



419203

419203

P.- 55.135

Hoe 72/F293

F. E. 30-7-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

Cl. 7: C07D

para solicitar PATENTE DE INVENCION Por VEINTE años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS  
MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  $\gamma$ -LACTONA DE  
ACIDO  $\beta$ -(3-CETO-7 $\alpha$ -ACETILTIO-17 $\beta$ -HIDROXI-4-ANDROS  
TEN-17 $\alpha$ -IL)-PROPIONICO"

(Clase Internacional C07d)

27-8-73

- 1 -

419203



La  $\gamma$ -lactona de ácido  $\beta$ -(3-ceto-7 $\alpha$ -acetiltio-  
-17 $\beta$ -hidroxi-4-androstén-17 $\alpha$ -il)-propiónico (espirono  
lactona), conocida a causa de su efecto antialdosterónico,  
puede ser preparada de modo ventajoso, según una forma de  
5 realización preferida del procedimiento indicado en la so  
licitud de patente española N<sup>o</sup> 417147 haciendo reaccionar  
androstenolona con el compuesto organometálico, preparado  
"in situ" a partir de  $\beta$ -cloropropionaldehído-etilénacetal  
y litio para formar el  $\beta$ -(3 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-5-androstén-  
10 -17 $\alpha$ -il)-propionaldehído-etilenacetal, ciclizando este  
compuesto con una mezcla de metanol/ácido clorhídrico pa  
ra formar el  $\beta$ -(3 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-5-androstén-17 $\alpha$ -il)-  
-propionaldehído-ciclosemiacetal-metilglicósido, oxidando  
el metilglicósido de acuerdo con el procedimiento de Oppe  
15 nauer para formar el  $\beta$ -(3-ceto-17 $\beta$ -hidroxi-4-androsten-  
-17 $\alpha$ -il)-propionaldehído-ciclosemiacetal-metilglicósido,  
deshidrogenando la 3-cetona con cloranilo en solución me  
tanólica para formar el correspondiente  $\beta$ -(3-ceto-17 $\beta$ -hi  
droxi-4,6-androstádien-17 $\alpha$ -il)-propionaldehído-ciclosemia  
20 cetal-metilglicósido, haciendo reaccionar a este último  
con ácido tioacético para formar el 3-(3'-ceto-7 $\alpha$ -tioace  
til-17' $\beta$ -hidroxi-4'-androstén-17' $\alpha$ -il)-propionaldehído-  
ciclosemiacetal-1-tioacetato, y oxidando este compuesto  
con ácido crómico. De este modo se obtiene espirolacto  
25 na con un rendimiento global de aproximadamente 12%, refe

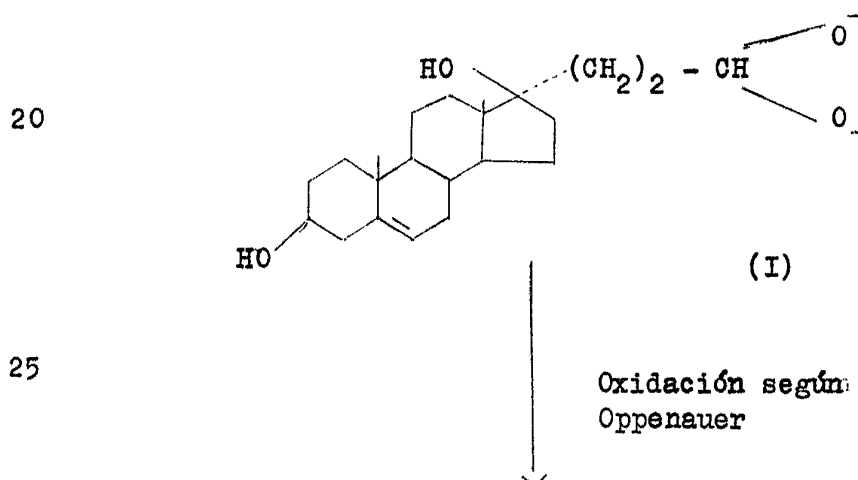


419203

rido a la androstenolona empleada.

