

422921

114



422921

F.C 29-3-76

P.- 56.507

Int. Cl.: C07J

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de ROUSSEL-UCLAF

Sociedad anónima francesa

establecida en 35, Boulevard des Invalides, París
7^e, Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESPIROLACTO-
NAS ESTEROIDES"

(Clase Internacional C07c, C07d)

6.3.74
H.M.C.

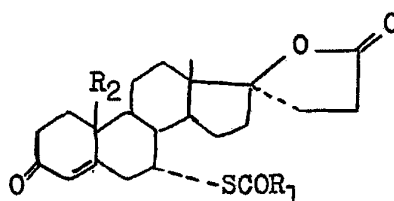
- 1 -



422921

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de preparación de espirolactonas esteroideas de fórmula general:

5



(I)

10 en la cual R_1 representa un radical alcohilo lineal que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R_2 representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo.

Es sabido que la eliminación de una función éster fijada en el ciclo de una lactona se hace por hidrólisis en medio ácido o en medio básico
15 seguida por una descarboxilación (véanse, entre otros trabajos, los de J. Ficini y A. Maujean, C.R. Acad. Sci., 1966, 263, 425; M. Newman y C. Vanderwerf, J. Amer. Chem. Soc., 1945, 67, 233; E.B. Reid, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 4632), pero la bibliografía
20 química no menciona una tal reacción en medio neutro.

La técnica anterior conducía, por tanto, a pensar que esta reacción no era posible en medio neutro. Ahora bien, se ha encontrado de modo sorprenden-
25 dente que esta operación es perfectamente realizable

422921

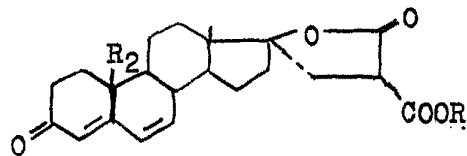
114



y con excelentes rendimientos.

La presente invención tiene por objeto la aplicación de esta reacción de eliminación a un procedimiento de preparación de los productos de fórmula I, procedimiento caracterizado por el hecho de que se tratan los productos de fórmula general:

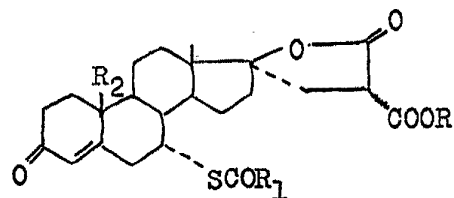
10



(II)

en la cual R representa un radical alcohilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R₂ representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo, por un ácido tioalcanoico de fórmula general R₁COSH en la que R₁ representa un radical alcohilo lineal que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, para obtener productos de fórmula general:

20



(III)

25 en la cual R, R₁ y R₂ tienen el significado anterior-

422921

174 MAR.



mente citado, que se transforman en productos de fórmula general I por calentamiento en medio neutro y en presencia de agua.

El radical alcoholilo que puede representar R es, por ejemplo, uno de los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terbutilo.

El radical alcoholilo que puede representar R_1 se selecciona entre los radicales metilo, etilo, propilo y butilo.

El paso de los productos de la fórmula general III a los productos de la fórmula general I se hace en presencia de agua y en medio neutro, y por consiguiente en el caso presente sin adición de sustancia ácida o alcalina y operando a una temperatura de al menos 80°C y más ventajosamente a una temperatura comprendida entre 100° y 160°C. El empleo del agua a estas temperaturas hace que sea cómodo operar en recipientes cerrados, y por tanto a una ligera presión.

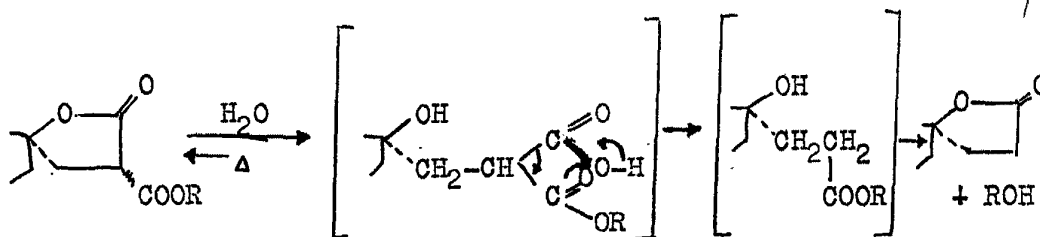
La transformación de estos productos de fórmula III en productos de fórmula I es inesperada por las razones siguientes: la hidrólisis de un éster de fórmula III requeriría, según la bibliografía, condiciones ácidas o alcalinas que conducirían, en el caso de estos productos, a rendimientos medio-

422921



cres o nulos para obtener los productos de fórmula I. No ocurre lo mismo en las condiciones neutras que se emplean según la invención y que conducen a los productos buscados con un rendimiento muy satisfactorio. Ahora bien, en esta etapa del procedimiento habrían podido esperarse dificultades en la hidrólisis del grupo -COOR, acompañadas de una degradación parcial o total del grupo aciltio. Se supone que el mecanismo de esta reacción inesperada es el siguiente: se produciría apertura por hidrólisis de la γ -lactona con aparición de ácido libre que se descarboxilaría en el momento de su formación, seguida por relactonización intramolecular entre el radical hidroxilo de la posición 17β y el grupo éster de la cadena, relactonización que se produciría con eliminación de alcohol.

El esquema siguiente ilustra esta transformación:



Dentro del ámbito del procedimiento de acuerdo con la invención, ésta tiene particularmente por objeto

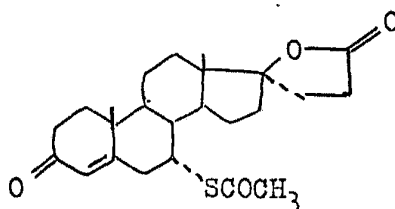
422921

174



el procedimiento para la preparación del producto de fórmula:

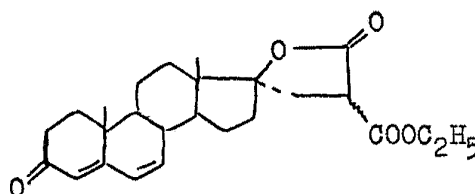
5



(I')

caracterizado por el hecho de que se trata el producto de fórmula:

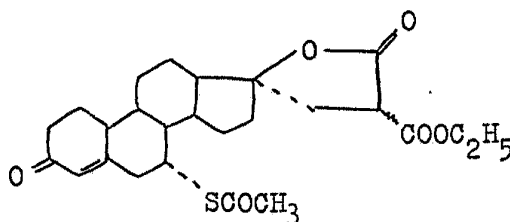
10



(II_A)

15 por el ácido tioacético CH_3COSH para obtener el producto de fórmula:

20



(III_A)

que se transforma en el producto de fórmula I' por calentamiento en medio neutro y en presencia de agua.

