

PATENTE DE INVENCION

Case 1772-Spain.

CO.7D

CONCEBIDA

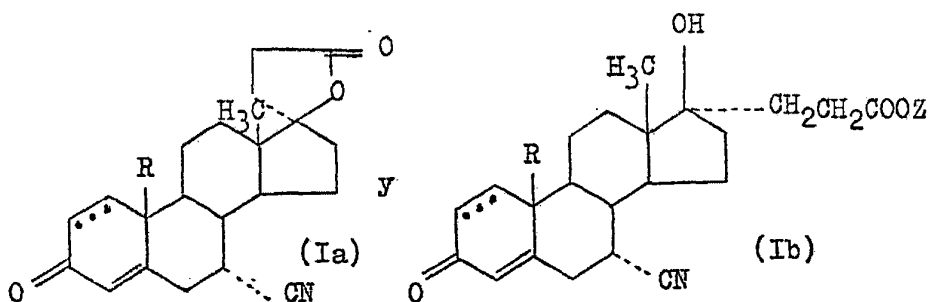
3 FEB 1976

Memoria Descriptiva 3 FEB. 1976  
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 7 $\alpha$ -CIANO-ESPIROLACTONAS  
ESTEROIDALES.

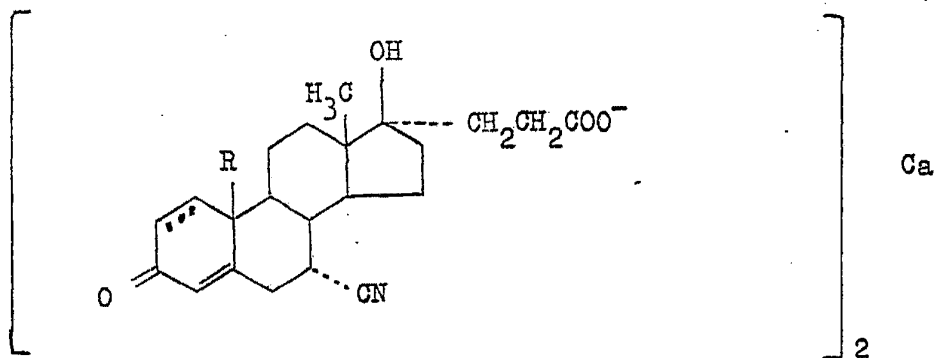
Solicitante: G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana, residente en  
P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.

La presente invención se relaciona con un procedi-  
miento para preparar 7 $\alpha$ -ciano-espirolactonas esteroideas  
y ácidos carboxílicos de cadena abierta y sales derivadas de  
los mismos. Más particularmente, esta invención proporciona  
5. nuevos compuestos de fórmula general:



en donde la línea de trazos indica la presencia opcional de un enlace insaturado  $\Delta^1$ ; Z es hidrógeno, metal alcalino, metal alcalinotérreo/2 ó amonio; y R es un radical metilo, con la condición de que cuando el enlace 1,2 esté saturado, entonces R puede ser también hidrógeno.

- 5.
- 10.
- 15.
- Los metales alcalinos y alcalinotérreos preferidos, representados por Z, incluyen potasio, sodio, litio, magnesio y calcio. Los expertos en la técnica podrán reconocer que el término "metal alcalinotérreo/2" se establece por el hecho de que los metales alcalinotérreos son divalentes, mientras que los otros grupos representados por Z son monovalentes; y cuando, por ejemplo, Z representa Ca/2 en la fórmula (Ib) las sales contempladas son ilustradas más convencionalmente de este modo:



Los compuestos anteriores son útiles en razón de sus valiosas propiedades biológicas. Así, por ejemplo, los compuestos son diuréticos: ellos invierten el efecto del acetato de

desoxicorticosterona (DCA) sobre el sodio y potasio de la orina.

5. La capacidad de los presentes compuestos para invertir los efectos de electrolitos renales del DCA, es evidente a partir de los resultados de un ensayo normalizado para esta propiedad, llevado a cabo en ratas, sustancialmente como describe C.M. Kagawa en Capítulo 34 del Volúmen II de "Evaluación of Drug Activities: Pharmacometrics", por D.R. Laurence y A.L. Bacharach. Los detalles de tales ensayos son los siguientes:

10.