Se ha encontrado ahora que se obtiene  $\gamma$ -lactona de ácido  $\beta$ -(3-ceto-7 $\alpha$ -acetiltio-17 $\beta$ -hidroxi-4-androstén-17 $\alpha$ -il)-propiónico de modo todavía más rentable, si se oxida de acuerdo con el método de Oppenauer el  $\beta$ -(3 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-5-androsten-17 $\alpha$ -il)-propionaldehido-etilenacetal, se deshidrogena con simultánea ciclización el  $\beta$ -(3-ceto-17 $\beta$ -hidroxi-4-androstén-17 $\alpha$ -il)-propionaldehido-etilenacetal con cloranilo en metanol, se hace reaccionar con ácido tioacético el  $\beta$ -(3-ceto-17 $\beta$ -hidroxi-4,6-androstadien-17 $\alpha$ -il)-propionaldehido-ciclosemiactal-metilglicósido así obtenido, y se oxida el 3-(3'-ceto-7' $\alpha$ -tioacetil-17' $\beta$ -hidroxi-4'-androsten-17' $\alpha$ -il)-propionaldehido-ciclosemiactal-1-tioacetato obtenido con ácido crómico para formar la correspondiente  $\gamma$ -lactona.

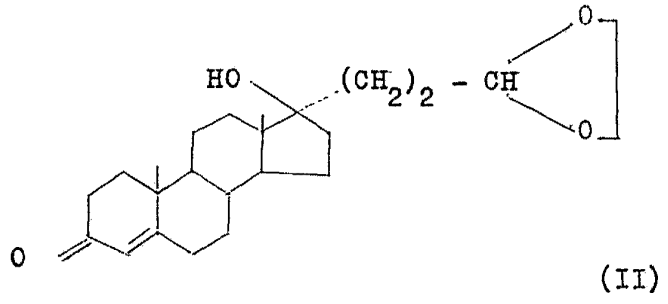
Por consiguiente, el procedimiento de acuerdo con el invento discurre según el siguiente esquema:



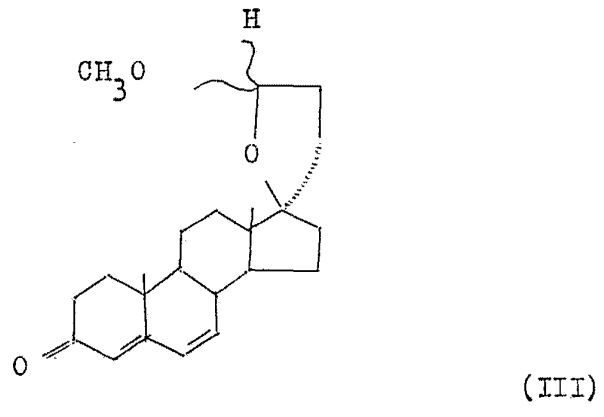
27-8-73

- 3 -

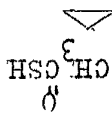
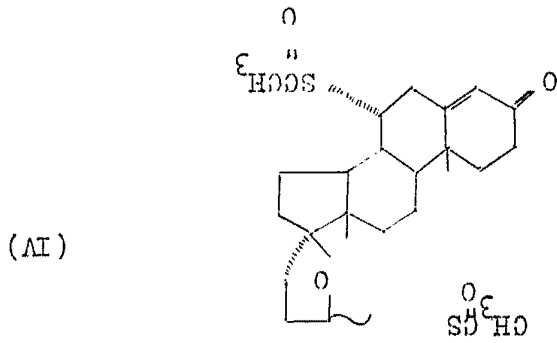
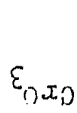
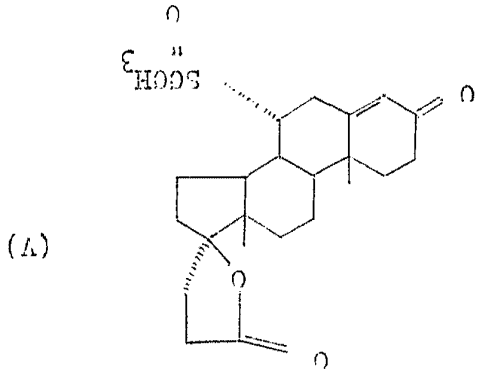
419203