25 La transformación del producto de la fórmula III_A en el producto de la fórmula I' puede te-

422921

174 MAR



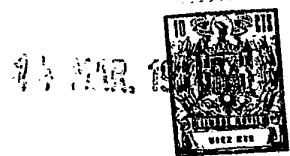
ner lugar por calentamiento entre 80°C y 160°C.

El procedimiento de la invención permite, por tanto, transformar los productos de fórmula general III que poseen un grupo aciltio en la posición
5 7, en productos de fórmula general I en condiciones compatibles con la presencia de este grupo aciltio a pesar de la labilidad de éste último, y ello con rendimientos excelentes.

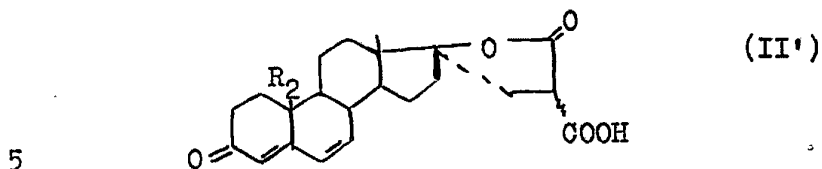
Los productos de la fórmula general I son
10 conocidos como productos interesantes en el dominio de la terapéutica (Cf. A. Burger, 1970, Medicinal Chemistry, 3ª edic., páginas 1001 a 1003). Es así que el producto de fórmula general I en la que R₁ y R₂ representan un grupo metilo, es decir, el pro-
15 ducto de fórmula I' denominado Espironolactona, puede ser utilizado por su acción sobre la diuresis; dicho producto encuentra su aplicación en particular en el tratamiento de ciertas afecciones cardíacas.

20 En una variante del procedimiento de la invención, se puede operar igualmente de acuerdo con un procedimiento caracterizado por el hecho de que se tratan los productos precedentes de fórmula general II por hidrólisis alcalina seguida por una aci-
25 dificación para obtener productos de fórmula gene-

422921

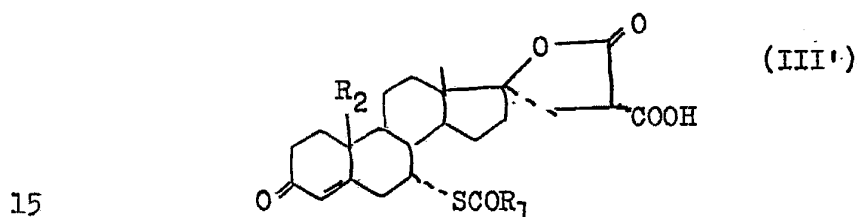


ral:



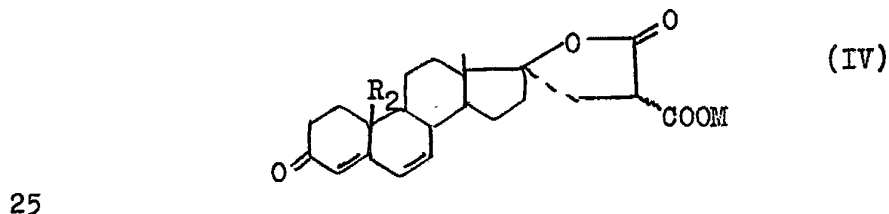
en la cual R_2 tiene el significado anteriormente citado, que se tratan, sea con un ácido tioalcanoico de fórmula general $R_1\text{COSH}$ en la que R_1 tiene el significado anteriormente citado para obtener los productos de fórmula general:

10



en la cual R_1 y R_2 tienen el significado anteriormente citado que se transforman por calentamiento en productos de fórmula general I, sea con una cantidad equimolecular de una base alcalina para obtener la sal alcalina correspondiente de fórmula general:

20

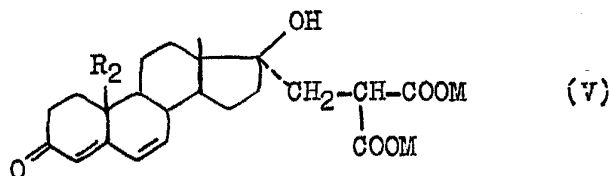


422921



en la cual R_2 tiene el significado anteriormente
indicado y M representa un átomo de metal alcalino
que se trata con un ácido tioalcanoico de fórmula
general $R_1\text{COSH}$ para obtener los productos de fórmu-
5 la general III' que se transforman por calentamien-
to en los productos de la fórmula general I,
sea con un exceso de base alcalina para obtener los
productos de la fórmula general:

10



en la cual R_2 y M tienen los significados anterior-
15 mente indicados, que se tratan con un ácido tioalca-
noico de fórmula general $R_1\text{COSH}$ para obtener los pro-
ductos de la fórmula general III' que se transfor-
man por calentamiento en los productos de la fórmula
general I.

20 La hidrólisis alcalina que se efectúa pa-
ra transformar los productos de la fórmula general
II en los productos de la fórmula general II', se
lleva a cabo con preferencia con ayuda de hidróxi-
do de sodio en medio acuoso, pero se pueden utili-
25 zar igualmente otros reactivos alcalinos tales como,

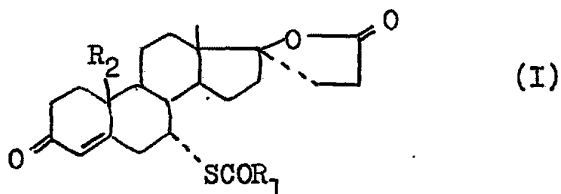
422921



por ejemplo, hidróxido de potasio o bicarbonato de sodio, conduciéndose la hidrólisis sea en medio acuoso o en medio hidroalcohólico.

Las bases alcalinas que se pueden utilizar para transformar los productos de la fórmula general II' en sales alcalinas de las fórmulas generales IV y V son los hidróxidos de sodio o de potasio. La transformación de los productos de la fórmula general III' en productos de fórmula general I se efectúa por calentamiento a partir de 80°C y, más ventajosamente, a una temperatura comprendida entre 100°C y 220°C.

