

435,189

5900

PATENTE DE INVENCION

1689 Spain.

3. COPIA

*Memoria Descriptiva*

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE  $\gamma$ -LACTONAS DE  
ACIDOS 17-HIDROXI-7-(ALQUILO INFERIOR) CARBONIL-3-  
OXO-17  $\alpha$ -PREGN-4-ENO-21-CARBOXILICOS.

-----

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

-----

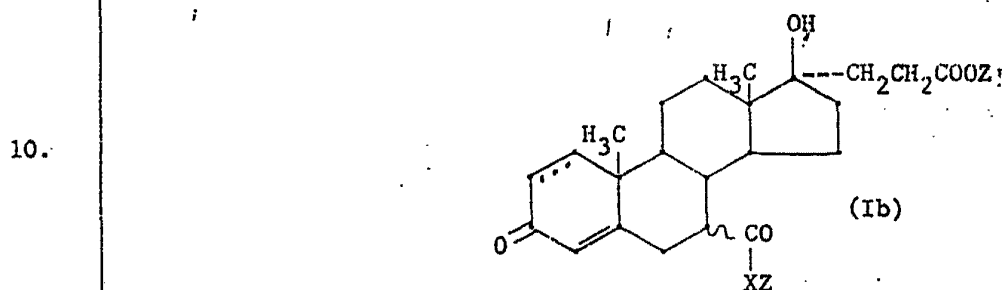
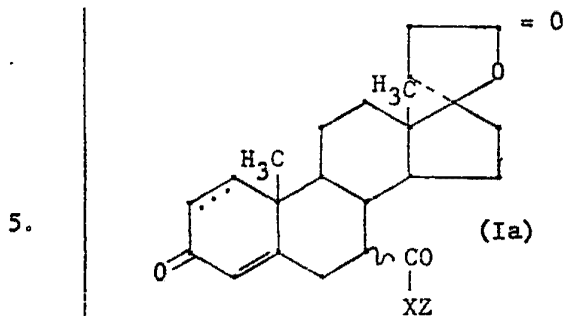
Int. Cl.: C 075 5/00 // A 61 K

La presente invención se refiere a  $\gamma$ -lactonas de ácido 17-hidroxi-7(alcoxi inferior) carbonil-3-oxo-17  $\alpha$ -pregner-4-eno-21-carboxílico y congéneres. De un modo más particular, este invento proporciona nuevos compuestos de las fórmulas estructurales.

5.

M.2

POOR  
QUALITY

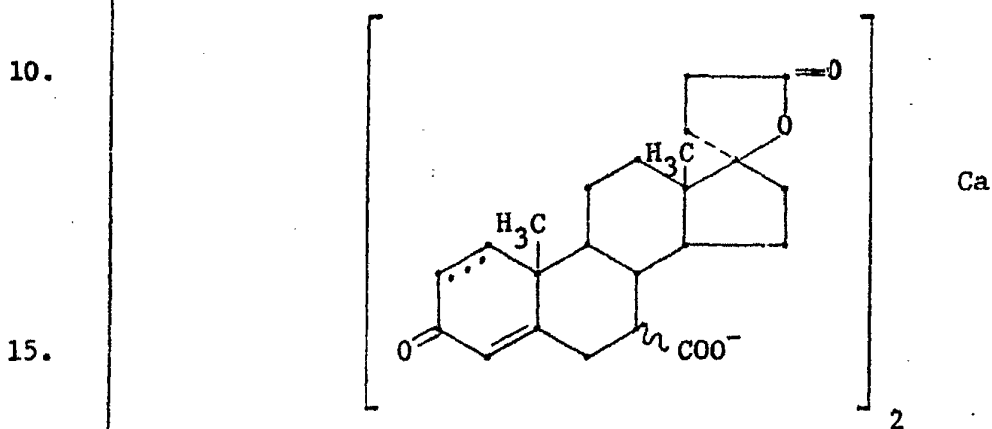


15. donde Z es hidrógeno, metal alcalino, metal alcalinotérreo/2, amonio o alquilo; Z' es hidrógeno, metal alcalino, metal alcalinotérreo/2 o amonio; la línea de puntos indica la presencia discrecional de un enlace insaturado  $\Delta^1$ ; la línea ondulada indica las configuraciones alternativas  $\alpha$  y  $\beta$ ; y X es oxígeno, en el supuesto que cuando Z sea alquilo y el enlace 1,2 esté saturado, X en la fórmula (Ia) puede ser también azufre.

20. Los compuestos preferidos de fórmulas (Ia) y (Ib) son aquellos compuestos donde el sustituyente en la posición 7 es un radical  $7\alpha$ -alcoxicarbonilo y Z' es metal alcalino o metal alcalino-térreo/2, caracterizándose los compuestos de especial preferencia por un enlace 1,2 saturado.

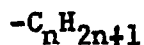
30. Los metales alcalinos y metales alcalinotérreos preferibles comprendidos por los términos Z y Z'

5. comprenden potasio, sodio, litio, magnesio y calcio. Los expertos en la materia comprenderán que el término "metal alcalinotérreo/2" está determinado por el hecho de que los metales alcalinotérreos son divalentes, mientras que los otros grupos representados por Z y Z' son monovalentes; y cuando, por ejemplo, Z representa Ca/2 y X es oxígeno en la fórmula (Ia), las sales comprendidas se representan tradicionalmente del modo siguiente:



20. Entre los radicales alquilo representados por Z, son preferibles los radicales alquilo inferior, v.g., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, y grupos hidrocarburos similares monovalentes, saturados, acíclicos, de cadena recta o ramificada de fórmula empírica

25.



donde n representa un número entero inferior a 8.

30. Para los fines de este invento son equivalentes a los compuestos de las fórmulas Ia y Ib los sol-

vatos de los mismos donde se encuentran presentes cantidades de disolvente biológicamente insignificantes.

5. Los compuestos anteriores son útiles en virtud de sus valiosas propiedades biológicas. Así, por ejemplo, son diuréticos: Invierten el efecto del acetato de desoxycorticosterona (DCA) en el sodio y potasio de la orina. También poseen propiedades reductoras de la presión sanguínea.