Un grupo (Grupo I) de 8 ratas macho Charles River, con un peso cada una de ellas comprendido entre 150 y 200 g, es adrenalectomizado y mantenido a continuación sobre terrones de azúcar y agua corriente ad libitum durante la noche. A continuación, cada animal es sometido a los siguientes tratamientos sucesivos: (a) se inyectan subcutáneamente 12  $\mu$ g. de acetato de desoxicorticosterona (DCA) disueltos en 0,1 ml de aceite de maíz; (b) se administra oral o subcutáneamente 2,4 mg del compuesto del ensayo disueltos en 0,5 ml de aceite de maíz y otro disolvente fisiológicamente inerte, por ejemplo, agua; (c) se inyectan subcutáneamente 2,5 ml de una solución acuosa de cloruro sódico al 0,9 % aproximadamente. Se miden el sodio y potasio de la orina mediante las técnicas convencionales, sobre muestras de orina recogidas durante las cuatro horas que siguen inmediatamente al tratamiento. Se proporcionan controles mediante un segundo y un tercer grupo de ratas, consistente cada uno de los grupos en ocho ratas macho Charles River de 150 - 200 gramos. Los grupos de control son tratados simultánea e idénticamente al Grupo I, a excepción

15.

20.

25.

30.

de que en el Grupo II el compuesto del ensayo es sustituido

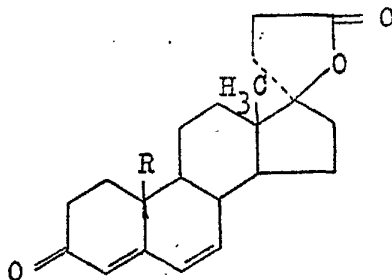
- por 0,33 mg de espironolactona y la solución de la misma se inyecta subcutáneamente, mientras que en el Grupo III no se administra compuesto de ensayo ni espironolactona. El DCA produce retención de sodio (Na), pérdida de potasio (K) y una reducción correspondiente en el logaritmo medio  $\text{Na} \times 10/\text{K}$ .
5. La espironolactona sirve como un índice de la validez del ensayo, habiéndose demostrado que la dosis de 0,33 mg induce una inversión del 50 % de los efectos de DCA, Hofmann *et al.*, Arch. int. Pharmacodyn. 165, 476 (1967). Kagawa, en Endocrinology, 74, 724 (1964), registrado como un error standard de  $\pm 0,084$  por respuesta de cuatro ratas, determinado a partir de un gran número de ensayos y basado en 60 grados de libertad, para la medición del logaritmo medio de  $\text{Na} \times 10/\text{K}$ . A partir de esto, puede calcularse que la última diferencia significativa ( $P < 0,05$ ) en el logaritmo medio de  $\text{Na} \times 10/\text{K}$
10. entre dos grupos de ocho ratas, es cada uno de  $\pm 0,168$ . Puede decirse que cuando el logaritmo medio de  $\text{Na} \times 10/\text{K}$  para el Grupo I es igual o superior al del Grupo II, y este último a su vez excede del valor para el Grupo III en al menos una
15. unidad logarítmica de 0,168, las inversiones de los efectos de electrolitos renales del DCA representadas, son con ello significativas. Cuando se realiza el ensayo de este modo, los
20. compuestos representativos  $\gamma$ -lactona de ácido  $7\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17  $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico y  $7\alpha$ -ciano-
25. 17-hidroxi-3-oxo-17  $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxilato de potasio resultaron invertir significativamente los efectos electrolíticos renales del DCA.

- En virtud de sus propiedades farmacológicas, los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) pueden combinarse con vehícu
30. los farmacéuticos y administrarse de diversas formas farma-

céuticas bien conocidas, adecuadas para la administración oral.

Los compuestos de fórmula (Ia) en donde el enlace 1,2 está saturado, pueden prepararse poniendo en contacto el correspondiente compuesto de fórmula:

5.



10.

15.

20.

