

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

20 NOV. 1978



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sentación y según el con-
tenido de la Memoria a que se refiere.

PATENTE DE INVENCION

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	462.887	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	

(30) PREFERENCIAS:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO 75936	5 de Octubre de 1976	Luxemburgo
76966	17 de Marzo de 1977	Luxemburgo

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07J1/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS ESTEROIDES
OXIGENDAOS EN LA POSICION 19

(71) SOLICITANTE (S)
CIBA-GEIGY AG

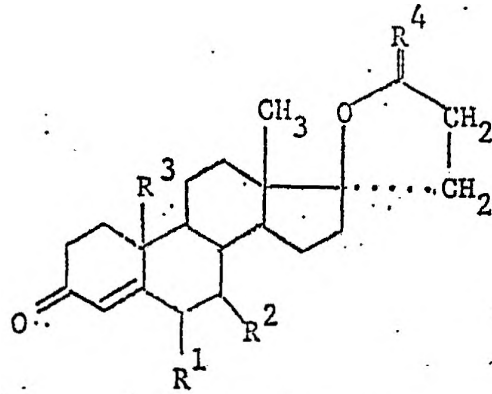
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea Suiza

(72) INVENTOR (ES)
Georg Anner, Hellmut Ueberwasser, Michel Biollaz
Peter Wieland

(73) TITULAR (ES)

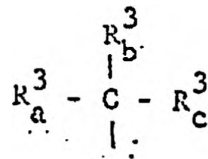
(74) REPRESENTANTE
Gomez-Acebo

El objeto de la invención es la obtención de nuevos compuestos esteroides oxigenados en la posición 19 de la serie espiroxano de fórmula



(I)

- 5 donde R^1 significa un átomo de hidrógeno y R^2 significa un grupo alcanolilo α -orientado, ó R^1 y R^2 juntos representan un enlace carbono-carbono, ó un grupo metileno α - ó β -orientado, R^3 significa un resto de la fórmula parcial



- 10 donde R_a^3 y R_b^3 cada uno individualmente significan un átomo de hidrógeno o un resto alquilo inferior y R_c^3 significa un grupo hidroxilo libre o esterificado, o un grupo alcoxi inferior, ó R_a^3 y R_b^3 juntos representan un grupo oxo, en cuyo caso R_c^3 representa un átomo de hidrógeno, un resto alquilo inferior,
- 15 inferior, un grupo hidroxilo libre o un grupo alcoxi inferior, y R^4 significa dos átomos de hidrógeno o un grupo oxo, así como de los correspondientes ácidos 17β -hidroxi-21-carboxílicos de la serie 17α -pregneno y las sales del mismo, donde R^1 y R^2 juntos están por un enlace C-C ó un grupo metileno y
- 20 R^3 tiene el significado arriba mencionado, y de los derivados

de 1,2-dehidro de todos estos compuestos, asi como todos estos compuestos mismos incluyendo las sales y derivados de 1,2-dehidro. Objeto de la invención son, además, también los preparados farmacéuticos que contienen los nuevos compuestos como sustancias activas y los procedimientos para la obtención de estos preparados, asi como la aplicación terapéutica de estos compuestos y preparados.

Si no se indica otra cosa, la expresión "inferior" empleada en relación con la definición de un compuesto o de un sustituyente, se refiere a un compuesto a un sustituyente no conteniendo mas de 7, preferentemente no más de 4 átomos de carbono.

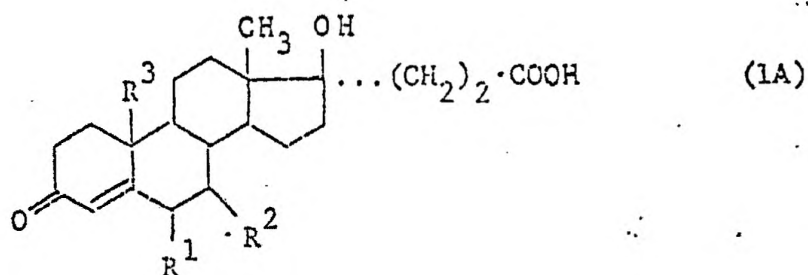
Un grupo hidroxilo esterificado se deriva de los ácidos carboxílicos usuales en la química de los esteroides, por ejemplo, de ácidos monocarboxílicos con 1 - 18 átomos de carbono y, especialmente de ácidos de alcano inferior rectos o ramificados, tales como ácido fórmico, propiónico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico, trimetilacético, hexánico, 2,2-dimetilbutírico, heptánico y, ante todo, acético. Pero también se pueden emplear ácidos que estén insaturados y/o sustituidos en la forma usual, por ejemplo, ácido fenil- y ciclohexilacético, ácido fenoxiacético, ácido β -ciclopentilpropiónico, ácidos halogenoacéticos, tal como ácido cloroacético y ácido trifluoroacético, ácido aminoacético, ácido α - ó β -oxipropiónico, ácido benzoico y ácido undecilénico, asi como también ácidos dicarboxílicos alifáticos inferiores, tales como ácido succínico y ácido glutárico, cuyo segundo grupo carboxílico se puede presentar como sal con un metal alcalino, por ejemplo, potasio o sodio.