Cloraniolo-  
Metanol



27-8-73



419203

419203



Es sabido, (véase Org. Reactions Vol 6, página 233), que el aislamiento de productos de reacción cristalinos a partir de reacciones de Oppenauer plantea con mucha frecuencia dificultades, ya que además de ellos se forman productos de condensación, tales como por ejemplo óxido de mesitilo en el caso de la utilización de acetona en calidad de aceptador de hidruro, los cuales con mucha frecuencia dificultan o impiden la cristalización de los productos de reacción.

Así, también de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente española N<sup>o</sup> 417147, el  $\beta$  - (3-ceto-17 $\beta$ -hidroxi-4-androstén-17 $\alpha$ -il)-propionaldehido-ciclosemiacetal-metilglicósido, obtenido por oxidación según Oppenauer del  $\beta$  - (3 $\beta$ , 17 $\beta$ -dihidro-5-androsten-17 $\alpha$  - il)-propionaldehido-ciclosemiacetal-metilglicósido, sólo puede ser recuperado como residuo amorfo de destilación, el cual consta de la mezcla de diastereoisómeros del  $\beta$  - (3-ceto-17 $\beta$ -hidroxi-4-androstén-17 $\alpha$ -il)-propionaldehido-ciclosemiacetal-metilglicósido y de productos de condensación indeseables. En el transcurso ulterior de la preparación de espirolactona es necesaria por lo tanto en este procedimiento una operación de purificación, preferiblemente una purificación por cromatografía, realizada con una etapa intermedia apropiada (por ejemplo con la etapa del  $\beta$  - (3-ceto-17 $\beta$ -hidroxi-4,6-an-

419203



drostadien-17 $\alpha$ -il)-propionaldehido-ciclosemiactal-  
-metilglicósido), cuya realización técnica sólo es  
posible con un gasto adicional en aparatos, pequeño  
caudal de producción y elevadas pérdidas de rendimien-  
5: to.

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que en  
la oxidación según Oppenauer de  $\beta$ -(3 $\beta$ , 17 $\beta$ -dihidro-  
xi-5-androsten-17 $\alpha$ -il)-propionaldehido-etilenacetal  
(I); se obtiene en forma cristalina con elevado rendi-  
10 miento el  $\beta$ -(3-ceto-17 $\beta$ -hidroxi-4-androsten-17 $\alpha$ -il)-  
-propionaldehido-etilenacetal (II), de manera que no  
es necesaria una purificación por cromatografía con  
esta etapa o con una de las siguientes etapas del pro-  
cedimiento. Además de ello se ha encontrado que la  
15 deshidrogenación del  $\beta$ -(3-ceto-17 $\beta$ -hidroxi-4-andros-  
ten-17 $\alpha$ -il)-propionaldehido-etilenacetal (II) con clo-  
ranilo en metanol no sólo conduce a la correspondien-  
te  $\Delta^{4,6}$ -dien-3-ona, sino que durante la misma reacción  
por causa de la tetraclorohidroquinona formada a partir  
20 del cloranilo se forma el correspondiente ciclosemiace-  
tal-metilglicósido (III) a partir del radical hidroxi-  
propionaldehido-etilenacetal situado en posición 17.