10. La capacidad de los compuestos del invento para invertir los efectos del electrolito renal de DCA es evidente por los resultados de una prueba normalizada, llevada a cabo para hallar esta propiedad, en ratas prácticamente según describe C. M. Kagawa en el capítulo 34 del volumen II de "Evaluación de Actividades Medicinales: Farmacometría", por D. R. Laurence y A. L. Sacharach. Los detalles de dichas pruebas se definen en la patente Estadounidense Nº 3.422.096. Adicionalmente, se ha empleado un bioensayo de seis puntos (2 medicinas por tres dosis) empleando el mismo procedimiento general de prueba que se ha empleado para ensayar la potencia anti-DCA de los compuestos representativos del presente invento con relación a la conocida spiro-lactona diurética. Los detalles del bioensayo son como siguen:

25. Unos grupos de 4 ratas machos, con un peso cada una comprendido entre 150 y 200 gm., se adrenalectomizaron y se mantuvieron después a base de terrones de azúcar y agua del grifo ad libitum por espacio de aproximadamente 24 horas. Después los animales se trataron sucesivamente con los compuestos siguientes: 12

30. µg de acetato de desoxycorticosterona (DCA) disuelto

5. en 0,1 cc. de aceite de maiz inyectado por vía subcutánea; una dosis elegida del compuesto experimental, administrado por vía oral; y 2,5 cc. de solución de cloruro sódico acuoso al 0,85 % inyectado por vía subcutánea. El sodio y potasio de la orina se midieron empleando técnicas normales en muestras de orina recogida durante las 4 horas inmediatamente siguientes al tratamiento. Un procedimiento idéntico se llevó a cabo simultáneamente con grupos de ratas tratadas con otras dos dosis elegidas del compuesto experimental y también en grupos tratados con 3 niveles de dosis del compuesto de referencia, spironolactona. Las dosis del compuesto de referencia fueron en general de 0,3, 0,9 y 2,7 mg/rata, mientras que las del compuesto experimental se eligieron de forma que produjeran una respuesta biológica media aproximadamente igual a la del compuesto de referencia. Basándonos en este bioensayo de 6 puntos, empleando un aumento en la relación de logaritmo  $(Na \times 10)/K$  urinario como índice de la actividad anti-DCA, se determinó que el número de compuestos representativos del presente invento era más potente que la spironolactona. En este bioensayo resultaron especialmente potentes la  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-8-17 $\alpha$ -pregner-4-eno-21-carboxílico y  $\gamma$ -lactona de ácido 7 $\alpha$ -etoxicarbonil-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregner-4-eno-21-carboxílico.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

30. Los compuestos de la fórmula (Ia) donde X es oxígeno, Z es alquilo y el enlace 1,2 es un enlace saturado, se pueden preparar poniendo en contacto  $\gamma$ -lactona de ácido 4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -carbonil-5-ciano-17-hidroxi-3-

5. oxo-5 $\beta$ -17 $\alpha$ -pregnano-21-carboxílico con un alcóxido de metal alcalino para proporcionar una mezcla de los compuestos 7 $\alpha$  -- y 7 $\beta$  - alcóxicarbonilos, seguidos de aislamiento del isómero 7 $\alpha$  ó 7 $\beta$  deseado. El alcóxido de metal alcalino es preferiblemente un alcóxido sódico o potásico y se puede preparar convenientemente, si así se desea, directamente en la mezcla de reacción a partir de un metal alcalino y un alcohol, siendo los alcoholes de preferencia para esta finalidad el metanol y el etanol. Después de calentar el metal y el alcohol con el compuesto 4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -carbonilo, los epímeros 7 $\alpha$  y 7 $\beta$  que se obtienen se pueden separar por cristalización fraccional y cromatografía sobre gel de sílice seco. La materia prima de 4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -carbonilo empleada en esta reacción se puede preparar calentando  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-4,6-dieno-21-carboxílico con un cianuro de metal alcalino, que puede ser cianuro potásico, en un disolvente apropiado en condiciones ligeramente básicas, seguido de calentamiento del  $\gamma$ -lactona de ácido 7 $\alpha$ , 4-aminometilidino-5-ciano-17-hidroxi-3-oxo-5 $\beta$ , 17 $\alpha$ -pregnano-21-carboxílico con ácido mineral acuoso muy diluido.
- 10.
- 15.
- 20.

25. La materia prima de 4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -carbonilo mencionada se puede utilizar también en la preparación del compuesto 7 $\alpha$  de fórmula (Ia) donde X es oxígeno, Z es hidrógeno y el enlace 1,2 es un enlace saturado. Así, poniendo en contacto la materia prima con hidróxido potásico en metanol, seguido de hidrólisis alcalina y ulterior tratamiento con ácido mineral se obtiene el ácido 7 $\alpha$  deseado. La reacción con hidróxido potásico
- 30.

5. en metanol se lleva a cabo convenientemente a temperatura de reflujo. La hidrólisis alcalina ulterior se pueda conseguir fácilmente empleando hidróxido potásico en metanol acuoso, mientras que se emplea convenientemente ácido clorhídrico como ácido mineral para la etapa final.

10. La deshidrogenación de un compuesto de fórmula (Ia), donde X es oxígeno, Z es alquilo y el enlace 1,2 es un enlace saturado proporciona el compuesto correspondiente de fórmula (Ia), donde el enlace 1,2 es un enlace insaturado. La deshidrogenación se efectúa mediante el empleo de un reactivo normal para la conversión del 3-ceto- $\Delta^4$ -esteroide a un 3-ceto- $\Delta^{1,4}$ -esteroide. Un reactivo de preferencia es la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, que se calienta convenientemente con la materia prima  $\Delta^4$  en un disolvente apropiado que puede ser benceno, xileno o dioxano. Otro reactivo apropiado para esta finalidad es el dióxido de selenio, que se calienta generalmente con la materia prima  $\Delta^4$  en t-butanol.

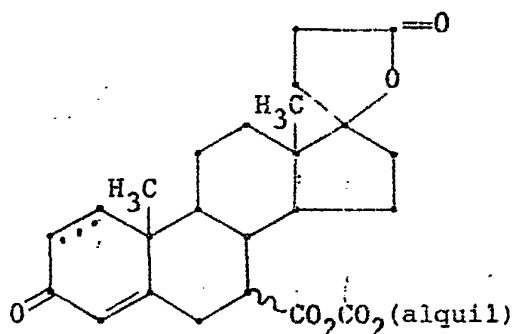
15. La hidrólisis alcalina de un compuesto  $\Delta^4$  o  $\Delta^{1,4}$  de fórmula (Ia), donde X es oxígeno y Z es alquilo, seguido de tratamiento con ácido mineral, proporciona el compuesto correspondiente de fórmula (Ia), donde Z es hidrógeno. La hidrólisis se efectúa convenientemente calentando la materia prima con hidróxido sódico acuoso o hidróxido potásico metanólico acuoso, normalmente, se emplea ácido clorhídrico para el tratamiento ácido ulterior.