25.

en la que R es hidrógeno o metilo, con un cianuro de metal alcalino, con preferencia cianuro potásico o sódico, o con un cianuro de dialquilaluminio, con preferencia aquellos en donde los grupos alquilo contienen cada uno de 1 a 4 átomos de carbono. El cianuro de dietilaluminio es el reactivo preferido de este tipo. Alternativamente, el material de partida 3-ceto- $\Delta^{4,6}$  puede hacerse reaccionar con una mezcla de HCN y un compuesto de alquilaluminio (preferentemente trietilaluminio). Cuando se emplea un cianuro de metal alcalino, la mezcla de reacción se calienta convenientemente en un sistema disolvente apropiado, por ejemplo, ácido acético-agua-dimetilsulfóxido o agua-etanol. Si se utiliza un cianuro de dialquilaluminio o una mezcla de HCN y un compuesto de alquilaluminio, la reacción se efectúa en o por debajo de la temperatura ambiente, en una atmósfera inerte.

La deshidrogenación del compuesto de fórmula (Ia) en donde R es metilo y el enlace 1,2 está saturado, proporciona el correspondiente compuesto de fórmula (Ia) en donde el enlace 1,2 está insaturado. La deshidrogenación se efectúa empleando un reactivo convencional para la conversión de un esteroide 3-ceto- $\Delta^4$  a un esteroide 3-ceto- $\Delta^{1,4}$ . Un reactivo

preferido es la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, la cual se calienta convenientemente con el material de partida  $\Delta^4$  en un disolvente adecuado, tal como benceno, xileno o di-oxano. Otro reactivo adecuado para esta finalidad es el dióxido de selenio, el cual se calienta generalmente con el material de partida  $\Delta^4$  en t-butanol.

5.

La reacción de un compuesto de fórmula (Ia) con un equivalente de un hidróxido de metal alcalino, proporciona la correspondiente sal de metal alcalino de fórmula (Ib). Esta reacción se efectúa convenientemente en un medio acuoso, con preferencia en un alcohol acuoso, por ejemplo, metanol. Si se desea, la sal resultante de fórmula (Ib) puede exponerse a una fuente de protones durante un corto periodo de tiempo, proporcionando de este modo el ácido correspondiente de fórmula (Ib).

10.

Así, el breve contacto de una sal de metal alcalino de fórmula (Ib) con un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico, bajo condiciones muy diluidas, proporciona el correspondiente ácido 21-carboxílico.

15.

Poniendo en contacto un compuesto de fórmula (Ib) en donde Z es hidrógeno, con un equivalente de una base adecuada, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, en un medio acuoso, con preferencia en un alcohol acuoso, se obtendrá la sal de metal alcalino o alcalinotérreo/2 deseada.

20.

Las sales amónicas de fórmulas (Ib) pueden prepararse a partir de los correspondientes ácidos 21-carboxílicos, por tratamiento con amoniaco en exceso, adecuadamente en un disolvente orgánico, tal como 2-propanol.

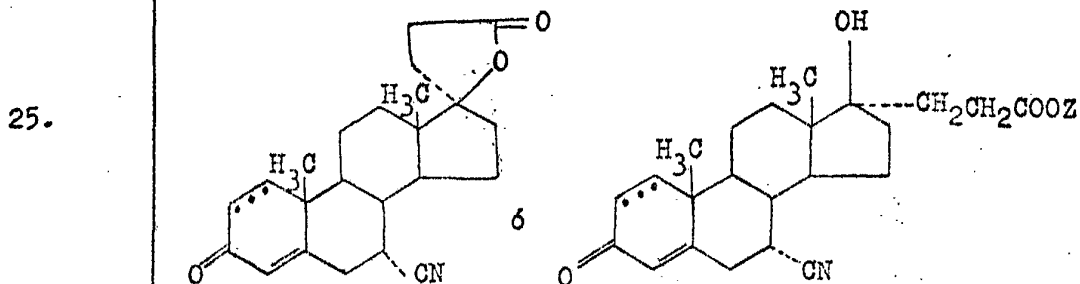
25.

Otra vía alternativa para formar el compuesto de fórmula (Ib) en donde el enlace 1,2 está insaturado, hace uso

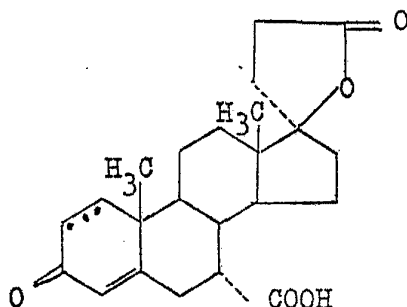
30.