La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de un producto de la fórmula general:



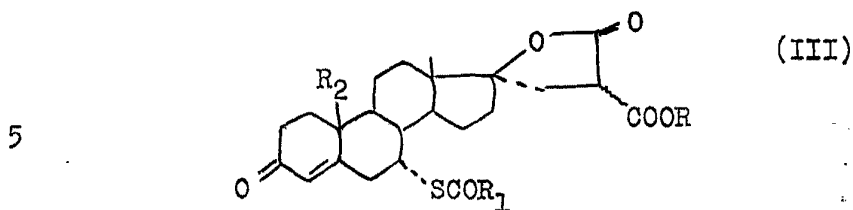
en la cual R_1 representa un radical alcoholilo lineal que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R_2 representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo, caracterizado por el hecho de que se transforma por calentamiento, en medio neutro y en presencia de agua,

422921

174



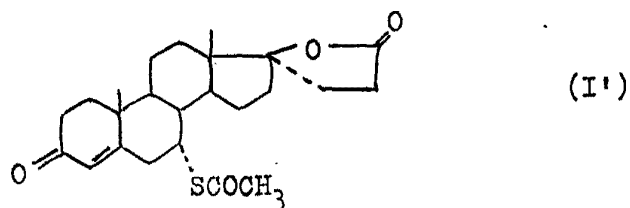
un producto de la fórmula general:



10 en la cual R representa un radical alcohilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R₁ y R₂ tienen los significados anteriormente indicados, en un producto de la fórmula general I deseado.

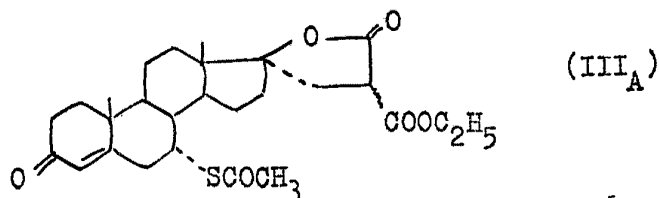
Así pues, la invención tiene particularmente por objeto un procedimiento para la preparación del producto de fórmula:

15



20 caracterizado por el hecho de que se transforma por calentamiento en medio neutro y en presencia de agua, el producto de la fórmula:

14 MAR.

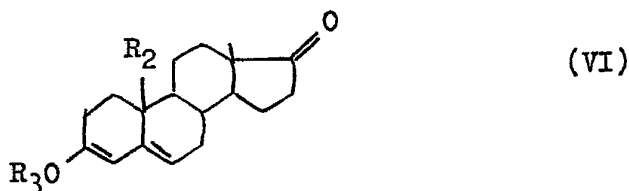


en el producto de la fórmula I' deseado.

Los productos de partida de la fórmula general II utilizados para la iniciación del procedimiento y de su variante, se pueden preparar según un método descrito en la solicitud de patente española Nº 422.921, método caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar, en presencia de un agente básico, sobre un producto de fórmula general:

10

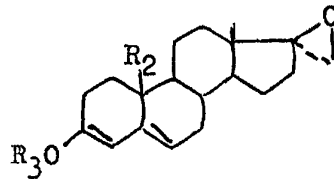
15



20 en la cual R_2 representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo y R_3 representa un radical alcoholo que tiene uno o dos átomos de carbono, un halogenuro de trimetilsulfonio de fórmula $(CH_3)_3S^+X^-$ en la que X representa un átomo de bromo o de yodo para

25 obtener un producto de la fórmula general:

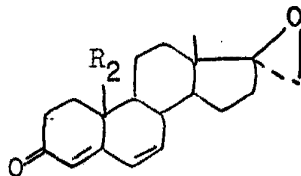
422921



(VII)

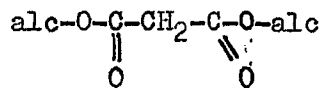
en la cual R_2 y R_3 tienen los significados anteriormente indicados, que se trata por medio de un reactivo de deshidrogenación para obtener un producto de la fórmula general:

10



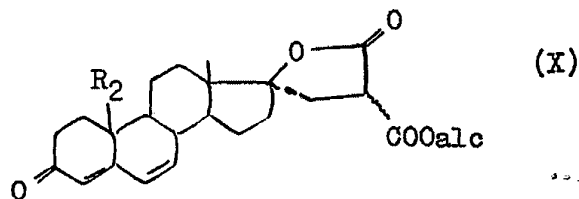
(VIII)

15 en la que R_2 tiene el significado anteriormente indicado, que se trata en presencia de un agente básico, con un malonato de alcohol de fórmula:



(IX)

en la que alc representa un radical alcoholo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, para obtener un producto de fórmula general:



5

que corresponde a un producto de la fórmula general II en la que R representa un radical alcohilo.

En este procedimiento, el agente básico en presencia del cual se hace reaccionar el halogenuro de trimetilsulfonio sobre un producto de la fórmula general VI es con preferencia un alcoholato alcalino tal como, por ejemplo, el etilato de sodio, pero se puede utilizar igualmente un hidruro alcalino que puede ser el hidruro de sodio. El reactivo de deshidrogenación que se utiliza para transformar los productos de fórmula VII en productos de fórmula VIII es con preferencia el cloranilo, pero pueden utilizarse igualmente otros derivados de la p-benzoquinona como por ejemplo la 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona.

El agente básico en presencia del cual se hace reaccionar un malonato de alcoholato de fórmula IX sobre un producto de fórmula VIII es con preferencia un alcoholato alcalino tal como por ejemplo el etilato de sodio, pero puede utilizarse igual-

422921



mente un amiduro alcalino que puede ser el amiduro de sodio o un hidruro alcalino que puede ser el hidruro de sodio.

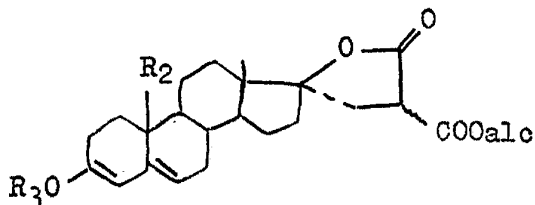
5 Los epóxidos de la fórmula general VII tienen la conformación 17β ; la reacción utilizada para su preparación es estereoespecífica y proporciona exclusivamente dicho isómero.

10 Las funciones alcoxicarbonilo e hidroxycarbonilo fijadas sobre el anillo lactónico de los diferentes productos que anteceden, se representan unidas a dicho anillo por un enlace ondulado que significa que se pueden obtener los dos isómeros α y β , y que se pueden producir mezclas de los mismos.

15 Los productos de la fórmula general X en la que R_2 representa el radical metilo, se pueden preparar igualmente por un procedimiento caracterizado por el hecho de que se hacen reaccionar, en presencia de un agente básico, los productos de la fórmula general VII anteriormente citada en la que
20 R_2 representa el radical metilo, con un malonato de alcoholo de la fórmula general IX anteriormente citada para obtener los productos de la fórmula general:

422921

74 152



(XI)

5

en la cual R_3 representa un radical alcoholo que tie-
 ne 1 ó 2 átomos de carbono y alc representa un ra-
 dical alcoholo lineal o ramificado que tiene de 1
 a 4 átomos de carbono, que se trata con un reactiv-
 10 vo de deshidrogenación para obtener los productos
 de fórmula general X en la cual R_2 representa el
 radical metilo.