En comparación con el procedimiento ya propuesto  
para la preparación de espirolactona, el procedimien-  
25 to según el invento se caracteriza porque puede llevar

419203



se a cabo de manera más sencilla, comprende una etapa de menos, y se obtiene espironolactona con un rendimiento global mayor, aproximadamente en el triple.

5 El  $\beta$ -(3 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-5-androsten-17 $\alpha$ -il)-propionaldehido-etilenacetal utilizado en el presente procedimiento como compuesto de partida puede ser preparado según el procedimiento de la solicitud de patente española 417147 por reacción de androstenolona con  $\beta$ -litio-propionaldehido-etilenacetal producido "in situ".

10 La oxidación según Oppenauer se lleva a cabo de manera de por sí conocida, utilizando, en calidad de alcohol, ter-butylato de aluminio o isopropilato de aluminio, en calidad de cetona, acetona o ciclohexanona y, en calidad de disolvente, benceno o tolueno (véase  
15 "Steroid Reactions" de Carl Djerassi, Holden-Day Inc., San Francisco 1963, página 89 y siguientes). El tratamiento se efectúa de manera de por sí usual, por ejemplo incorporando por agitación la mezcla de reacción en agua y separando la fase orgánica, a partir de la cual,  
20 después de efectuar una concentración y eventualmente de agregar un disolvente en el cual sólo es poco soluble el producto deseado, puede recuperarse en forma cristalina el  $\beta$ -(3-ceto-17 $\beta$ -hidroxi-4-androsten-17 $\alpha$ -il)-propionaldehido-etilenacetal.

25 La deshidrogenación del compuesto de la fórmula (II)

419203



en metanol con simultánea ciclización se lleva a cabo a temperatura elevada, preferiblemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. El aislamiento del producto se efectúa de manera habitual, por ejemplo incorporando por agitación la solución de reacción en agua y extrayendo subsiguientemente con un disolvente orgánico. En general no es necesaria una purificación adicional del producto bruto obtenido.

La preparación del ditioacetato (IV) a partir del compuesto de la fórmula general (III) se efectúa calentando, preferiblemente a la temperatura de ebullición, el esteroide en ácido tioacético en calidad de disolvente.

El procedimiento de acuerdo con el invento consiste además en que se oxida con ácido crómico el ditioacetato (IV) obtenido de este modo, en solución ácida, con separación del grupo tioacetilo en el ciclosemiacetal, para formar la espirolactona (V).

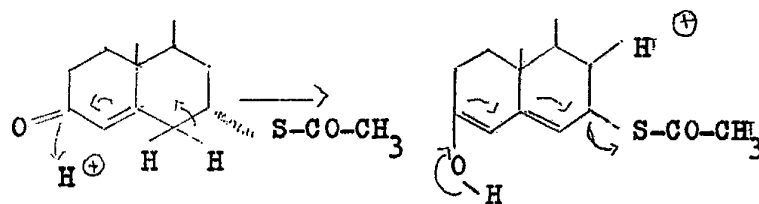
No podía suponerse que fuese posible la oxidación para formar la  $\gamma$ -lactona de ácido  $\beta$ -(3-ceto-7 $\alpha$ -acetiltio-17 $\beta$ -hidroxi-4-androstén-17 $\alpha$ -il)-propiónico en medio ácido, ya que en estas condiciones hubiera debido contarse con una eliminación de ácido tioacético en posición 7 $\alpha$ . Ya que normalmente los  $\Delta^4$ -3-cetoesteroides son enolizados bajo la influencia de protones y el gru-

419203

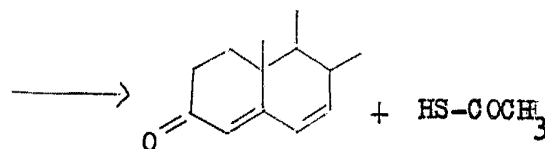


po acetilo, situado junto al alilo en el enol así formado, es susceptible con especial facilidad a experimentar eliminación, hubiera debido suponerse en lugar de ello que, con separación de ácido tioacético, se favoreciese la formación del sistema 3-ceto-4,6-diénico correspondientemente al siguiente mecanismo de reacción:

10



15

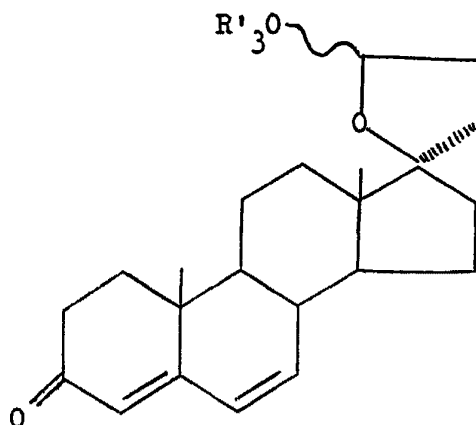


20

Sorprendentemente, no obstante, en la oxidación de acuerdo con el procedimiento del invento se conserva el grupo tioacetilo. Esto era de suponer con tanta menor razón cuanto que en general los sustituyentes en posi-

25

419203



(véase solicitud de patente alemana P.22 37 143.3-  
HOE 72/F 223). La preparación de los derivados 19-nor  
se efectúa de modo correspondiente. La preparación  
15 del  $\beta$ -(3-ceto-17 $\beta$ -hidroxi-4,6-androstadien-17 $\alpha$  il)-  
-propionaldehido-ciclosemiacetal-metilglicósido puede  
efectuarse, de modo especialmente ventajoso, oxidando  
de acuerdo con el método de Oppenauer al  $\beta$ -(3 $\beta$ ,17 $\beta$ -  
-dihidroxi-5-androstén-17 $\alpha$  -il)-propionaldehido-etilen  
20 acetal, y deshidrogenando, con simultánea ciclización,  
el  $\beta$ -(3-ceto-17 $\beta$ -hidroxi-4-androstén-17 $\alpha$  -il)-pro-  
pionaldehido-etilenacetal obtenido con cloranilo en me  
tanol (solicitud de patente alemana P ....-HOE 72/ F  
293).

25

Para la realización del procedimiento de acuer

419203



5 en solución ácida, especialmente en ácidos alcancarbo-  
xílicos inferiores, tales como ácido acético, ácido  
propiónico o ácido butírico en calidad de disolvente,  
preferiblemente ácido acético glacial o también ácido  
cromosulfúrico en acetona.

10 Las temperaturas de reacción oscilan en general  
entre 0 y 80°C. Los tiempos de reacción, dependiendo  
del agente oxidante y de la temperatura de reacción,  
se encuentran entre 10 minutos y 48 horas. El produc-  
to bruto recuperado después de extracción usual es pu-  
rificado a continuación por cromatografía.

15 En comparación con el procedimiento conocido para  
la preparación de espirolactona (véase Ehrhart/Ruschig  
"Arzneimittel", páginas 953 y 1000 (1968)) el presente  
procedimiento posee la ventaja de que para su prepara-  
ción son necesarias menos etapas, se suprime el traba-  
jar con el acetileno, que es difícil y peligroso de ma-  
nipular, y además se obtiene espirolactona con un ren-  
dimiento considerablemente superior.

20

Ejemplo I

$\beta$ -(3-ceto-17 $\beta$ -hidroxi-4-androsten-17 $\alpha$ -il)-propionaldehi-  
do-etilenacetal (II)

25 50 g de  $\beta$ -(3 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-5-androstén-17 $\alpha$ -il)-  
-propionaldehido-etilenacetal (I), que se ha obtenido