Un grupo alcanoilotio inferior se deriva espe-

cialmente de los mencionados ácidos de alcano inferior, es ante todo, el grupo acetilico.

Un resto alquilo inferior es preferentemente uno con cadena de carbono recta, por ejemplo, etilo, propilo, butilo y, especialmente, metilo. Restos alcoxi inferior corresponden a los mencionados restos alquilo preferentes; es de destacar especialmente el resto metoxi.

Los arriba mencionados ácidos 17-hidroxi-17 α -pregnan-21-carboxílicos, que se caracterizan por la fórmula



15 donde R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados arriba indicados y donde puede estar presente un enlace doble 1,2 adicional, y las correspondientes lactonas de fórmula I, donde R^4 significa un grupo oxo, o bien sus derivados de 1,2-dehidro, están en estrecha relación entre si, representando los primeros solamente la forma hidratada de los últimos.

20 Los ácidos de hidroxilo de fórmula IA, donde R^1 y R^2 juntos representan un enlace C-C ó un grupo metileno, así como sus correspondientes derivados de 1,2-dehidro se pueden presentar, como ya se ha indicado, también en forma de sus sales.

25 Entran especialmente en consideración las sales de metal y de amonio tales como las sales metal alcalino y metal alcalino-térreo, por ejemplo, del sodio, calcio, magnesio y preferentemente del potasio, o bien las sales amóni-

cas derivadas del amoníaco o de una base nitrogenosa orgánica adecuada, preferentemente fisiológicamente compatible. Como base entran en consideración tanto las aminas, tales como alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, hidro-
5 xialquilo inferior-aminas, por ejemplo, 2-hidroxietilamina, di-(2-hidroxietil)-amina o tri-(2-hidroxietil)-amina, cicloalquilaminas, por ejemplo, dicitclohexilamina, o bencilaminas, por ejemplo, bencilamina y N,N'-dibenciletildiamina, como también los compuestos heterocíclicos nitrogenosos, por ejemplo,
10 aquellos de caracter aromático, tal como piridina y quinolina, o aquellos con un anillo heterocíclico, como mínimo parcialmente saturado, tal como N-etilpiperidina, morfolina, piperazina o N,N'-dimetilpiperazina.

De entre los compuestos de fórmula I ó bien IA
15 son de destacar aquellos donde R^3 significa un grupo hidroximetilo, en caso dado esterificado o eterado por alquilo inferior. Entre los compuestos de fórmula I ó bien IA, donde R^1 y R^2 juntos significan un grupo metileno son de destacar aquellos donde éste está β -orientado.

20 A los compuestos preferentes pertenecen también las sales de metal alcalino, especialmente las sales potásicas de los compuestos de fórmula IA, donde R^1 y R^2 juntos significan un enlace C-C o especialmente un grupo metileno,

25 Los compuestos de la presente invención se caracterizan por favorables propiedades biológicas y representan por lo tanto valiosas sustancias activas farmacéuticas. Muestran, en especial, un fuerte efecto antagónico a la aldosterona debido a que reducen la excesiva retención de sodio y excreción de potasio provocada por la aldosterona. Por esta
30 razón se emplean en la terapia como diuréticos ahorradores de

potasio.

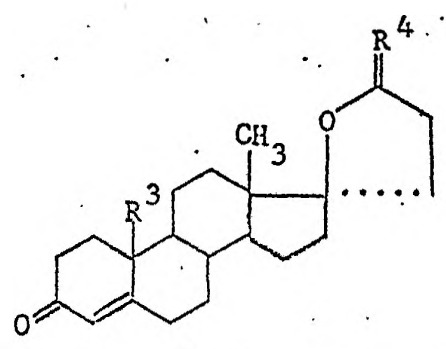
Los derivados de espiroxano con efecto antagonizador de la aldosterona ya son conocidos, véase por ejemplo, Fieser y Fieser: Steroids; pág. 708 (Rheinhold Publ. Corp. New York, 1959) y la patente británica nº 1 041 534; también se conocen de analoga eficacia los ácidos 17 β -hidroxi-21-carboxílicos y sus sales, véase por ejemplo, patente US 3 849 404. Los compuestos de esta clase empleados hasta ahora en la terapia tienen sin embargo una considerable desventaja debido a que ejercen una cierta actividad sexual-específica, lo que repercute moleestamente antes o después en la terapia de larga duración usual. Son especialmente indeseadas las perturbaciones que se deben a la eficacia antiandrógena de los conocidos preparados de antialdosterona