El agente básico en presencia del cual
 se hace reaccionar el malonato de alcoholo de fór-
 15 mula IX sobre los productos de fórmula VII es con
 preferencia un alcoholato alcalino tal como, por
 ejemplo, el etilato de sodio, pero puede utilizarse
 igualmente un amiduro alcalino que puede ser el ami-
 duro de sodio o un hidruro alcalino que puede ser
 20 el hidruro de sodio.

El reactivo de deshidrogenación que se uti-
 liza para transformar los productos de fórmula XI
 en productos de fórmula X es con preferencia el clo-
 ranilo, pero se pueden utilizar igualmente otros de-
 25 rivados de la p-benzoquinona como por ejemplo la

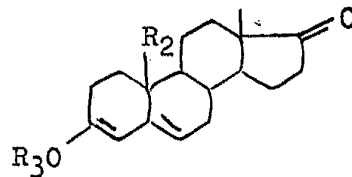


422921

2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona.

La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de un producto de fórmula general I tal como se ha definido anteriormente, procedimiento que se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar, en presencia de un agente básico, sobre el producto de la fórmula general:

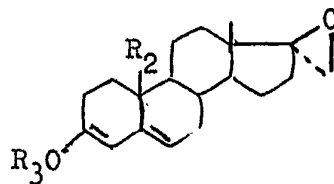
10



(VI)

en la que R₂ representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo y R₃ representa un radical alcohilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, un halogenuro de trimetilsulfonio de fórmula (CH₃)₃S⁺X⁻ en la cual X representa un átomo de bromo o de yodo para obtener un producto de fórmula general:

20



(VII)

25

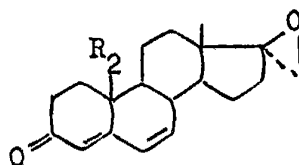
422921

U. S. PATENT OFFICE



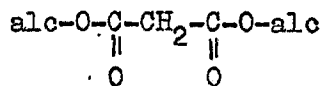
en la que R_2 y R_3 tienen el significado anteriormente indicado, que se trata con un reactivo de deshidrogenación para obtener un producto de la fórmula general:

5



(VIII)

10 en la que R_2 tiene el significado anteriormente indicado, que se trata en presencia de un agente básico con un malonato de alcoholo de la fórmula:

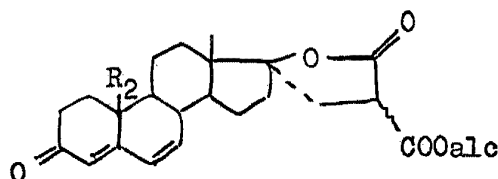


(IX)

15

en la que alc representa un radical alcoholo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, para obtener un producto de la fórmula general:

20



(X)

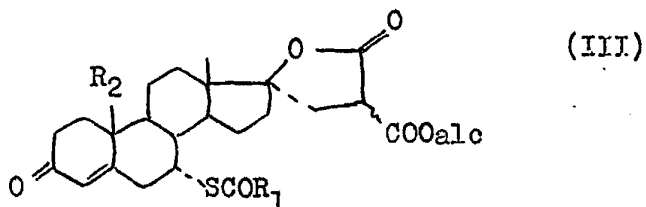
25 en la que R_2 y alc tienen los significados anteriormente indicados, que se trata con un ácido tioalca-

422921



noico de la fórmula general $R_1\text{COSH}$ en la que R_1 representa un radical alcohilo lineal que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, para obtener un producto de fórmula general:

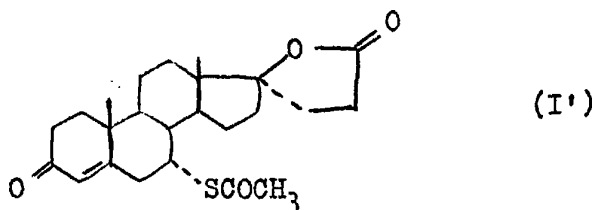
5



10 en la que R_1 , R_2 y alc tienen los significados anteriormente indicados, que se transforma por calentamiento en medio neutro y en presencia de agua, en el producto de fórmula general I.

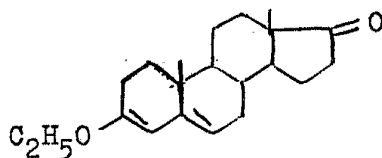
15 Así pues, la invención tiene particularmente por objeto un procedimiento para la preparación del producto de la fórmula:

20



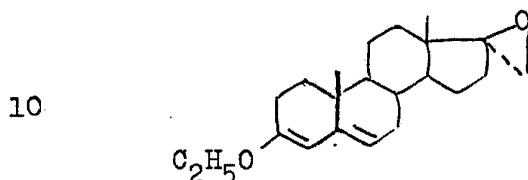
caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar, en presencia de hidruro de sodio, sobre el producto de la fórmula:

422921



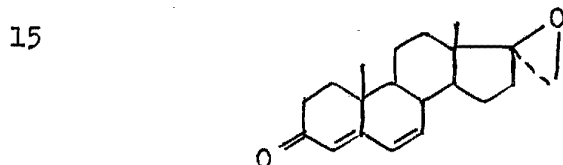
(VI_A)

5 el yoduro de trimetilsulfonio de la fórmula
(CH₃)₃S⁺I⁻ para obtener el producto de la fórmula:



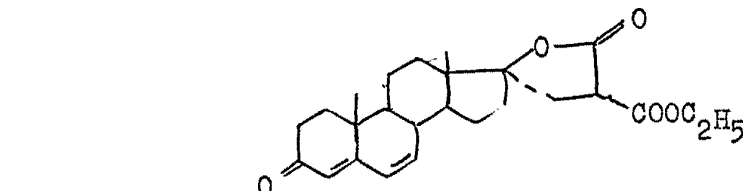
(VII_A)

que se trata con el cloranilo para obtener el pro-
ducto de la fórmula:



(VIII_A)

que se trata, en presencia de etilato de sodio, con
el malonato de etilo C₂H₅OCOCH₂COOC₂H₅, para obtener
20 el producto de la fórmula:

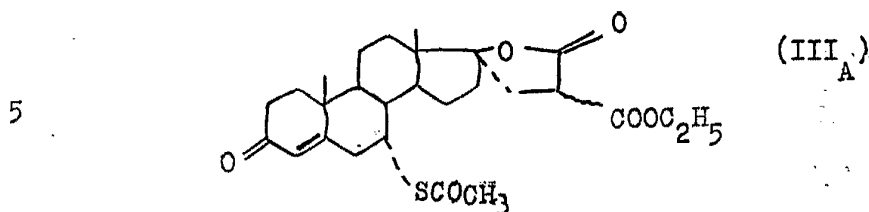


(II_A)

422921



que se trata con el ácido tioacético CH_3COSH para obtener el producto de la fórmula:

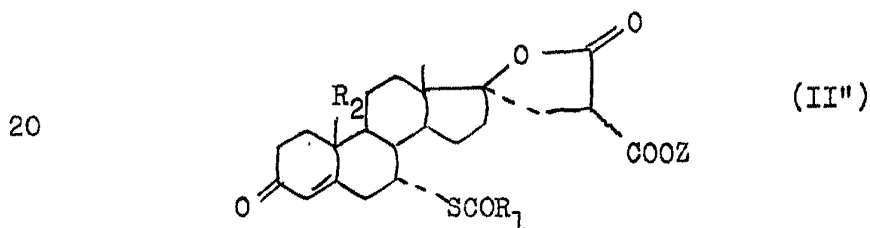


el cual se transforma en el producto de la fórmula I' por calentamiento en medio neutro y en presencia de agua.

10

Es posible, bien entendido, combinar las variantes del procedimiento de la invención que conducen los productos de la fórmula general II (ó X) a los productos de la fórmula general I.

15 El procedimiento de la invención permite obtener productos nuevos, a saber, los productos de la fórmula general:



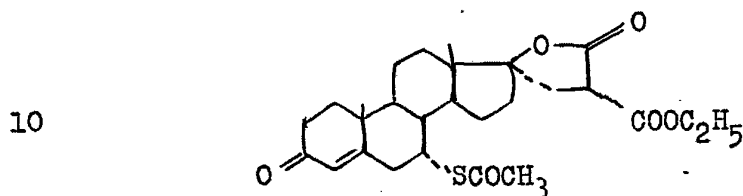
en la cual Z representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R_1 representa un radical

25

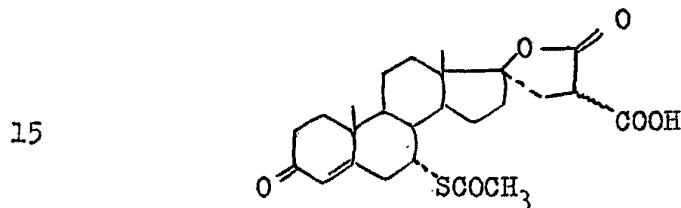
422921



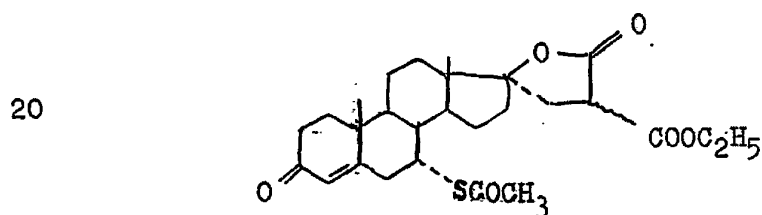
alcoholo lineal que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R_2 representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo, productos que se obtienen en el curso del procedimiento anterior o de su variante y que corresponden a los productos de la fórmula general II y II". El procedimiento de la invención permite, en particular, obtener el producto de la fórmula:



el producto de la fórmula:



y el producto de la fórmula:



El procedimiento de acuerdo con la invención, así como los productos intermedios obtenidos, permiten, por consiguiente, preparar productos te-

422921



rapéuticamente interesantes de la serie esteroide; ello, a partir de materias primas simples y en un pequeño número de etapas, teniendo cada una de estas etapas un rendimiento satisfactorio, como se verá a continuación en los ejemplos que ilustran la invención sin limitarla.

Ejemplo 1: Espiro / (4,6-androstadien-3-ona)-17 β ,2'-(4'-etoxicarbonil-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona)7:

Etapas A. 3-Etoxi-espiro-17 β -oxirani-3,5-androstadieno:

10 Se ponen en suspensión 45,2 g de hidruro de sodio en 1500 cm³ de sulfóxido de dimetilo. Se calientan a 60°C durante dos horas y se deja en contacto a la temperatura ambiente durante una noche. Se añaden entonces a la solución negra obtenida 1200
15 cm³ de tetrahidrofurano, se enfría a -5°C y se añaden 384 g de yoduro de trimetilsulfonio en suspensión en 1350 cm³ de sulfóxido de dimetilo. Se introducen en la mezcla anterior, enfriada a -5°C, 150
20 g de 3-etoxi-3,5-androstadien-17-ona (preparada a partir de la 4-androsteno-3,17-diona de acuerdo con A. Serini y H. Koster, Ber., 1938, 71, 1766) disueltos en 1200 cm³ de tetrahidrofurano. Se deja que la mezcla vuelva de nuevo a la temperatura ambiente y se agita durante diecisiete horas. Se vierte entonces
25 la mezcla de reacción en 15 l. de agua helada

422921



y se agita durante una hora. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y se seca. Se purifica el producto por recristalización en acetona, lo cual da 139,7 g de 3-etoxi-espiro-17 β -oxirani-3,5-androstadieno en forma de cristales incoloros. Punto de fusión: 105°C. $[\alpha]_D^{20} = -161^{\circ}$ (c = 1%, etanol con 1% de piridina).

Análisis: C₂₂H₃₂O₂

Calculado: C% 80,44 H% 9,82

10 Encontrado: 80,5 10,0

Etapa B. Espiro-17 β -oxirani-4,6-androstadien-3-ona:

Se ponen en suspensión 50 g del producto obtenido en la etapa anterior en 750 cm³ de acetona que contienen 5% de agua. Se añaden a esta suspensión puesta al abrigo de la luz 37,5 g de clorani-15 lo y se agita durante tres horas a la temperatura ordinaria. Se vierte después la mezcla de reacción en 2,5 l. de agua que contiene 100 cm³ de lejía de sosa de 36° Baumé y se agita durante una hora. Se 20 filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua, y se seca.

Se purifica el producto disuelto en cloruro de metileno por filtración sobre alúmina. Después de la evaporación del disolvente y la trituración del residuo en acetona, se obtienen 39 g de 25

422921



espiro-17 β -oxiranil-4,6-androstadien-3-ona en forma de cristales incoloros. Punto de fusión, 240°C.

$[\alpha]_D^{20} = + 39^{\circ}$ (c = 0,5%, cloroformo).