419203



del modo descrito en el Ejemplo la) de la solicitud de  
patente española Nº 417147, son disueltos en 900 ml de  
tolueno absoluto. Con el fin de eliminar la eventual  
5 humedad se separan por destilación 150 ml desde la so-  
lución. Luego se agregan 15 g de ter-butolato de alu-  
minio y 120 ml de acetona, después de lo cual se calien-  
ta durante 3 horas a reflujo y bajo nitrógeno. A con-  
tinuación la mezcla es mezclada con agitación con 500  
ml de agua y 5 g de un agente auxiliar de filtración:  
10 (cristal-teorita) durante 30 minutos. Luego se separa  
por filtración del cuerpo sólido, se separa la fase or-  
gánica en el producto filtrado, se lava con agua a neu-  
tralidad, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra  
con agitación en vacío hasta dejar 60 ml. Al producto  
15 concentrado caliente a 40°C se añaden luego, con agita-  
ción, en porciones, 250 ml de di-n-butiléter, a conti-  
nuación se agita durante 30 minutos más y se enfría a  
0°C después de iniciarse la cristalización. El preci-  
pitado cristalino es filtrado con succión, lavado con  
20 100 ml de di-n-butiléter y secado en vacío a 60°C. Se  
obtienen 40 g de compuesto (II) cristalino. Punto de  
fusión: 120 - 130°C.

UV:  $\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ m}\mu.$

25

419203



Ejemplo 2

$\beta$ -(3-ceto-17 $\beta$ -hidroxi-4,6-androstadien-17 $\alpha$ -il)-propionaldehido-ciclosemiacetal-metilglicósido (III)

5 3,8 g de  $\beta$ -(3-ceto-17 $\beta$ -hidroxi-4-androsten-17 $\alpha$ -il)-  
-propionaldehido-etilenacetal (II) cristalino son mezcla  
dos con 62 ml de metanol y 2,59 g de cloranoilo y la mez-  
cla es puesta en ebullición a reflujo durante 3 horas.  
A continuación se mezcla con agitación con 120 ml de  
10 agua y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. Las  
fases en cloruro de metileno reunidas son lavadas sucesi-  
vamente con lejía de sosa 1N, que contiene 3% de ditioni-  
to de sodio, y con solución saturada de sal común. La  
solución en cloruro de metileno lavada a neutralidad es  
15 secada luego sobre sulfato de sodio, mezclada con agita-  
ción durante 15 minutos con 3 g de óxido de aluminio  
(normalizado, de acuerdo con Brockmann), luego es fil-  
trada y concentrada por evaporación en vacío a una tem-  
peratura máxima del baño de 50°C hasta dejar el residuo.  
El residuo de destilación (2,75 g) consiste en  $\beta$ -(3-ceto-  
20 -17 $\beta$ -hidroxi-4,6-androstadien-17 $\alpha$ -il)-propionaldehido-ci-  
closemiacetal-metilglicósido (III) amorfo, que es emplea-  
do sin tratamiento ulterior en la siguiente etapa del  
procedimiento (Ejemplo 3).

25 UV:  $\lambda_{\max} = 285 \text{ m}\mu$  (en CH<sub>3</sub>OH), E~19000.

419203



Ejemplo 3

3-(3'-ceto-7' $\alpha$ -tioacetil-17' $\beta$ -hidroxi-4'-androstén-17' $\alpha$ -il)-propionaldehido-ciclosemiactal-1-tioacetato (IV)

115 g de  $\beta$ -(3-ceto-17 $\beta$ -hidroxi-4,6-androstadién-17 $\alpha$ -il)-propionaldehido-ciclosemiactal-metilglicósido (III) y 782 g de ácido tioacético son puestos en ebullición a reflujo conjuntamente durante 30 minutos. El ácido tioacético en exceso es separado por destilación en vacío y el residuo de concentración por evaporación es liberado en todo lo posible de ácido tioacético dejándolo en reposo en vacío durante largo tiempo. El residuo amorfo es empleado para la oxidación (Ejemplo 4) sin purificación adicional.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  = 238 - 240 m  $\mu$  (en CH<sub>3</sub>OH), E-17000.  
IR: 1090 - 1140 cm<sup>-1</sup>