- de una  $\gamma$ -lactona de ácido  $2\alpha$ -6- $2\beta$ -bromo- $7\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico, o una mezcla de los isómeros, como material de partida. Este material se somete a una dehidrobromación, bajo condiciones convencionales para esa finalidad, obteniéndose el compuesto  $\Delta^{1,4}$  deseado. El calentamiento del material de partida 2-bromo con carbonato cálcico en un disolvente, tal como dimetilformamida o dimetilacetamida, ha resultado ser especialmente conveniente.
- 5.
10. Los compuestos 2-bromo utilizados como materiales de partida en el proceso descrito en el párrafo anterior, pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar  $\gamma$ -lactona de ácido 3-acetoxi- $7\alpha$ -ciano-17-hidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dieno-21-carboxílico con N-bromosuccinimida. La  $\gamma$ -lactona del ácido 3-acetoxi- $7\alpha$ -ciano-17-hidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dieno-21-carboxílico puede prepararse poniendo en contacto  $\gamma$ -lactona del ácido  $7\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico con acetato de isopropenilo y una pequeña cantidad de ácido p-toluenosulfónico.
- 15.
20. Los compuestos de fórmulas (Ia) y (Ib) en donde R es un radical metilo, son útiles como intermediarios en la preparación de otros compuestos farmacológicamente activos potentes. De este modo, la hidrólisis alcalina de un compuesto de fórmula:



en donde la línea de trazos y Z se definen como anteriormente, proporciona el correspondiente compuesto de fórmula:

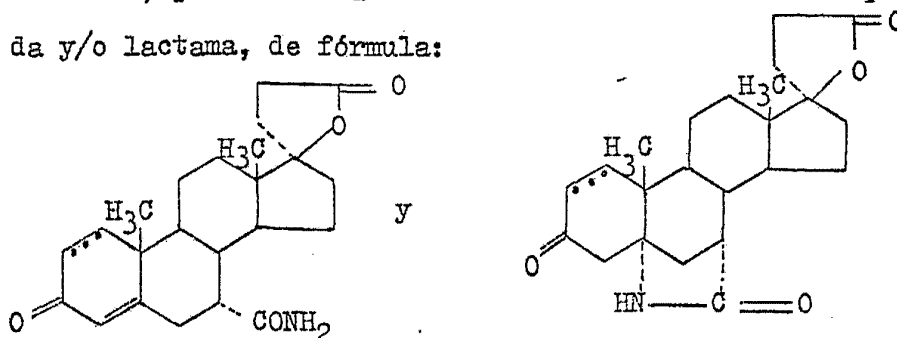


5.

ácidos  $7\alpha$ -carboxílicos así obtenidos se describen en la Patente belga No. 787.940, concedida el 26 de febrero de 1.973, como potentes diuréticos y como intermediarios en la preparación de los correspondientes compuestos  $7\alpha$ -alcoxicarbonílicos los cuales son igualmente unos potentes diuréticos.

10.

En el transcurso de la reacción de hidrólisis antes descrita, pueden aislarse nuevos intermediarios de tipo amida y/o lactama, de fórmula:



15.

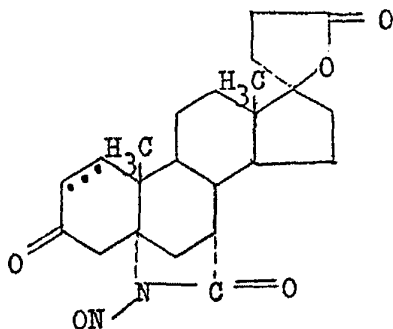
en donde la línea de trazos se define como anteriormente, si bien dicho aislamiento no es esencial para lograr el éxito del proceso.

20.

La reacción de hidrólisis puede incluir opcionalmente la nitrosación de la amida o lactama intermedia, o de una mezcla de las mismas, obtenidas en el transcurso de la hidrólisis. Según esta variante, el compuesto  $7\alpha$ -ciano se hidroliza a la amida o lactama, o mezcla de ambas, la cual

se nitrosa a continuación, y el material resultante se hidroliza entonces al ácido carboxílico 7  $\alpha$ -carboxílico deseado. En el caso de la lactama, el nuevo producto de la nitrosación puede representarse por la fórmula estructural:

5.



en donde la línea de trazos se define como anteriormente.

Las bases adecuadas para utilizarse en la hidrólisis alcalina descrita anteriormente, incluyen hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido de potasio o hidróxidos de metales alcalinotérreos.