Análisis: C₂₀H₂₆O₂

5 Calculado: C% 80,50 H% 8,78

Encontrado: 80,2 9,0

Etapa C. Espiro / (3-etoxi-3,5-androstadieno)-17 β , 2'-(4'-etoxicarbonil-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona) /:

Se prepara una solución etanólica de etilato de sodio a partir de 3,15 g de sodio y 150 cm³ de etanol. Se añaden a esta solución 45,8 g de malonato de etilo y 30 g del producto preparado en la etapa A. Se calienta a reflujo durante cinco horas y se deja enfriar luego a la temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se agita durante una hora. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua, y se seca.

Se purifica el producto por recristalización en etanol absoluto, lo cual da 31,6 g de espiro- / (3-etoxi-3,5-androstadieno)-17 β , 2'-(4'-etoxicarbonil-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona) / en forma de cristales incoloros. Punto de fusión: 131°C.

Análisis: C₂₇H₃₈O₅

25 Calculado: C% 73,27 H% 8,65

422921



Encontrado: C% 73,0 H% 8,8

Etapa D. Espiro $\left[\left(4,6\text{-androstadien-3-ona} \right) - 17\beta, 2' - \left(4'\text{-etoxicarbonil-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona} \right) \right]$:

- 5 Se prepara una solución etanólica de etilato de sodio a partir de 5,39 g de sodio y 350 cm³ de etanol absoluto. Se añaden a esta solución 46,9 g de malonato de etilo y 35 g del producto preparado en la etapa B. Se calienta a reflujo durante tres horas y se enfría luego a la temperatura ambiente.
- 10 Se vierte la mezcla de reacción en una solución de 175 g de cloruro de amonio en 875 cm³ de agua de hielo y se agita durante una hora. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y se seca.
- 15 Se purifica el producto por recristalización en etanol absoluto, lo cual da 41,3 g de espiro $\left[\left(4,6\text{-androstadien-3-ona} \right) - 17\beta, 2' - \left(4'\text{-etoxicarbonil-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona} \right) \right]$ en forma de cristales incoloros.
- 20 El espectro de resonancia magnética nuclear indica que el producto está constituido por una mezcla en partes aproximadamente iguales de cada uno de los isómeros al nivel del sustituyente etoxicarbonilo. Punto de fusión: 149°C. $\left[\alpha \right]_D^{20} = -25^\circ$ (c =
- 25 0,5%, cloroformo).

422921



Espectro Ultravioleta.- Etanol.

$\lambda_{\text{máx}}$ a 284 nm $\epsilon = 26000$

Análisis: $C_{25}H_{32}O_5$

5 Calculado: C% 72,78 H% 7,81

Encontrado: 72,7 7,7

Etapas D'. Espiro[(4,6-androstadien-3-ona)-17 β ,2'-(4'-etoxicarbonil-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona)]:

Se ponen en suspensión 30 g del producto
10 preparado en la etapa C en 300 cm³ de acetona que
contienen 5% de agua. Se añaden a esta suspensión
18,2 g de cloranilo y se agita durante dos horas a
la temperatura ambiente. Se vierte luego la mezcla
de reacción en 1500 cm³ de agua y se extrae con clo-
15 ruro de metileno. Después de secado y evaporación
del disolvente de extracción, se filtra la materia
insoluble y se trata el filtrado con alúmina. Des-
pués de la eliminación de la alúmina y la evapora-
ción del disolvente, se recristaliza el residuo en
20 etanol. Se obtienen 15,1 g de espiro[(4,6-androsta-
dien-3-ona)-17 β ,2'-(4'-etoxicarbonil-1'-oxa ciclo-
pentan-5'-ona)] en forma de cristales incoloros.
Punto de fusión: 149°C.

Espectro Ultravioleta.- Etanol

25 $\lambda_{\text{máx}} = 284 \text{ nm}$ $\epsilon = 26000$

422921



El producto es idéntico al descrito en la etapa D.

Ejemplo 2. Espiro [(4,6-androstadien-3-ona)-17 β ,2'-(4'-carboxi-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona)]:

5 Se introducen 40 g del producto preparado en la etapa D del ejemplo 1 en 200 cm³ de agua que contienen 200 cm³ de una solución acuosa de sosa 2N. Se agita la mezcla obtenida durante quince horas a la temperatura ambiente, lo que da una solución de color anaranjado que se enfría a 5°C y se trata con 10 70 cm³ de una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 N. Se filtra con succión el precipitado obtenido al cabo de una hora de agitación, se lava con agua, y se seca.

15 Se purifica el producto por disolución en sosa acuosa normal y reprecipitación con ácido clorhídrico concentrado. Se obtienen 35,4 g de espiro [(4,6-androstadien-3-ona)-17 β ,2'-(4'-carboxi-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona)] en forma de cristales incoloros. Punto de fusión: se descompone a partir de 20 130°C. $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ (c = 1%, cloroformo).

Espectro Ultravioleta.- Etanol

$\lambda_{\text{máx}}$ a 283 nm $\epsilon = 25850$

Análisis: C₂₃H₂₈O₅

25 Calculado: C% 71,85 H% 7,34

422921



Encontrado: C% 71,6 H% 7,5

Ejemplo 3. Espiro/(4,6-estradien-3-ona)-17 β ,2'-(4'-etoxicarbonil-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona)7:

Etapa A. 3-Etoxi-espiro-17 β -oxirani-3,5-estradieno:

5 Se ponen en suspensión 14,3 g de metilato de sodio en 125 cm³ de sulfóxido de dimetilo. Se calienta a 60°C durante dos horas y se lleva luego la suspensión a 7°C. Se añaden 50 cm³ de tetrahydrofurano, 26 g de bromuro de trimetilsulfonio y 25 g
10 de 3-etoxi-3,5-estradien-17-ona (preparada según C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 4117) disuelta en 150 cm³ de tetrahydrofurano. Se deja que la temperatura vuelva a ser de 20°C, y se agita a esta temperatura durante dos horas. Se añade luego 1 litro
15 de agua helada y se filtra seguidamente con succión el precipitado formado, que se lava con agua. Se recristaliza en etanol, lo cual da 22,7 g de 3-etoxi-espiro-17 β -oxirani-3,5-estradieno en forma de cristales incoloros. Punto de fusión: 160°C. $[\alpha]_D^{20} =$
20 -177° (c = 1%, piridina).

Análisis: C₂₁H₃₀O₂

Calculado: C% 80,21 H% 9,62

Encontrado: 79,9 9,7

Etapa B. Espiro-17 β -oxirani-4,6-estradien-3-ona:

25 Operando como en la etapa B del ejemplo 1,

422921



pero utilizando 20 g de 3-etoxi-espiro-17 β -oxiranil-3,5-estradieno, se obtienen, después de la recristalización en acetona, 12,3 g de espiro-17 β -oxiranil-4,6-estradien-3-ona en forma de cristales incoloros.