20. Otro método sintético, que proporciona los

25.

30.

compuestos  $\Delta^4$  - y  $\Delta^{1,4}$  -7-alcoxicarbonilos de fórmula (Ia), consiste en poner en contacto un derivado de acilación activo de un compuesto de fórmula (Ia) donde X es oxígeno y Z es hidrógeno con un alcohol. En una modalidad, este método utiliza, como derivado de acilación activo, un anhídrido carbónico de la fórmula general:



(II)

en la que la línea de puntos indica la presencia discrecional de un enlace  $\Delta^1$  insaturado; y la línea ondulada indica las configuraciones  $\alpha$  y  $\beta$  alternativas. Los compuestos de fórmula (II) se pueden sintetizar fácilmente poniendo en contacto los ácido 7-carboxílicos correspondientes de fórmula (Ia) con un alquilcloroformato, como puede ser el isobutilcloroformato o etilcloroformato en un disolvente apropiado, v.g., tetrahydrofurano, en presencia de una amina terciaria, v.g., 4-metil-morfolina o trietilamina. Aunque frecuentemente es preferible aislar el anhídrido antes de hacerlo reaccionar con alcohol, no es esencial hacerlo así. Este proceso es un vía muy conveniente para llegar a los ésteres del presente invento, especialmente a aquellos donde Z contiene 2 ó más átomos de carbono.

En otra modalidad del método empleando un

- derivado de acilación activo de un 7-ácido de fórmula (Ia), el derivado de acilación activo es un anhídrido mezclado, como puede ser el anhídrido formado haciendo reaccionar anhídrido acético con el ácido esteroideal mencionado. En otra modalidad de dicho método general el derivado de acilación activo es un cloruro ácido. El cloruro ácido se puede preparar convirtiendo el ácido esteroideal en el 7-carboxilato potásico correspondiente, haciendo reaccionar entonces dicha sal con cloruro de oxalilo.
- 5.
- 10.
- Una modificación apropiada del método empleando un derivado de acilación activo descrito anteriormente proporcionará los tioésteres de la fórmula (Ia). Así, uno de los derivados de acilación activos mencionados de un compuesto de fórmula (Ia) donde X es oxígeno, Z hidrógeno y el enlace 1,2 es un enlace saturado, v.g., un compuesto  $\Delta^4$  de fórmula (II), se pone en contacto con el alcanotiol para proporcionar el 7-tioéster deseado.
- 15.
- 20.
- La reacción de un compuesto  $\Delta^4$  ó  $\Delta^{1,4}$  de fórmula (Ia), donde X es oxígeno y Z es alquilo o hidrógeno, respectivamente con uno o dos equivalentes de una base apropiada, en un medio acuoso, proporciona la sal mono- o di-(metal alcalino) o (metal alcalinotérreo/2) de fórmula (Ib). Si se desea, la sal resultante de la fórmula (Ib) se puede exponer a una fuente protónica durante un corto período de tiempo, proporcionando de este modo el ácido mono- o dicarboxílico de la fórmula (Ib). Así, cuando la materia prima de la fórmula (Ia) es un 7-éster, dicha materia se puede calentar con un
- 25.
- 30.

- equivalente de un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, en un medio acuoso, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ib) donde Z es alquilo y Z' es un metal alcalino o metal alcalinotérreo/2. De preferencia, esta reacción se lleva a cabo en un alcohol acuoso conteniendo el mismo número de átomos de carbono que se encuentran presentes en el grupo 7-alcoxi de la materia prima, v.g., la sal de un compuesto 7-metoxicarbonilo se prepara en metanol, la sal de un compuesto 7-etoxicarbonilo se prepara en etanol y así sucesivamente, para asegurar la retención del grupo éster de la materia prima en el producto final. Cuando la materia prima es un ácido, dicha sustancia se calienta con dos equivalentes de un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo en un medio acuoso, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ib), donde ambos radicales Z y Z' son metal alcalino o metal alcalinotérreo/2. Se puede emplear un alcohol acuoso convenientemente como disolvente en este caso. El ulterior contacto breve de las sales con un ácido mineral, v.g., ácido clorhídrico, en condiciones muy diluidas, proporciona los ácidos correspondientes 21-mono- y 7,21-dicarbónicos.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Poniendo en contacto un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), donde X es oxígeno, Z es hidrógeno o alquilo y Z' es hidrógeno, eligiéndose Z y Z' de forma que la molécula contenga por lo menos un hidrógeno ácido, con una cantidad de una base apropiada equivalente a la cantidad de hidrógeno ácido presente, en un medio acuoso, se obtiene la sal correspondiente mono- o di-(metal al-
- 25.
- 30.

- calino) o (metal alcalinotérreo/2) de fórmula (Ia) o (Ib). Así, un 7-ácido de fórmula (Ia) se puede hacer reaccionar con un equivalente de una base apropiada, v.g., un bicarbonato de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, en un medio acuoso, convenientemente en un alcohol acuoso, para obtener la sal correspondiente de fórmula (Ia). De un modo similar, la reacción de un 7-éster de la fórmula (Ib) que tiene un grupo ácido en la posición 21, con un equivalente de una base apropiada, v.g., un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo en un medio acuoso, preferiblemente en un alcohol acuoso que contenga el mismo número de átomos de carbono que se encuentran presentes en el grupo 7-alcoxi de la materia prima, proporcionará la 21-sal del 7-éster deseado. De un modo similar los compuestos de fórmula (Ib) donde Z y Z' son metal alcalino o metal alcalinotérreo/2 se pueden preparar calentando el ácido 7,21-dicarboxílico correspondiente con dos equivalentes de la base apropiada, v.g., un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, en un medio acuoso, v.g., un alcohol acuoso.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Las sales de amonio de los compuestos de fórmulas (Ia) y (Ib) se pueden preparar a partir de los ácidos correspondientes por tratamiento con exceso de amoníaco, apropiadamente en un disolvente orgánico como puede ser 2-propanol. De esta manera, un 7-ácido de la fórmula (Ia) se convierte en el 7-carboxilato amónico correspondiente de la fórmula (Ia); un 7-éster de fórmula (Ib) que tiene un grupo ácido en la posición 21 se convierte en la 21-sal del 7-éster corres-
- 25.
- 30.

pondiente; y un ácido 7,21-dicarboxilato de fórmula (Ib) se convierte en la sal 7,21-di(amónica) correspondiente.