10.

La invención se describirá de forma más completa a partir de los siguientes ejemplos, en los cuales las temperaturas se indican en grados centígrados y las cantidades de materiales se expresan en partes en peso, a menos que se especifique que se trata de partes en volumen. La relación entre partes en peso y partes en volumen es la misma que la existente entre gramos y mililitros.

15.

#### EJEMPLO 1

20.

A una solución de 2,62 partes de ácido acético glacial y 19,99 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido 17  $\alpha$ -hidroxi-3-oxo-17  $\alpha$ -pregna-4,6-dieno-21-carboxílico en 200 partes en volumen de dimetilsulfóxido acuoso al 2 %, se añaden 4,28 partes de cianuro potásico. La lechada resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante 16 horas aproximadamente, tras lo cual se calienta en un baño de vapor de agua durante 2 horas.

25.

La mezcla de reacción se deja reposar entonces durante 24 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se vierte sobre pequeños trozos de hielo. El precipitado formado se filtra, se lava dos veces con agua por decantación, se seca y se recristaliza entonces en metanol. De este modo se obtiene la

5.  $\gamma$ -lactona del ácido 7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico, que funde a 228-230°C aproximadamente.

EJEMPLO 2

A una solución de 0,79 partes de ácido acético glacial y 3,91 partes de  $\gamma$ -lactona del ácido 17-hidroxi-3-oxo-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,6-dieno-21-carboxílico en 30 partes en volúmen de dimetilsulfóxido acuoso al 2 %, se añaden 0,84 partes de cianuro potásico. La lechada resultante se calienta en un baño de vapor de agua, con agitación ocasional, durante

10. 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante unas 16 horas, se calienta entonces sobre un baño de vapor de agua durante 1 hora y se vierte caliente sobre pequeños trozos de hielo. El sólido marrón en bruto resultante se lava por devantación con una pequeña cantidad de metanol frío y se purifica entonces por

15. tratamiento con carbón decolorante en metanol hirviendo. La recristalización en metanol frío proporciona la  $\gamma$ -lactona del ácido 7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico, que funde a 239-244°C aproximadamente.

20.

EJEMPLO 3

Se refluxe durante 7 horas, una solución de 1,49 partes de  $\gamma$ -lactona del ácido 7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico y 0,91 partes de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en 72,1 partes de dioxano. La mezcla

25. de reacción se separa entonces in vacuo y el residuo marrón se

30.

5. calienta con 134 partes de diclorometano. El sólido marrón insoluble se separa por filtración y el filtrado se lava tres veces con una solución acuosa al 2 % de sulfito sódico, y entonces dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y sulfato de magnesio. El aceite amarillo así obtenido se cristaliza y recristaliza en metanol para dar la  $\gamma$ -lactona del ácido 7  $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dieno-21-carboxílico, que funde a 259-262°C aproximadamente.
10. EJEMPLO 4
- Se agita bajo presión reducida, durante 6 días, una lechada de 0,37 partes de  $\gamma$ -lactona del ácido 7  $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico y 0,08 partes de ácido p-toluenosulfónico en 5 partes en volumen de acetato de isopropenilo. Durante este periodo, la mezcla de reacción se evapora dos veces hasta sequedad, añadiéndose al residuo, después de cada evaporación, 5 partes en volumen de acetato de isopropenilo. Al término del periodo de 6 días, la mezcla de reacción se vierte en aproximadamente 50 partes en volumen de una mezcla 1:1 en volumen de benceno y solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extracta con benceno. Las capas orgánicas se combinan y extractan, primero con una solución acuosa al 5 % de bicarbonato potásico y a continuación con agua. La capa orgánica así obtenida se seca sobre sulfato sódico y sulfato magnésico y se separa entonces del disolvente, para proporcionar un aceite amarillo. Este aceite se cristaliza en metanol para dar la  $\gamma$ -lactona del ácido 3-acetoxi-7  $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dieno-21-carboxílico, un material cristalino blanco que funde a 212-215°C.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

aproximadamente.