5 Punto de fusión: 184°C. $[\alpha]_D^{20} = -32,6^{\circ}$ (c = 0,5%, cloroformo).

Análisis: C₁₉H₂₄O₂

Calculado: C% 80,24 H% 8,51

Encontrado: 80,5 8,7

10 Etapa C. Espiro [(4,6-estradien-3-ona)-17 β ,2'-(4'-etoxicarbonil-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona)]:

Operando como en la etapa D del ejemplo 1, pero utilizando 11 g de espiro-17 β -oxiranil-4,6-estradien-3-ona, se obtienen, después de recristalización en etanol, 9 g de espiro[(4,6-estradien-3-ona)-17 β ,2'-(4'-etoxicarbonil-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona)] en forma de cristales incoloros.

15 El espectro RMN muestra que el producto está formado por una mezcla de isómeros en el nivel
20 del sustituyente etoxicarbonilo.

Dos recristalizaciones suplementarias en etanol dan un producto único. Punto de fusión: 185°C a 186°C. $[\alpha]_D^{20} = -130^{\circ}$ (c = 0,5%, cloroformo).

Análisis: C₂₄H₃₀O₅

25 Calculado: C% 72,34 H% 7,59

422921



Encontrado: C% 72,2 H% 7,3

Ejemplo 4. Sal disódica del ácido 2'-carboxi-3'-[17-(17β-hidroxi-3-oxo-4,6-androstadieno)]propiónico:

Se ponen en suspensión en 30 cm³ de agua

5 5 g de espiro[4,6-androstadien-3-ona)-17β,2'-(4'-carboxi-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona)]. Se añaden 1,09 g de bicarbonato de sodio y se agita durante tres horas y media a la temperatura ambiente. Se enfría la solución obtenida a 0°C y se añaden gota a gota
10 12,7 cm³ de sosa acuosa N; se agita durante una hora y media a 0°C, y luego durante veinticuatro horas a la temperatura ambiente. Se evapora luego el agua a vacío a temperatura baja y se obtiene un sólido blanco que se recristaliza por disolución en
15 agua y precipitación con acetona. Se obtienen así 4,28 g de sal disódica del ácido 2'-carboxi-3'-[17-(17β-hidroxi-3-oxo-4,6-androstadieno)]propiónico en forma de cristales de color crema. Punto de fusión, superior a 250°C.

20 Espectro Ultravioleta.- Etanol - HCl 0,1 N

$\lambda_{\text{máx}}$ a 284 nm $\epsilon = 25600$

Análisis: C₂₃H₂₈Na₂O₆

Calculado: C% 61,87 H% 6,32 Na% 10,3

Encontrado: 61,9 6,0 10,4

25

422921



Ejemplo 5:

Etapa A. Espiro[(7 α -acetiltio-4-androsten-3-ona)-17 β ,2'-(4'-etoxicarbonil-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona)]

Se ponen en suspensión 25 g del producto del ejemplo 1 en 50 cm³ de etanol que contienen 6 cm³ de ácido tioacético. Se calienta esta suspensión hacia 65°C, lo que da una solución amarilla que se mantiene a esta temperatura durante dos horas. Después de enfriar, se filtra con succión el precipitado obtenido y se lava con etanol frío. Se obtienen 25,5 g de espiro[(7 α -acetiltio-4-androsten-3-ona)-17 β ,2'-(4'-carbetoxi-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona)] en forma de cristales incoloros.

El espectro RMN muestra que el producto está constituido por una mezcla en partes aproximadamente iguales de cada uno de los isómeros al nivel del sustituyente etoxicarbonilo. Punto de fusión, 230°C. $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$ (c = 1%, cloroformo).

Espectro Ultravioleta.- Etanol

$\lambda_{\text{máx}}$ a 239 nm $\epsilon = 19800$

Análisis: C₂₇H₃₆O₆S

Calculado: S% 6,56

Encontrado: 6,5

Etapa B. γ -lactona del ácido 7 α -acetiltio-17 β -hidroxí-4-pregnen-3-ona-21-carboxílico:



422921

Se introducen en un autoclave de un litro, 10 g de espiro/[7 α -acetiltio-4-androsten-3-ona]-17 β , 2'-(4'-etoxicarbonil-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona)] $\bar{7}$, 200 cm³ de tolueno y 20 cm³ de agua. Se cierra el autoclave y se lleva, con agitación, a 130°C-140°C, estableciéndose la presión en aproximadamente 4 kg/cm³. Se prosigue el calentamiento y la agitación durante dieciséis horas. Se evapora entonces a vacío el medio de reacción y se obtiene un residuo gomoso que cristaliza por adición de un volumen de metanol. Se filtran con succión los cristales y se recristalizan dos veces en metanol. Se obtienen así 6,8 g de la γ -lactona del ácido 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-4-pregnen-3-ona-21-carboxílico en forma de cristales incoloros que funden a 140°C y luego, después de resolidificación, a 210°C.

$[\alpha]_D^{20} = -35^{\circ}$ (c = 1%, cloroformo).

Espectro Ultravioleta.- Etanol

$\lambda_{\text{máx}}$ a 239 nm $\epsilon = 19500$

20 Ejemplo 6:

Etapa A. Espiro/[7 α -acetiltio-4-androsten-3-ona]-17 β , 2'-(4'-carboxi-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona)] $\bar{7}$:

Se disuelven 5 g del producto preparado en el ejemplo 2 en 10 cm³ de ácido tioacético y se calienta a reflujo durante una hora. Después de en-

422921



friar, se añaden 10 cm³ de metanol que contiene 10% de agua, y se vierte la solución obtenida en 100 cm³ de agua. Se agita durante media hora a la temperatura ambiente y luego se filtra con succión el precipitado obtenido, se lava con agua y se seca.

Se purifica el producto obtenido por disolución en una solución acuosa de bicarbonato de sodio, filtración y reprecipitación con ácido clorhídrico diluido. Se obtienen así 4,2 g de espiro[7 α -acetiltio-4-androsten-3-ona)-17 β ,2'-(4'-carboxi-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona)] en forma de cristales incoloros. Punto de fusión: se descarboxila por encima de los 160°C. $[\alpha]_D^{20} = -7^{\circ}$ (c = 1%, cloroformo).