Los ejemplos que siguen ilustran el inven-

5. En estos ejemplos, las temperaturas se dan en grados centígrados (° C.) y las cantidades de las materias en partes en peso, a menos que se especifiquen partes en volumen. La relación entre partes en peso y partes en volumen es la misma que la que existe entre gramos y centímetros cúbicos. Las rotaciones específicas se refieren a la línea D del sodio, siendo el disolvente cloroformo a la temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario.
- 10.

#### EJEMPLO 1

15. Una solución consistente aproximadamente en 51 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-3-oxo-17  $\alpha$ -pregna - 4,6-dieno-21-carboxílico, 50 partes de cianuro potásico, 72 partes de acetato etílico, 454 partes de metanol y 160 partes de agua se calentaron a la temperatura de ebullición a reflujo, agitando la mezcla, por espacio de 4 horas y  $\frac{1}{2}$ , dejándose después reposar a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. Después se eliminaron los disolventes orgánicos por destilación al vacío, el residuo oleoso se diluyó con 500 partes de agua y el pH se ajustó a 7 introduciendo lentamente ácido clorhídrico al 20 %. Se desprendió cianuro de hidrógeno y tuvo lugar la precipitación. El precipitado se filtró, se secó al aire, y se recogió en acetato etílico. La solución de acetato etílico se extrajo con ácido clorhídrico al 20 % y el acetato etílico residual se eliminó del extracto burbujeando ni-
- 20.
- 25.
- 30.

- trógeno a través del mismo. El extracto se enfrió después a 0° C. y se neutralizó con hidróxido sódico. El precipitado resultante color canela se filtró, se lavó bien con agua, se secó al aire, y se recrystalizó en acetona para obtener  $\gamma$ -lactona de ácido 7 $\alpha$ ,4-aminometilidino-5-ciano-17-hidroxi-3-oxo-5 $\beta$ ,17 $\alpha$  pregnano-21-carboxílico, que fundía a 278-283° C.
- 5.
- Una suspensión de aproximadamente 21 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido 7 $\alpha$ ,4-aminometilidino-5-ciano-17-hidroxi-3-oxo-5 $\beta$ ,17 $\alpha$  -pregnano-21-carboxílico en 10. 350 partes de ácido clorhídrico al 3 %, se calentó a 90-95° C., agitando de vez en cuando durante 4 $\frac{1}{2}$  horas y después se enfrió. Los sólidos insolubles se separaron por filtración, se lavaron hasta la neutralidad con 15. agua, se secaron al aire y se recrystalizaron en 2-propanol para obtener  $\gamma$ -lactona de ácido 4 $\alpha$ ,7 $\alpha$  -carbonil-5-ciano-17-hidroxi-3-oxo-5 $\beta$ ,17 $\alpha$  -pregnano-21-carboxílico, que fundía a 284-289° C.
20. A 185 partes de sodio metálico se añadieron 4200 partes de metanol en la proporción necesaria para que se mantuviera un reflujo rápido. Cuando se terminó de añadir, se continuó refluendo durante 3 horas con calentamiento externo, después de lo cual se introdujeron 14.200 partes de metanol seguido de 197 partes 25. de  $\gamma$ -lactona de ácido 4 $\alpha$ ,7 $\alpha$  -carbonil-5-ciano-17-hidroxi-3-oxo-5 $\beta$ ,17 $\alpha$  -pregnano-21-carboxílico. La solución resultante se calentó a la temperatura de ebullición a reflujo, agitando la mezcla en atmósfera de nitrógeno durante 22 horas, después de lo cual se 30. eliminó el disolvente por destilación al vacío. El re-

siduo oleoso se recogió en 4000 partes de agua. La solución acuosa se diluyó con 4000 partes de acetona y después se aciduló con ácido clorhídrico al 10 %. Al cabo de 30 minutos, la acetona se eliminó por destilación al vacío y el residuo se extrajo con acetato etílico. El extracto se lavó bien con bicarbonato potásico acuoso al 5 % y después con agua, después se secó en sulfato de magnesio y sulfato sódico y finalmente se separó del disolvente por destilación al vacío. El aceite resultante se disolvió en una cantidad mínima de metanol. De la solución de metanol cristalizó  $\gamma$  lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxílico incoloro y se aisló por filtración y se secó al aire. Fundía a 190-192° C.

El líquido de cristalización se cromatógrafió en gel de sílice, empleando benceno y mezclas del mismo con cantidades en aumento de acetato etílico como disolventes de desarrollo. De un eluido que comprendía acetato etílico al 15 % en benceno, se obtuvo al evaporarse el disolvente y por recristalización del residuo del metanol,  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\beta$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxílico que fundía a 238-240° C.

#### EJEMPLO 2

Una solución de 43 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxílico y 135 partes de hidróxido potásico al 4 % acuoso en 2000 partes de metanol, protegida por una atmósfera de nitrógeno, se calentó a 40° C. durante 5 minutos y después se agitó a la tempera-

- tura del ambiente hasta el día siguiente. La solución se calentó después a temperatura de ebullición a reflujo durante 2 horas, en cuyo punto se eliminó el disolvente por destilación al vacío y la solución residual se diluyó con 3000 partes de agua. La solución así obtenida se lavó bien con acetato etílico y después se destiló quedando un residuo gomoso que se recogió en una cantidad mínima de etanol. Se añadió suficiente acetato etílico para precipitar 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxilato potásico como un sólido coagulante sólido.

#### EJEMPLO 3

- A una solución de una parte de 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxilato potásico en 70 partes de agua se añadieron 20 partes de ácido clorhídrico al 5%. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al aire. La materia así aislada era ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxílico.