5. Se refluje con agitación, durante 2 horas, una solución de 1,27 partes de  $\gamma$ -lactona del ácido 3-acetoxi-7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dieno-21-carboxílico y 0,60 partes de N-bromosuccinimida en 22,35 partes de cloroformo conteniendo una traza de peróxido de benzoilo. La mezcla de reacción se separa entonces in vacuo y la espuma amarilla resultante se trata con metanol. El sólido blanco así obtenido es
10. identificado por cromatografía de capa delgada como una mezcla de  $\gamma$ -lactona de ácido 2 $\alpha$ - y 2 $\beta$ -bromo-7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico.

15. Una solución de 0,48 partes de una mezcla de  $\gamma$ -lactona de ácido 2 $\alpha$ - y 2 $\beta$ -bromo-7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico en 19 partes de N,N-dimetilformamida, se combina con 0,80 partes de carbonato cálcico y se calienta a la temperatura de reflujo con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría y se vierte sobre hielo en trozos. El precipitado marrón formado se filtra, se seca en aire y se recristaliza dos veces en metanol, el producto,
20.  $\gamma$ -lactona del ácido 7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dieno-21-carboxílico, funde a 259 - 262°C aproximadamente;

#### EJEMPLO 5

25. Se calienta suavemente para efectuar la solución, una mezcla de 0,73 partes de  $\gamma$ -lactona del ácido 7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico, 2,7 partes en volúmen de una solución acuosa de hidróxido potásico 0,73 N y 31,6 partes de metanol. La mezcla se deja reposar durante unas 16 horas a temperatura ambiente, se calienta entonces a 40-50°C durante 40 minutos y se separa el disolvente a presión reducida.
30. El residuo gomoso amarillo se seca azeotropicamente por

destilación con etanol. La trituración del residuo con éter etílico proporciona el 7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxilato de potasio (monohidrato) como un polvo amarillo.

5.

EJEMPLO 6

A una solución de una parte de 7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxilato de potasio en 70 partes de agua, se añaden 20 partes de ácido clorhídrico al 5 %. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca en aire. El material así aislado es el ácido 7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico.

10.

EJEMPLO 7

Se agita a 40°C, bajo nitrógeno, durante 2 horas, una mezcla de 200 partes de ácido 7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico, 19 partes de hidróxido cálcico y 4000 partes de metanol acuoso al 20 %. Se separa entonces el disolvente por destilación en vacío y el residuo se recristaliza en acetato de etilo. El producto así aislado es bis[7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxilato] de calcio.

15.

20.

EJEMPLO 8

A 20 partes de 2-propanol, saturado con amoníaco, se añade 1 parte de ácido 7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico. La mezcla resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas, en cuyo punto se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo se lava con acetato de etilo y se seca en aire, proporcionando el 7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxilato de amonio.

25.

EJEMPLO 9

- Una solución de 10 partes de  $\gamma$ -lactona del ácido 7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico y 5,2 partes de hidróxido potásico en 150 partes de agua, se purga por medio de ebullición de nitrógeno, tras lo cual se refluje durante aproximadamente 2½ horas. Al término de este tiempo, la solución se enfría, se diluye con acetona, se acidifica a pH 2 y se deja entonces reposar durante 30 minutos. A continuación, la acetona se separa in vacuo y el precipitado resultante se separa por filtración y se seca al aire. El sólido de color canela claro así obtenido resultó ser, por cromatografía de capa delgada (empleando como disolvente de desarrollo una mezcla de cloroformo:ácido acético:etanol 95:3:2) una mezcla 1:1 aproximadamente de  $\gamma$ -lactona del ácido 7 $\alpha$ -carbamoil-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico y  $\gamma$ -lactona del ácido 5 $\alpha$ -amino-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico (grupo 21-carboxi)  $\gamma$ -lactama (grupo 7-carboxi).
- Se calientan en un autoclave a 115°C aproximadamente, en una atmósfera de nitrógeno, durante 24 horas, 2,8 partes de la mezcla obtenida anteriormente y 2,2 partes de hidróxido potásico en 60 partes de agua, tras lo cual se diluye con acetona y se acidifica. La solución resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentra luego in vacuo. El sólido marrón así obtenido se separa por filtración y se seca en aire. Este sólido se disuelve entonces en acetato de etilo y se extracta con una solución acuosa al 5 % de bicarbonato potásico. Los extractos de bicarbonato potásico se acidifican con ácido clorhídrico diluido y el precipitado formado se separa por filtración para dar la  $\gamma$ -lactona del
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxílico hidratada, que funde a 255-260°C aproximadamente.