Análisis: C₂₅H₃₂O₆S

15	Calculado:	C% 65,19	H% 7,00	S% 6,96
	Encontrado:	64,9	7,1	7,1

Etapa B. γ -lactona del ácido 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-4-pregnen-3-ona-21-carboxílico:

Se introduce en un matraz de fondo redondo 1 g de espiro[7 α -acetiltio-4-androsten-3-ona)-17 β ,2'-(4'-carboxi-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona)] y se calienta el matraz de fondo redondo con ayuda de un baño mantenido a 185°C. Se observa una descarboxilación muy neta y rápida. Se enfría y se disuelve el residuo gomoso obtenido en metanol a reflujo. Se

422921



produce cristalización al enfriar. Se filtran con succión los cristales y se recrystalizan en metanol. Se obtienen así 278 mg de γ -lactona del ácido 7α -acetiltio- 17β -hidroxi-4-pregnen-3-ona-21-carboxílico, en forma de cristales incoloros que funden a 210°C. $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ (c = 1%, cloroformo).

Espectro Ultravioleta.- Etanol

$$\lambda_{\text{máx}} \text{ a } 238 \text{ nm} \quad \epsilon = 18900$$

Ejemplo 7:

10 Etapa A. Espiro $[(7\alpha\text{-acetiltio-4-estren-3-ona})\text{-}17\beta, 2'\text{-}(4'\text{-etoxicarbonil-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona})]$:

Operando como en la etapa A del ejemplo 5, pero a partir de 7 g de producto obtenido en la preparación 3, se obtienen 7,1 g de espiro $[(7\alpha\text{-acetiltio-4-estren-3-ona})\text{-}17\beta, 2'\text{-}(4'\text{-etoxicarbonil-1'-oxa-ciclopentan-5'-ona})]$ en forma de cristales incoloros.

El espectro de resonancia magnética nuclear muestra que el producto está constituido por una mezcla de isómeros al nivel del sustituyente etoxicarbonilo. Punto de fusión: 210°C.

Espectro Ultravioleta.- Etanol

$$\lambda_{\text{máx}} = 238 \text{ nm} \quad \epsilon = 20.700$$

Análisis: $C_{26}H_{34}O_6S$

25 Calculado: C% 65,80 H% 7,22 S% 6,76

422921



Encontrado: C% 65,8 H% 7,5 S% 6,7

Etapa B. χ -lactona del ácido 19-nor-7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-4-pregnen-3-ona-21-carboxílico:

Operando como en la etapa B del ejemplo
5 5, pero partiendo de 2 g de producto preparado en
la etapa A inmediatamente anterior, se obtienen 1,4 g
de χ -lactona del ácido 19-nor-7 α -acetiltio-17 β -hidro-
xi-4-pregnen-3-ona-21-carboxílico en forma de cris-
tales incoloros. Punto de fusión: 126°C-127°C, y
10 luego, después de resolidificación, 185°C. $[\alpha]_D^{20} =$
-73,5°C (c = 0,5%, cloroformo).

Espectro Ultravioleta.- Etanol

$$\lambda_{\text{máx}} = 237 \text{ nm} \quad \epsilon = 19.750$$

La presente solicitud, que corresponde a
15 la presentada en Francia, el 6 de Febrero de 1973,
bajo el N° 73-04057, se acoge a los beneficios del
Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-
dustrial.

20

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva
25 que se presentan para que sean objeto de esta soli-

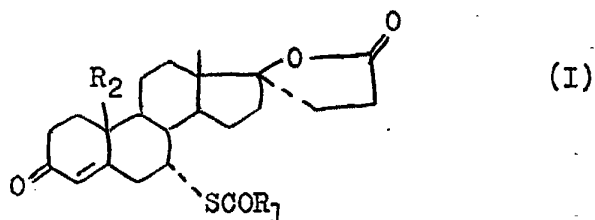
6.3.74
H.M.C.

422921

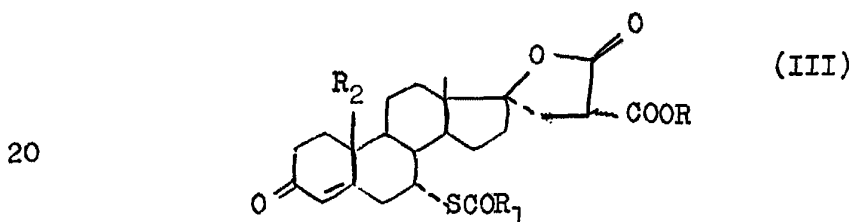


ciudad de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento de preparación de
5 espirolactonas esteroideas de la fórmula general:



en la cual R_1 representa un radical alcohilo lineal que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R_2 representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo, caracterizado por el hecho de que se transforma por calentamiento, en medio neutro y en presencia de agua,
15 un producto de la fórmula general:



en la cual R representa un radical alcohilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R_1 y R_2 tienen la significación anteriormente indicada.
25



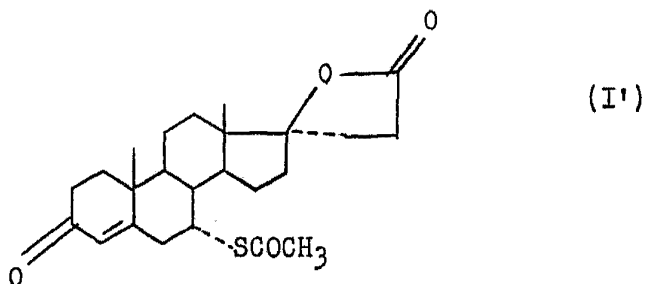
422921

-7E



2^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a para la preparación del producto de la fórmula:

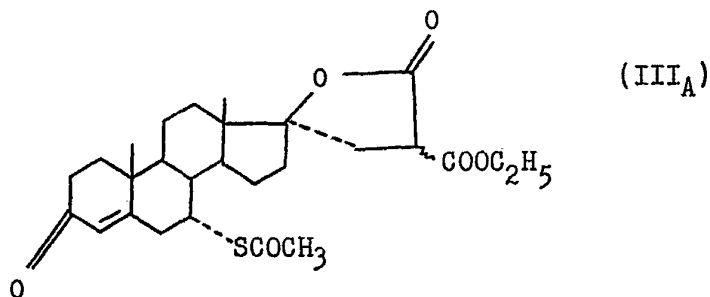
5



10

caracterizado por el hecho de que se transforma por calentamiento, en medio neutro y en presencia de agua, el producto de la fórmula:

15



20

3^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a ó 2^a, caracterizado por el hecho de que se transforma el producto de la fórmula III ó III_A en el producto de la fórmula I ó I' por calentamiento entre 80°C y 160°C.

25

4^a.- Procedimiento de preparación de espiro



422921



lactonas esteroides.

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

Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, -7 ENE. 1976

P.A.

Alberto de Elzaburu

[Handwritten signature]

26-12-75

fb.

- 39 -