Sé ha descubierto ahora que los compuestos esteroideos 19-oxigenados arriba caracterizados presentan sorprendentemente estos indeseados efectos secundarios en una medida considerablemente más reducida si bien mantienen el favorable efecto antialdosterona. Así, por ejemplo, en la 19-hidroxi-7 α -acetiltio-20-espirox-4-eno se encuentra la dosis eficaz contra la aldosterona en unos 3 mg/kg por vía peroral (Ensayo según Kawaga con ratas masculinas adrenalectomizadas), mientras un efecto anti-andrógeno demostrable solo se presenta en dosis superiores a 60 mg/kg por vía peroral (ratas castradas, tratadas con testosteron-propionato).

Los compuestos de la presente invención de la fórmula I al principio caracterizada, así como los correspondientes ácidos 17-hidroxi-17 α -pregnan-21-carboxílicos y sus sales, así como derivados de 1,2-dehidro de todos estos compuestos, se pueden obtener en forma en sí conocida.

Así se obtienen los compuestos donde R^1 y R^2 juntos representan un enlace C-C, así como sus derivados de 1,2-dehído, según un método general, deshidrando un correspondiente producto de partida 6,7-saturado de fórmula II

5



(II)

donde R^3 y R^4 tienen el significado arriba indicado, o bien un correspondiente ácido 17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21-carboxílico 19-oxigenado, o bien un derivado 1,2-dehído de estos compuestos, o un 3-enoléter de los compuestos 1,2-saturados, en la posición 6,7 y, en caso dado, simultáneamente también en la posición 1,2, disociándose el grupo 3-éter en caso dado existente. La 6,7-deshidración se efectúa según métodos en si conocidos, por ejemplo, por tratamiento con una quinona de efecto deshidrante, por ejemplo, cloranilo ó, especialmente, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

10

15

Al emplear el primero se trabaja preferentemente bajo el calor de ebullición en disolventes orgánicos, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno o xileno, alcoholes alifáticos inferiores, tales como etanol, propanol ó alcohol terciario, cetonas alifáticas inferiores, tal como acetona o 2-butanona, ésteres alifáticos, tal como acetato de etilo, ó ésteres cíclicos, tal como dioxano o tetrahidrofurano. Al emplear la diclorodicianobenzoquinona se trabaja preferentemente en presencia de ácido clorhídrico en o por debajo de la

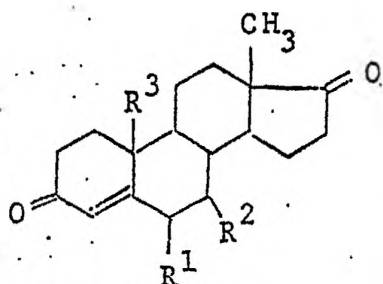
20

temperatura ambiente en un disolvente orgánico miscible con agua, por ejemplo, uno de los arriba mencionados.

En forma análoga se puede hacer reaccionar también un β -enoléter correspondiente, preferentemente un alquilo inferior-, tal como metil- ó etil-enoléter, pero también por actuación de dióxido de manganeso, preferentemente en un hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo o diclorometano, deshidrar al correspondiente producto final deseado disociándose el resto formados del éter. El β -éter empleado se puede obtener según métodos en general conocidos, preferentemente por tratamiento de una β -cetona 4,5-insaturada correspondiente con un ortoéster de ácido fórmico correspondiente, tal como metilortoformiato o etilortoformiato, bajo catálisis ácida.

La 1,2- y 6,7-deshidración a realizar en caso dado simultáneamente de los compuestos 4-en- β -on 1,2-saturados o de sus β -enoléteres se efectúa también en forma en si conocida por tratamiento con una quinona de efecto deshidrante, ante todo 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona. Preferentemente se deja actuar el reactante mencionado en último lugar a temperatura de ebullición durante varias horas, por ejemplo, 6 - 24 horas; como disolvente se pueden emplear los mismos disolventes orgánicos que mas arriba se han mencionado para la deshidración del cloranilo.

Los compuestos de fórmula I, donde R^1 y R^2 juntos representan un enlace doble o un grupo metileno, R^3 tiene los significados arriba indicados y R^4 significa un grupo oxo, así como los derivados de 1,2-dehído, se pueden obtener también en forma en si conocida por sintetización del anillo lactona a partir de los correspondientes compuestos 17-oxo de fórmula



(III)

donde R¹ hasta R³ tienen los significados acabados de indicar, o bien sus derivados de 1,2-dehidro.