EJEMPLO 10

5. Se calienta en un baño de vapor de agua, en una atmósfera de nitrógeno, durante 6 horas, 1,17 partes de  $\gamma$ -lactona del ácido 7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico y 0,60 partes de hidróxido potásico en 40 partes de agua. Al término de este tiempo, la mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante unas 72 horas,
10. se diluye entonces con 63,2 partes de acetona y se acidifica con ácido clorhídrico 1N. La solución resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La concentración de la solución in vacuo, proporciona un precipitado de color canela que se recristaliza en metanol para dar el hemihidrato de  $\gamma$ -lactona del ácido 7 $\alpha$ -carbamoil-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico, que funde a 348°C aproximadamente.
- 15.

20. La sustitución de una cantidad equivalente del compuesto anteriormente obtenido por el material de partida esteroideal empleado en el proceso descrito en el segundo párrafo del ejemplo 9, proporciona, mediante el procedimiento allí detallado, la  $\gamma$ -lactona hidratada del ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxílico, que funde a 255 - 260°C aproximadamente.

EJEMPLO 11

25. Se calienta en un baño de vapor de agua durante 7 horas, una solución de 1 parte de  $\gamma$ -lactona del ácido 7 $\alpha$ -ciano-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico y 0,65 partes de hidróxido potásico en 40 partes de agua. La mezcla de reacción se diluye entonces con agua y se acidifica con
30. ácido clorhídrico 1N. El precipitado formado se separa por

filtración y el filtrado se concentra para dar un material cristalino. Este material se separa y se recristaliza entonces en una mezcla de dimetilsulfóxido y agua.

5. De este modo se obtiene la  $\gamma$ -lactona hidratada del ácido 5  $\alpha$ -amino-17-hidroxi-3-oxo-17  $\alpha$ -pregnano-7  $\alpha$ ,21-dicarboxílico (grupo 21-carboxi)  $\gamma$ -lactama (grupo 7-carboxi), que funde a 253 - 258°C aproximadamente.

10. La sustitución de una cantidad equivalente del compuesto obtenido anteriormente por el material de partida esterooidal empleado en el proceso descrito en el segundo párrafo del ejemplo 9 proporciona, mediante el procedimiento allí detallado, la  $\gamma$ -lactona hidratada del ácido 17-hidroxi-3-oxo-17  $\alpha$ -pregn-4-eno-7  $\alpha$ ,21-dicarboxílico, que funde a 255-260°C aproximadamente.

15. EJEMPLO 12

- Se añaden 2,46 partes de acetato sódico anhidro a una solución de 1,38 partes de tetróxido de nitrógeno en ácido acético, a 0°C. La mezcla resultante se agita durante 15 minutos y se añaden entonces 4,04 partes de  $\gamma$ -lactona del ácido 5  $\alpha$ -amino-17-hidroxi-3-oxo-17  $\alpha$ -pregnano-7  $\alpha$ ,21-dicarboxílico (grupo 21-carboxi)  $\gamma$ -lactona (grupo 7-carboxi). La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a 0°C, tras lo cual se vierte sobre hielo-agua y se extracta con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava sucesivamente con agua, solución acuosa al 5 % de carbonato sódico y agua, se seca entonces sobre sulfato sódico anhidro para proporcionar un producto en bruto que contiene  $\gamma$ -lactona del ácido 5  $\alpha$ -nitrosamino-17-hidroxi-3-oxo-17  $\alpha$ -pregnano-7  $\alpha$ ,21-dicarboxílico (grupo 21-carboxi)  $\gamma$ -lactama (grupo 7-carboxi).

30. Se añaden en porciones 1 parte del producto en bruto

- obtenido anteriormente a una solución de 25 partes en volúmen de hidróxido potásico acuoso al 5 % en 43,5 partes de 1,2-dimetoxietano. La solución resultante se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, tras lo cual se concentra in vacuo para separar el disolvente orgánico. El material acuoso residual se acidifica a pH 2 y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado formado se separa por filtración y se disuelve en cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se extracta tres veces con porciones de 20 partes en volúmen de solución acuosa al 5 % de bicarbonato potásico. Los extractos de bicarbonato potásico se acidifican y el precipitado formado se separa por filtración y se seca para dar la  $\gamma$ -lactona hidratada del ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxílico, que funde a 255-260°C aproximadamente.

