (CBS-1508) y se sacude durante 24 horas a 30°C. Luego se añade la mezcla a 30 litros de solución esterilizada de glucosa (5%)-licor de maceración de maíz (2%) en un fermentador de acero inoxidable y se mantiene a 29°C durante otras 24 horas mientras se agita vigorosamente y se introduce aire (1.60 m³/hora). Se transfieren 1.8 litros de la mezcla resultante a 30 litros de solución esterilizada de glucosa (5%)-licor de maceración de maíz (2%) y después de agitar durante 4 horas y de introducir aire a 29°C, se trata luego con una solución de 15.0 g de 3-metoxi-13-metil-8,14-seco-B-homogona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-14,7-diona en 300 cc de etanol. Después de fermentar durante 4 horas, se añade otra porción del esteroide (15 g en 300 cc de etanol) y se continúa la fermentación durante otras 28 horas. Se extrae el producto 3 veces con 7 litros de tolueno cada vez y se evaporan los extractos combinados de tolueno hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 15 cc de éter isopropílico y se mantiene a -5°C hasta que la cristalización sea completa. El producto se recupera mediante filtración y exhibe las características siguientes:

U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 247 m μ . $\epsilon = 10.680$

25 Rotación óptica $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.5^{\circ}$ (c = 0.5, dioxano)

343¹⁸170



6102/I

b) 17 β -acetoxi-3-metoxi-13-metil-B-homogona-1,3,5(10),8,14-pentaeno.

Se mantiene a la temperatura ambiente una mezcla de 30.0 g de 3-metoxi-13-metil-8,14-seco-B-homogona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol-14-ona, 30 cc de anhídrico acético, 35 cc de piridina y 250 cc de benceno hasta que la cromatografía de capa delgada indique que la acetilación ha sido completada, luego se lava la mezcla primero con 100 cc de agua, luego 2 veces con 100 cc de ácido clorhídrico 2 normal cada vez y luego con 100 cc de agua, y luego se seca sobre sulfato sódico. Se añaden 0.7 g de ácido p-toluenosulfónico a la solución de benceno de 3-metoxi-13-metil-8,14-seco-B-homogona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -acetoxi-14-ona obtenida, y se calienta la mezcla al reflujo bajo un separador de agua según Dean-Stark hasta que cese de separarse agua. Luego se enfría la mezcla a 25°C, se lava 3 veces con 25 cc de una solución de hidrocarbonato sódico al 10% cada vez, y luego se lava tres veces con 25 cc de agua cada vez, y a continuación se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. Después de recrystalizar el residuo de alcohol isopropílico se obtiene el 17 β -acetoxi-3-metoxi-13-metil-B-homogona-1,3,5(10),8,14-pentaeno con un P.F. de 142°C.

EJEMPLO 4: 13 β -etil-3-metoxi-B-homogona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona.

a) Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2(a) y reemplazando la 2-metil-ciclopentan-1,3-diona por un equivalente de 2-etil-ciclopentan-1,3-diona se obtiene la 13-etil-3-metoxi-8,14-seco-B-homogona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-14,17-diona correspondiente.

b) Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2(b) y reemplazando el compuesto del título del Ejemplo 2(a) por un equivalente de la 13-etil-3-metoxi-8,14-seco-B-homogona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-14,17-diona así obtenida, se obtiene la 13 β -etil-3-metoxi-B-homogona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona con un P.F. de (89°) - 91-92° (después de recrystalizar de metanol).



NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5.

También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de patente presentadas en Norteamérica con los números 566.730 de 21 de Julio de 1966, 603.160

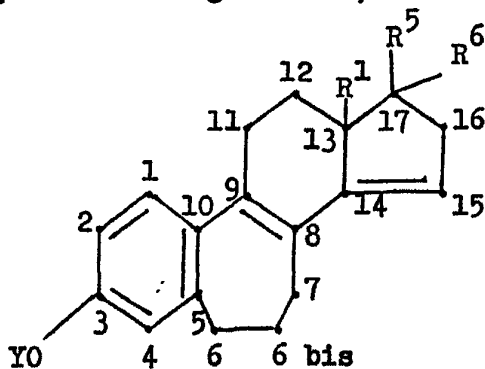
10.

de 20 de Diciembre de 1966 y 630.496 de 13 de Abril de 1967, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE HOMOIONANO", caracterizándose por lo siguiente:

15.

1.- Procedimiento para preparar derivados de homogonano, de fórmula general I,

20.



I

25.

en la que R^1 significa un radical β -alquilo que contenga de 1 a 3 átomos de carbono, Y significa un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, y R^5 junto con R^6 significa un grupo oxo, o R^5 significa un radical

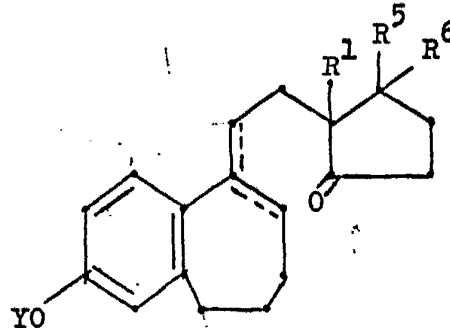
30.