Ejemplo 4

$\gamma$ -lactona de ácido  $\beta$ -(3-ceto-7' $\alpha$ -acetiltio-17' $\beta$ -hidroxi-4'-androstén-17' $\alpha$ -il)-propiónico (V)

30,6 g de 3-(3'-ceto-7' $\alpha$ -tioacetil-17' $\beta$ -hidroxi-4'-androstén-17' $\alpha$ -il)-propionaldehido-ciclosemiactal-1-tioacetato (IV) son disueltos en 1 litro de acetona y, con agitación a una temperatura de 2 $^{\circ}$ C hasta 3 $^{\circ}$ C, se añaden en porciones en el espacio de 15 minutos una solución de 20,45 g de óxido de cromo hexavalente y 23,05 ml de



419203

ácido sulfúrico concentrado y 59,35 ml de agua. Después de agitar durante una hora a la temperatura ambiente se añade una vez más la misma cantidad de solución de trióxido de cromo en las mismas condiciones. Se agita durante 4 horas más a la temperatura ambiente, se vierte en 3 litros de agua y se extrae con cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno es lavada a neutralidad sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio y con solución saturada de sal común, es secada sobre sulfato de sodio, separada por filtración y concentrada por evaporación en vacío. La  $\gamma$ -lactona de ácido  $\beta$ -(3-ceto-7 $\alpha$ -acetiltio-17 $\beta$ -hidroxi-4-androsten-17 $\alpha$ -il)-propiónico que resulta como residuo es purificada por cromatografía sobre 750 g de gel de sílice (elución con benceno/cloroformo 7:3) y recristalización en éter. Se obtienen 17 g de espirolactona; punto de fusión: 208 - 209°C,  $\lambda_{\max} = 237,5$  m  $\mu$ .

Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el día 5 de Octubre de 1972, bajo el N<sup>o</sup> P 22 48 834.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

419203



REIVINDICACIONES

5 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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de  $\gamma$ -lactona de ácido  $\beta$ -(3-ceto-7 $\alpha$ -acetiltio-17 $\beta$ -hidroxi-4-androsten-17 $\alpha$ -il)-propiónico, caracterizado porque se oxida de acuerdo con el método de Oppenauer el  $\beta$ -(3 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-5-androsten-17 $\alpha$ -il)-propionaldehido-etilénacetal, se deshidrogena con simultánea ciclización el  $\beta$ -(3-ceto-17 $\beta$ -hidroxi-4-androsten-17 $\alpha$ -il)-propionaldehido-etilenacetal obtenido con cloranilo en metanol, se hace reaccionar con ácido tioacético el  $\beta$ -(3-ceto-17 $\beta$ -hidroxi-4,6-androsta-

15 dien-17 $\alpha$ -il)-propionaldehido-ciclosemiacetil-metilglucósido así obtenido, y se oxida con ácido crómico, el 3-

20 -(3'-ceto-7' $\alpha$ -tioacetil-17' $\beta$ -hidroxi-4'-androsten-17' $\alpha$ -il)-propionaldehido-ciclosemiacetal-1-tioacetato obtenido, para formar la correspondiente  $\gamma$ -lactona.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la oxidación de acuerdo con Oppenauer se lleva a cabo con el sistema ter-butilato de aluminio/

27.9.73

- 17 -



419203

/acetona/tolueno.

5 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la oxidación con ácido crómico se lleva a cabo en acetona o en ácido glacial.

4ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  $\gamma$ -LACTONA DE ACIDO  $\beta$ -(3-CETO-7 $\alpha$ -ACETILTIO-17 $\beta$ -HIDROXI-4-ANDROSTEN-17 $\alpha$ -IL)-PROPIONICO.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

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

15

Madrid,

- 8 ENE. 1974

B.A.

Oficio de Elecciones  
Por Radio

3.1.74  
MCM