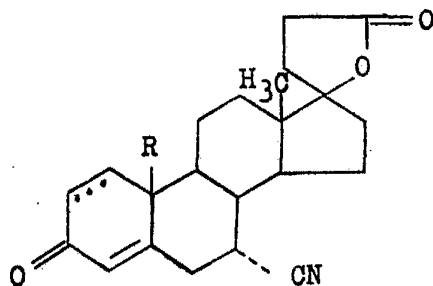
N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con el nº 311.157 de 1 de diciembre de 1.972, accogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 7 $\alpha$ -CIANO-ESPIROLACTONAS ESTEROIDALES; caracterizándose por lo siguiente:

- 1.- Procedimiento para preparar 7 $\alpha$ -ciano-espirolac-

tonas esteroidales, de fórmula general:

5.



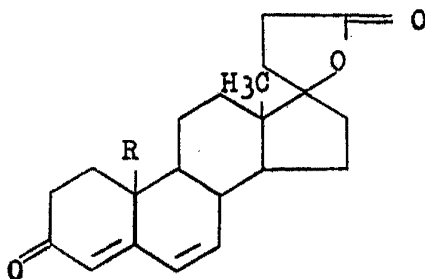
(Ia)

10.

y los correspondientes compuestos en donde la lactona se encuentra en forma de los correspondientes ácidos 17-hidroxi-21-carboxílicos y las sales de metal alcalino, metal alcalinoterreo/2 y amonio de dichos ácidos, en donde la línea de trazos indica la presencia opcional de un enlace saturado o insaturado  $\Delta^1$ ; y R es un radical metilo, con la condición de que cuando el enlace 1,2 esté saturado, entonces R puede ser también hidrógeno; caracterizado porque comprende poner en contacto un compuesto de fórmula:

15.

20.



25.

en la que R es hidrógeno o un radical metilo, con un reactivo elegido entre un cianuro de metal alcalino, un cianuro de dialquilaluminio y una mezcla de HCN y un trialquilaluminio, para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (Ia) en donde el enlace 1,2 está saturado.

30.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque a continuación se deshidrogena el compuesto re-

sultante de fórmula (Ia) en la que R es metilo y el enlace 1,2 está saturado, para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (Ia) en la que R es metilo y el enlace 1,2 está insaturado.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque a continuación se desbroma los compuestos  $2\alpha$  ó  $2\beta$  -bromo, formados a partir del correspondiente compuesto de fórmula (Ia) en la que R es metilo y el enlace 1,2 está saturado por contacto con acetato de isopropenilo y una pequeña cantidad de ácido p-toluenosulfónico seguido por N-bromosuccinimida, para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (Ia) en la que R es metilo y el enlace 1,2 está insaturado.
10. 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque a continuación se pone en contacto el compuesto resultante de fórmula (Ia) con un equivalente de un hidróxido de metal alcalino, en un medio acuoso, para proporcionar la sal de metal alcalino correspondiente de los ácidos 17-hidroxi-21-carboxílicos correspondientes a las lactonas de fórmula (Ia), seguido, cuando se desee, por una breve exposición a una fuente de protones, para proporcionar los correspondientes ácidos 17-hidroxi-21-carboxílicos.
15. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque a continuación se pone en contacto los ácidos 17-hidroxi-21-carboxílicos resultantes, correspondientes a los compuestos de fórmula (Ia), con un equivalente de una base adecuada, en un medio acuoso, para proporcionar las correspondientes sales de metal alcalino y alcalinoterreo/2.
- 20.
- 25.
- 30.

5. 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque a continuación se pone en contacto los ácidos 17-hidroxi-21-carboxílicos resultantes, correspondientes a los compuestos de fórmula (Ia), con amoníaco en exceso, para proporcionar la correspondiente sal de amonio.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el cianuro de metal alcalino es cianuro potásico.

10. 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se hace reaccionar  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4,6-dieno-21-carboxílico con cianuro potásico.

15. 9.- Procedimiento para preparar 7 $\alpha$ -ciano-espirolactonas esteroideas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 20 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 15 ENE. 1976

20.

G.D. SEARLE & CO. 15 ENE. 1976

J. GARCÍA RUIZ Y LÓPEZ  
Ingenieros L. García Fernández