343 170

19 JUL



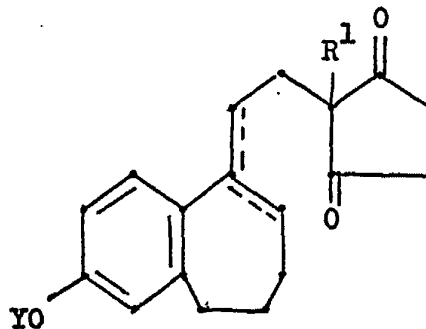
5. β -alcanoiloxi, y R^6 significa un átomo de α -hidrógeno, caracterizado porque se cicliza un compuesto de fórmula general II,



II

15. en la que R^1 e Y tienen los significados arriba indicados, y R^5 junto con R^6 significa un grupo oxo, y los compuestos contienen insaturación Δ^8 ó $\Delta^{9(11)}$, o R^5 significa un radical β -alcanoiloxi, y R^6 significa un átomo de α -hidrógeno, y los compuestos contienen insaturación $\Delta^{9(11)}$, en un medio fuertemente ácido.

20. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se cicliza, preferentemente, un compuesto de fórmula II en la que R^5 junto con R^6 significa un grupo oxo, y los compuestos contienen insaturación Δ^8 ó $\Delta^{9(11)}$, compuesto de fórmula IIa,



IIa

30. en la que R^1 e Y tienen los significados arriba indicados, y las líneas discontinuas significan que el compuesto con-

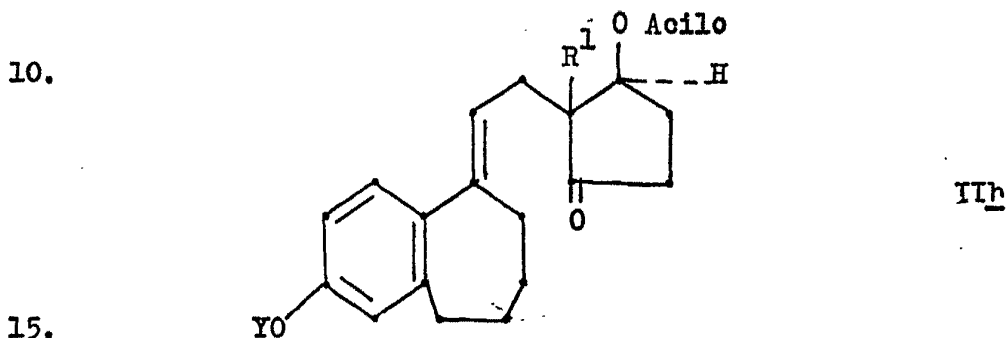
343170

19



tiene insaturación Δ^8 ó $\Delta^{9(11)}$, en un medio fuertemente ácido.

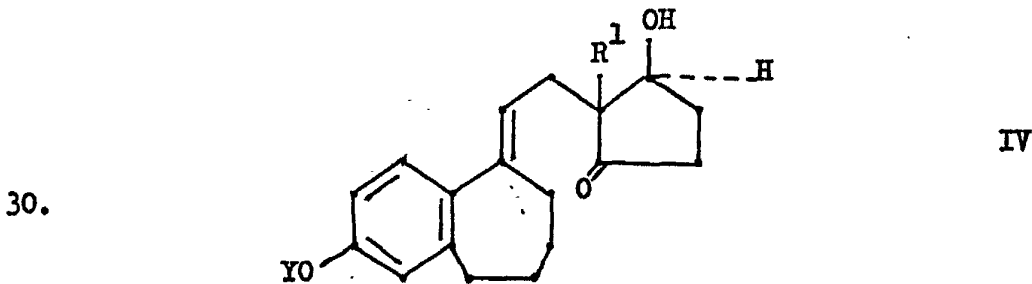
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se cicliza, preferentemente, un compuesto de fórmula II en la que R^5 significa un radical β -alcanoiloxi y R^6 significa un átomo de α -hidrogeno y los compuestos contienen insaturación $\Delta^{9(11)}$, compuesto de fórmula IIb,



en la que R^1 e Y tienen los significados arriba indicados y Acilo significa un radical alcanoilo, en un medio fuertemente ácido.

- 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la ciclización se efectúa con ácido p-toluenosulfónico en benceno hirviendo, ácido clorhídrico en metanol a una temperatura de 20° a 60°C , o ácido polifosfórico a una temperatura de 40° a 60°C .

- 5.- Procedimiento según la reivindicación 3 ó 4, caracterizado porque el compuesto de fórmula IIb se produce acilando un compuesto de fórmula IV,



343 170²²

19 JUL 1967



en la que R¹ e Y tienen los significados arriba indicados.

5. 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque la acilación del compuesto de fórmula IV se efectúa usando un anhídrido de ácido alifático inferior en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción en presencia de un agente aceptor de ácidos a una temperatura de 10° a 60°C.
10. 7.- Procedimiento según la reivindicación 5 ó 6, caracterizado porque el compuesto de fórmula IV se produce poniendo en contacto un compuesto de fórmula IIa, indicado anteriormente, con un micro-organismo de la clase sacaromices, actinomices u hongo en un medio de fermentación aeróbico adecuado, a una temperatura de 25° a 35°C.
15. 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque se pone en contacto el compuesto de fórmula II con un micro-organismo de la clase sacaromices y el medio de fermentación contiene glucosa y licor de maceración de maíz.
20. 9.- Procedimiento para preparar derivados de homonano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

19 JUL 1967

SANDOZ, S.A.

J. GOMEZ / C. BOY / MODELI
p. p. Firmado: A. GARCIA BRAVO