#### EJEMPLC 4

- Una solución de aproximadamente una parte de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxílico y 12 partes de hidróxido potásico al 5% acuoso en 8 partes de metanol, se calentó a la temperatura de ebullición a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 6 horas, después de lo cual se eliminó metanol por destilación al vacío y el residuo acuoso se diluyó con 25 partes de acetona. La mezcla resultante se aciduló con ácido

- clorhídrico al 3 %, se dejó reposar a la temperatura del ambiente por espacio de 20 minutos y después se concentró a un 1/5 del volumen por destilación al vacío. Los sólidos insolubles se filtraron y se recogieron en 50 partes de acetato etílico. La concentración de la solución de acetato etílico a la mitad del volumen por destilación al vacío dió por resultado la precipitación de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-7 $\alpha$ , 21-dicarboxílico hidratado, que se aisló por filtración. Se aisló producto adicional extrayendo el filtrado con bicarbonato potásico acuoso al 5 %, acidulando el extracto con ácido clorhídrico al 3 %, concentrado de nuevo por destilación al vacío hasta que se producía la precipitación del producto, y filtrando. El agua de cristalización se eliminó del hidrato así producido calentando in vacuo a aproximadamente 80° C., obteniendo un producto anhidro que fundía a 266-270° C.

#### EJEMPLO 5

- Una solución de 412 partes de monohidrato de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregner-4-eno-7 $\alpha$ , 21-dicarboxílico y 100 partes de bicarbonato potásico, mezclada con 7900 partes de metanol y 12000 partes de agua, se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente hasta el día siguiente, y después se calentó a 40° C. durante 30 minutos. Prácticamente todos los líquidos se separaron después por destilación al vacío, quedando un aceite amarillo que se secó azeotrópicamente destilando etanol del mismo. La trituración del aceite seco con acetato etílico

proporcionó  $\gamma$ -lactona de 21-carboxi-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-7 $\alpha$ -carboxilato como un sólido incoloro que se aisló por filtración y se secó al aire.

5. La sustitución de 84 partes de bicarbonato sódico en el procedimiento anterior proporcionó  $\gamma$ -lactona de 21-carboxi-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-7 $\alpha$ -carboxilato sódico.

#### EJEMPLO 6

10. Una solución de 106 partes de monohidrato de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxílico en 730 partes de hidróxido potásico al 4 % acuoso se diluyó con 2 volúmenes de agua. La solución resultante se calentó a 90-95° C. durante 30 minutos, después se separó del agua por destilación al vacío. El residuo se extrajo con 2-propanol. La solución de propanol se filtró y, a su vez, se separó del disolvente por destilación al vacío, dejando un polvo amarillo que se secó in vacuo a 65° C. durante 24 horas, después se volvió a disolver en 10000 partes de
15. 2-propanol caliente. Esta solución se filtró y el filtrado se concentró a un 1/4 del volumen por destilación al vacío. El precipitado expulsado como concentrado enfriado era dihidrato de 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxilato dipotásico, que se
20. filtró y se secó al aire. El agua de cristalización se separó del dihidrato calentando in vacuo aproximadamente 80° C.
- 25.

#### EJEMPLO 7

30. A una solución de 2 partes de dihidrato de 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxilato

bipotásico, en 80 partes de agua, se añadieron 10 partes de ácido clorhídrico al 5 %. El precipitado incoloro resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al aire. El producto así aislado era ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxílico.

EJEMPLO 8

A una solución de 6 partes de monohidrato de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxílico, aproximadamente en 15 partes de trietilamina y 150 partes de cloroformo mantenido a 0° C., se añadieron aproximadamente 7 partes de cloroformato etílico. La solución resultante se dejó que se templara a la temperatura del ambiente y se agitó hasta el día siguiente, después de lo cual se eliminaron los disolventes por destilación al vacío. El residuo gomoso marrón se volvió a disolver en una mezcla de aproximadamente 4 partes de trietilamina y 150 partes de cloroformo. A esta solución se añadieron 5 partes de etanotiol. La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. De nuevo se eliminaron disolventes por destilación al vacío y el residuo se recogió en cloroformo. La solución de cloroformo se lavó con ácido clorhídrico aproximadamente al 3 % y después con agua, secándose en sulfato sódico y separándose del cloroformo por destilación al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice seco, empleando acetato etílico al 12 % en benceno como disolvente de desarrollo. Al evaporarse el disolvente se obtuvo  $\gamma$ -lactona de ácido 7 $\alpha$ -etilíocarbonil-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxílico que fundía a 202-204° C.

EJEMPLO 9

- Una solución de 14 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-eno-21-carboxílico y 11 partes de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en 1800 partes de benceno, se calentó a la temperatura de ebullición a reflujo, agitando la mezcla en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas, después se diluyó con 1000 partes aproximadamente de éter y se filtró. El filtrado se lavó con sulfito sódico acuoso al 2 % hasta que los lavados resultaron incoloros, después de lo cual se lavó con agua, se secó en sulfato sódico y sulfato de magnesio y se separó del disolvente por destilación al vacío. El aceite amarillo residual se cromatografió en gel de sílice seco, empleando acetato etílico al 12 % en benceno como disolvente de desarrollo. Al evaporarse el disolvente y recristalizarse el residuo en éter, se obtuvo tetartohidrato de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -etoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dieno-21-carboxílico, que fundía a 217-222° C. El cuarto de mol de agua de cristalización se eliminó calentando in vacuo a aproximadamente 80° C.

EJEMPLO 10

- Una solución de una parte de tetartohidrato de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dieno-21-carboxílico y 12 partes de hidróxido potásico acuoso al 5 % en 20 partes de metanol se calentó a la temperatura de ebullición a reflujo durante 6 horas. El metanol se eliminó después por destilación al vacío y el residuo acuoso se diluyó con 25 partes de acetona, se ajustó a un pH de 4 con ácido

- clorhídrico al 3 % y se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se eliminó suficiente líquido por destilación al vacío para conseguir la precipitación. El precipitado se filtró y se recogió en acetato etílico. La solución de acetato etílico se extrajo con bicarbonato potásico acuoso al 5 %. El extracto de bicarbonato se aciduló y después se concentró por destilación al vacío hasta el punto de la precipitación incipiente. El precipitado incoloro, que se formó al reposar, se filtró y se secó al aire. El producto así aislado era  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dieno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxílico.

#### EJEMPLO 11

- Una solución de 100 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dieno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxílico y 744 partes de hidróxido potásico acuoso al 4 % en 4000 partes de metanol se calentó a la temperatura de ebullición a reflujo durante 2 horas. Prácticamente todos los líquidos se separaron de la solución resultante por destilación al vacío y el residuo gomoso amarillo se secó adicionalmente de una forma azeotrópica destilando del mismo etanol. El residuo incoloro así obtenido se recristalizó en acetato de etílico para dar 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dieno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxilato bipotásico.

#### EJEMPLO 12

- La sustitución de 2 partes de 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dieno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxilato bipotásico en el procedimiento del ejemplo 7 proporcionó ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dieno-7 $\alpha$ ,21-dicar-

boxílico.

EJEMPLO 13

5. A 18 partes de sodio metálico se añadieron partes de etanol absoluto en la proporción necesaria para que se mantuviera un reflujo rápido. Cuando se terminó de añadir, se continuó refluendo durante 3 horas por calentamiento externo, después de lo cual se introdujeron 14000 partes de etanol seguido de aproximadamente 20 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido  $4\alpha$ ,  $7\alpha$ -carbonil-5-ciano-10. 17-hidroxi-3-oxo- $5\beta$ ,  $17\alpha$ -pregnano-21-carboxílico. La solución resultante se calentó a la temperatura de ebullición a reflujo, agitando la mezcla en atmósfera de nitrógeno durante 21 horas; después se enfrió y se diluyó con 10 volúmenes de agua. El disolvente se eliminó 15. por destilación al vacío. Un volumen igual de acetona se añadió al residuo, seguido de ácido clorhídrico al 3 % suficiente para inducir acidez. La mezcla resultante se separó de la acetona por destilación al vacío y la goma acuosa residual se extrajo con diclorometano. El extracto de diclorometano se secó en sulfato sódico y sulfato de magnesio, después de lo cual se destiló el disolvente in vacuo y la espuma amarilla residual se cromatografió en gel de sílice, empleando acetato etílico al 10 % 20. en benceno como disolvente de desarrollo. Después de la evaporación del disolvente y la recristalización del residuo en disolvente de petróleo que hervía en la gama de  $95-127^{\circ}$  C., se obtuvo  $\gamma$ -lactona de ácido  $7\alpha$ -etoxicarbonil-17-hidroxi-3-oxo- $17\alpha$ -pregna-4-eno-21-carboxílico, que fundía a  $143-145^{\circ}$  C.
25. El líquido de cristalización se cromatografió 30.

5. en gel de sílice, empleando benceno y mezclas del mismo con cantidades en aumento de acetato etílico como disolvente de desarrollo. A partir de un eluido que comprende acetato etílico al 15 % en benceno, al evaporarse el disolvente, se obtuvo como residuo  $\gamma$ -lactona de ácido  $7\beta$ -etoxicarbonil-17-hidroxi-3-oxo- $17\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico.

EJEMPLO 14

10. A una solución de 80 partes de monohidrato de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-3-oxo- $17\alpha$ -pregne-4-eno- $7\alpha$ ,21-dicarboxílico y 20 partes de 4-metilmorfolina en 600 partes de tetrahidrofurano a  $-15^{\circ}$  C., bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron, con agitación, 28 partes de cloroformato isobutílico. Se desprendió un precipitado blanco. Al cabo de 5 minutos, se introdujeron 640 partes de 2-propanol y la mezcla resultante se filtró en atmósfera de nitrógeno. El filtrado se separó del disolvente por destilación al vacío y el residuo marrón oleoso se recogió en 1560 partes de 2-propanol. Esta solución se calentó a la temperatura de ebullición a reflujo durante 6 horas, después de lo cual se introdujo una parte de imidazol. Se continuó la ebullición a reflujo por un periodo de 18 horas, después de lo cual se introdujeron 2000 partes de agua. La mezcla resultante se hirvió a reflujo durante 35 horas después se liberó de disolvente por destilación al vacío. El residuo gomoso se extrajo con acetato etílico. El extracto se lavó completamente con bicarbonato potásico acuoso al 5 % y después con agua, se secó en sulfato sódico y sulfato de magnesio y se separó del disolvente por destilación al

15.

20.

25.

30.

5. vacío. El aceite marrón residual se cromatografió en gel de sílice seco, empleando etanol al 1 % en cloroformo como disolvente de desarrollo. Al evaporarse el disolvente y recristalizarse el residuo en éter, se obtuvo  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -isoproxycarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxílico, que fundía a 181-183° C. y se caracterizaba además por una rotación específica de +16,12°.

EJEMPLO 15

10. A una solución de 221 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxílico y 50 partes de 4-metilmorfolina en 2250 partes de tetrahidrofuran a -10° C., bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron 65 partes de cloroformato isobutílico agitando la mezcla. Se formó un precipitado blanco inmediatamente. Se continuó agitando la mezcla durante 15. 10 minutos, después de lo cual la mezcla de reacción se filtró; y el filtrado se separó del disolvente por destilación al vacío. El aceite amarillo residual, al enfriarse hasta el día siguiente, se cristalizó. La materia así aislada era el anhídrido de  $\gamma$ -lactona de 20. ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxílico con ácido isobutoxiformico que, recristalizado en hexano, fundía a 144-146° C.
25. Una solución de 49 partes del anhídrido de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxílico con ácido isobutoxifórmico en 800 partes de alcohol isobutílico se calentó a 90-95° C. en atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. El disolvente se eliminó por destilación al vacío, después de lo cual 30.

se cristalizó el residuo. La recrystalización en metanol proporcionó  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -isobutoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxílico, que fundía a 200-202° C. y que tenía una rotación específica en solución de cloroformo de +17,40°.

5.

La sustitución de una cantidad equivalente de metanol o de etanol en el procedimiento del párrafo anterior proporcionó, respectivamente,  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxílico, que fundía a 190-192° C.; y  $\gamma$ -lactona de ácido 7 $\alpha$ -etoxicarbonil-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxílico, que fundía a 143-145° C.

10.

#### EJEMPLO 16

A una solución de 80 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-7 $\alpha$ , 21-dicarbóxico y 20 partes de 4-metilmorfolina en 600 partes de tetrahidrofuran a -15° C., en atmósfera de nitrógeno, se añadieron, agitando la mezcla, 28 partes de cloroformato isobutílico. Se produjo precipitación.

15.

Se continuó agitando durante 5 minutos, después de lo cual se introdujeron 640 partes de 2-propanol. La mezcla resultante se filtró en atmósfera de nitrógeno y el filtrado se separó del disolvente por destilación al vacío. El residuo se recogió en 1560 partes de 4-metil-1-pentanol y esta solución se calentó a la temperatura de ebullición a reflujo durante 3 horas.

20.

Aproximadamente 2000 partes de agua se añadieron en este punto y se continuó hirviendo a reflujo durante 35 horas más. Después de esto se eliminó el disolvente por destilación al vacío y el residuo se extrajo con

25.

30.

5. acetato etílico. El extracto de acetato etílico se lavó consecutivamente con bicarbonato potásico acuoso al 5 % y agua, se secó en sulfato sódico y sulfato de magne. y finalmente se separó del disolvente por destilación al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice, empleando acetato etílico al 3,5 % en cloroformo como disolvente de desarrollo. Al evaporarse el disolvente y recristalizar el residuo en éter, se obtuvo  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -isohexiloxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxílico cristalino incoloro, que fundía 118-120° C., y con una rotación específica de +20,90°.
- 10.

#### EJEMPLO 17

15. A una solución de 200 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxílico en 7000 partes de metanol, en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 397 partes de hidróxido sódico al 5 % acuoso, agitando la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 40° C. durante 2 horas, después se separó del disolvente por destilación al vacío. El residuo se lavó formando una suspensión con acetato etílico y secándose al aire. El producto así aislado era 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxilato sódico.
- 20.

#### EJEMPLO 18

25. Una mezcla de 200 partes de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxílico, 19 partes de hidróxido cálcico y 4000 partes de metanol, se agitó a 40° C. en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El disolvente se eliminó entonces por destilación al vacío y el residuo se recristalizó en
- 30.

acetato etílico. El producto así aislado era di [17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxilato] cálcico.

EJEMPLO 19

5. A 20 partes de 2-propanol, saturado con amoníaco, se añadió una parte de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxílico. La mezcla resultante se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo cual se eliminó el disolvente por destilación al vacío. El residuo se lavó con acetato etílico y se secó al aire. El producto así aislado era 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxilato de amonio.

10. De un modo similar se preparó  $\gamma$ -lactona de 21-carboxi-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-7 $\alpha$ -carboxilato de amonio a partir de monohidrato de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-7 $\alpha$ , 21-dicarboxílico.

EJEMPLO 20

15. Una mezcla de 100 partes de monohidrato de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-7 $\alpha$ , 21-dicarboxílico, 9 partes de hidróxido cálcico y 5000 partes de 2-propanol, se agitó a 40° bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla resultante se separó del disolvente por destilación al vacío y el residuo se preparó en suspensión con acetato etílico caliente. Los sólidos insolubles aislados por filtración eran di [17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-7 $\alpha$ -carboxilato] cálcico.

EJEMPLO 21

20.  
25.  
30.

5. La sustitución de una cantidad equivalente de  $\gamma$ -lactona de ácido  $7\alpha$ -etoxicarbonil-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxílico en el procedimiento de ejemplo 9 proporcionó  $\gamma$ -lactona de ácido  $7\alpha$ -etoxicarbonil-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dieno-21-carboxílico.

10. De un modo similar se preparó  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -isopropoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dieno-21-carboxílico a partir de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -isopropoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregne-4-eno-21-carboxílico.

#### EJEMPLO 22

15. Una solución de 43 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -isopropoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico y 130 partes en volumen de solución de hidróxido potásico acuoso 0,73 N, en 785 partes aproximadamente de 2-propanol, se dejó reposar a la temperatura ambiente hasta el día siguiente y después se calentó a 50-55° C. durante 20 minutos en un baño de vapor.

20. La mezcla de la reacción se enfrió, se concentró in vacuo y se lavó con éter etílico para obtener, como un sólido de color amarillo claro, 17-hidroxi-7 $\alpha$ -isopropoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxilato potásico.

25. El procedimiento anterior se repitió empleando  $\gamma$ -lactona de ácido  $7\alpha$ -etoxicarbonil-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico como materia prima y etanol como disolvente de reacción. El producto crudo se lavó con acetato etílico y éter etílico, proporcionando monohidrato de  $7\alpha$ -etoxicarbonil-17-hidroxi-

30.

3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxilato potásico. El producto se caracterizaba por una rotación específica de +4,89° en agua.

5. De un modo similar se prepararon 7 $\alpha$ -etoxi-carbonil-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dieno-21-carboxilato potásico, 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dieno-21-carboxilato potásico y 17-hidroxi-7 $\alpha$ -isopropoxycarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dieno-21-carboxilato potásico, respectivamente, a partir
10. de  $\gamma$ -lactona de ácido 7 $\alpha$ -etocarbonil-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dieno-21-carboxílico,  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dieno-21-carboxílico y  $\gamma$ -lactona de ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -isopropoxycarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-
15. dieno-21-carboxílico.

#### EJEMPLO 23

- Una solución de 10,0 partes de  $\gamma$ -lactona de ácido 4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -carbonil-5-ciano-17-hidroxi-3-oxo-5 $\beta$ , 17 $\alpha$ -pregnano-21-carboxílico y 5,4 partes de hidróxido potásico, en 240 partes aproximadamente de metanol seco, se refluó durante 29 horas. La mezcla de reacción se separó entonces del metanol in vacuo y el residuo
20. amarillo viscoso se disolvió en agua.

- La solución acuosa así obtenido se aciduló
25. con ácido clorhídrico 2M y el precipitado gomoso que se formó se extrajo dos veces con acetato etílico. La capa orgánica se extrajo con solución de cloruro sódico acuosa saturada, después se secó en sulfato de magnesio y sulfato de sodio. El acetato etílico se eliminó in vacuo.
- 30.

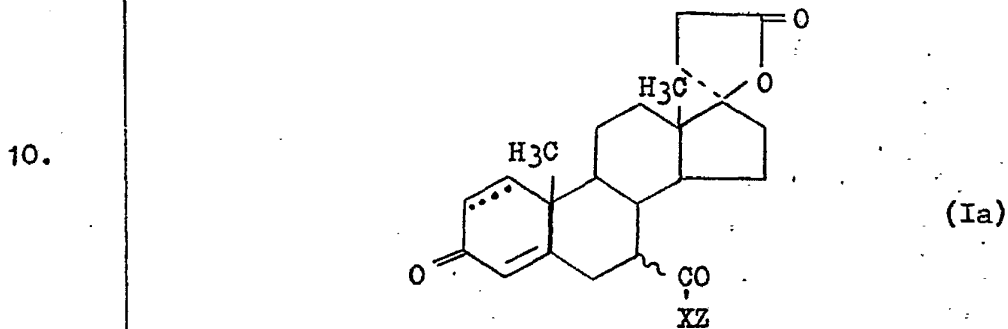
5. La goma amarilla resultante se calentó con 200 partes en volumen de solución de hidróxido potásico acuosa al 5 % en 300 partes de metanol a la temperatura de reflujo durante 18 horas. Después se eliminó el metanol in vacuo. La solución acuosa que permaneció se diluyó con un volumen de acetona, se aciduló con ácido clorhídrico 2N y después se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Después la acetona se eliminó in vacuo, proporcionando una mezcla gomosa que
10. se extrajo dos veces con acetato etílico. La capa orgánica se extrajo varias veces con solución de bicarbonato potásico acuoso al 5 %. La acidulación de dicha solución básica, seguido de filtración y secado del precipitado resultante, proporcionó  $\gamma$ -lactona de ácido
15. 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxílico hidratado, idéntico al obtenido en el ejemplo 4.

#### N O T A

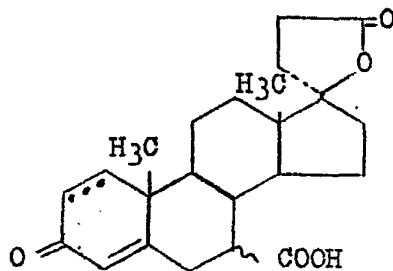
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente; presentada en Norteamérica, con fecha 25 de agosto de 1971, bajo el número
25. 174.922; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años
30. en España, sobre : PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE

$\gamma$ -LACTONAS DE ACIDOS 17-HIDROXI-7-(ALQUILO INFERIOR)CARBONIL-3-OXO-17 $\alpha$ -PREGN-4-ENO-21-CARBOXILICOS; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1<sup>o</sup>.- Procedimiento para la obtención de  $\gamma$ -lactonas de ácidos 17-hidroxi-7-(alquilo inferior)carbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílicos, de fórmula general:



15. y los compuestos correspondientes, en el que la lactona está en forma de los correspondientes ácidos 17-hidroxi-21-carboxílicos y el metal alcalino, metal alcalino-terreo/2 y sales de amonio de los ácidos 17-hidroxi-21-carboxílicos; en la que Z se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, metal alcalino, metal alcalino-terreo/2, amonio y alquilo; la línea de puntos indica que el enlace  $\Delta^1$  se selecciona del grupo consistente en enlaces saturados y no saturados; la línea ondulada indica que la configuración en la posición-7 se selecciona de las configuraciones  $\alpha$  y  $\beta$ ; y cuando Z es alquilo y el enlace 1,2 está saturado, X en la fórmula (Ia) se selecciona del grupo consistente en oxígeno y azufre, de otro modo X es oxígeno; caracterizado porque se pone en contacto un compuesto de fórmula:
- 20.
- 25.



en la que la línea de puntos y la ondulada son según se definen anteriormente, con un compuesto de fórmula:



5. en la que Z y X son según se definen anteriormente, para poder proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (Ia) en la que Z es alquilo.

10. 2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la etapa adicional de, a continuación, de hidrogenar el compuesto resultante de fórmula (Ia) en la que X es oxígeno, Z es alquilo y el enlace 1,2 está saturado, para poder proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (Ia) en la que X es oxígeno, Z es alquilo y el enlace 1,2 no está saturado.

15. 3<sup>a</sup>.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque comprende la etapa adicional de, a continuación, hidrolizar alcalinamente el compuesto resultante de fórmula (Ia) en la que X es oxígeno y Z es alquilo, seguido por tratamiento con ácido mineral para poder proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (Ia) en la que X es oxígeno y Z es hidrógeno.

20. 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende la etapa adicional de, a continuación, poner en contacto el compuesto resultante de fórmula (Ia), en la que X es oxígeno y Z se selecciona del grupo consistente en alquilo e hidrógeno, con, respectivamente, 1 ó 2 equivalentes de una base apropiada, en un medio acuoso, para poder proporcionar la correspondiente sal de mono- y bis-(metal alcalino) y (metal alcalino-terreo/2) de los ácidos 17-hidroxi-21-carboxílicos correspondientes a las lactonas de fórmula (Ia); seguido por, cuando se desea, breve

exposición a una fuente de protones, para poder proporcionar los correspondientes ácidos 17-hidroxi-21-carboxílicos.

5. 5ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende la etapa adicional de, a continuación, poner en contacto el compuesto resultante seleccionado del grupo consistente en los compuestos de fórmula (Ia) en la que X es oxígeno y Z es hidrógeno, los correspondientes ácidos 17-hidroxi-21-carboxílicos y los ácidos 17-hidroxi-21-carboxílicos correspondientes a los compuestos de fórmula (Ia) en la que X es oxígeno y Z es alquilo, con una cantidad de una base apropiada equivalente a la cantidad de hidrógeno ácido presente, en un medio acuoso, para poder proporcionar las correspondientes sales de mono- y bis-(metal alcalino) y (metal alcalino-terreo/2).

15. 6ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende la etapa adicional de, a continuación, poner en contacto el compuesto resultante seleccionado del grupo consistente en compuestos de fórmula (Ia) en la que X es oxígeno y Z es hidrógeno, los correspondientes ácidos 17-hidroxi-21-carboxílicos y los ácidos 17-hidroxi-21-carboxílicos correspondientes a los compuestos de fórmula (Ia) en la que X es oxígeno y Z es alquilo, con un exceso de amoníaco, para poder proporcionar las sales de amonio de estos.

25. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado acilador activo es el anhídrido de la  $\gamma$ -lactona del ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-7 $\alpha$ , 21-dicarboxílico, con un ácido alcoxifórmico.

30. 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la dehidrogenación se efectúa por el uso de 2,3-

-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

9ª.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la base es hidróxido potásico.

5. 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $\gamma$ -lactona de ácido  $7\alpha$ -alcoxicarbonil-17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílico en la que el radical alcoxi se selecciona del grupo consistente en etoxi, metoxi e isopropoxi; caracterizado porque se pone en contacto un alcohol seleccionado del grupo consistente en etanol, metanol y 2-propanol, respectivamente, con el anhídrido mixto de un ácido alcoxifórmico y la  $\gamma$ -lactona del ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-7 $\alpha$ ,21-dicarboxílico.

15. 11ª.- Procedimiento para la obtención de  $\gamma$ -lactonas de ácidos 17-hidroxi-7-(alquilo inferior)carbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21-carboxílicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 33 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 28 FEB. 1975

**J. ROMEZ ACEBO Y MODET**  
P. Firmados L. García Fernández