El producto de partida de fórmula III se hace reaccionar después la protección convencional del grupo 3-oxo (por ejemplo, como cetal o tiocetal) y en caso dado también de un grupo oxo en posición 19, con metitido de dimetilsulfonio, por ejemplo, según el procedimiento descrito en la patente US 3 320 242, el 17 β ,20-epoxi-17 α -metil-esteroide obtenido se condensa con el α -carbanión de una N,N-dialquilo inferior-acetamida (o bien una N,N-dialquilo inferior-acetamida, etalizada en el metilo por un metal alcalino, tal como sodio o litio) en forma en si conocida, véase por ejemplo, J. Org. Chem. 37, 1907 + 1918 (1972) y Chem. Ber. 105, 1621 - 1633 (1972), y una N,N-dialquilo inferior- especialmente una N,N-dimetil-17 β -hidroxi-esteroide-21-carboxamida se transforma por tratamiento con un intercambiador de cationes ácido, por ejemplo, según el procedimiento descrito en la publicación alemana DOS 2424572, y bajo liberación simultánea o a continuación de los grupos oxo protegidos, en la lactona deseada.

Los compuestos 6,7-dehidro de fórmula I, donde R¹ y R² juntos pueden representar un enlace C-C se pueden transformar si se desea, mediante adición de un ácido alcano inferior-tio en los correspondientes productos finales donde R¹ significa un átomo de hidrógeno y R² es un grupo alcano inferior α -orientado. La adición se efectúa en forma en

si conocida; preferentemente se calienta el correspondiente compuesto 6,7-dehidro en ácido tiocarboxílico en exceso, en caso dado bajo irradiación con luz ultravioleta. Generalmente transcurre la reacción con suficiente velocidad a temperaturas ya poco por encima de 50°; por lo tanto es ventajoso, en el caso de ácidos tiocarboxílicos de bajo punto de ebullición, por ejemplo especialmente el ácido tioacético, hacer reaccionar a la temperatura de ebullición; con ácidos tiocarboxílicos de punto de ebullición más alto se mantendrá la temperatura de reacción por el contrario en unos 90 - 100°C; los tiempos de reacción necesarios se pueden extender hasta varias horas, garantizando sin embargo una suficiente reacción bajo condiciones benignas. En un procedimiento típico cristaliza el producto formado directamente después de enfriar, en caso dado después evaporar previamente el agente de reacción en exceso; en caso deseado se puede aislar o bien purificar el producto también en la forma usual, por ejemplo, por cromatografía. Mediante esta adición se forma principalmente un solo isómero que debido a la analogía con otros compuestos similares se le supone la estructura arriba indicada (R^1 es hidrógeno, R^2 es un grupo alcanoilto inferior en posición α) según los actuales conocimientos. La documentación material de la descripción que se refiere a los productos de esta clase deberá mantenerse en vigor en caso de que ulteriormente se adjudicase una estructura distinta.

Los compuestos 6,7-dehidro de fórmula I, donde R^1 y R^2 juntos representan un enlace C-C, así como los correspondientes ácidos 17 β -hidroxi-21-carboxílicos en forma de sus sales se pueden transformar, si se desea, por adición de un grupo metileno a los correspondientes productos finales

donde R^1 y R^2 juntos significan el grupo 6 α ,7- ó especialmente 6 β ,7-metileno. La adición se efectúa según métodos conocidos; como una variante preferente se ha de mencionar sin embargo aquella donde un compuesto 6,7-dehído correspondiente arriba mencionado se hace reaccionar con metilido de dimetiloxosulfonio. Esta variante tiene también la ventaja esencial de que los compuestos con grupo 19-hidroxilo libre muestra una estereoespecificidad muy alta y suministra principalmente compuestos 6,7-metileno con la configuración β preferente del grupo metileno. La reacción se efectúa, por ejemplo, convenientemente reuniendo bajo un gas inerte, tal como en una atmósfera de nitrógeno, y bajo exclusión de humedad, una dispersión de aceite mineral de hidruro de sodio con ioduro de trimetilsulfoxonium y agregando sulfóxido dimetílico, desarrollándose así la formación de metilido de dimetiloxosulfonio. A este reactivo preparado in situ se le agrega el producto de partida esteroide 6,7-insaturado en una proporción molar (reactivo:esteroide) de aproximadamente 1:1 hasta 5:1. La reacción se deja desarrollar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se trata con agua, después de lo cual el esteroide se aísla según métodos usuales. En tales productos finales, que contienen grupos alcali-sensibles, tales como grupos lactona o éster se efectuará la descomposición de la mezcla de reacción convenientemente de manera que el pH en lo posible se mantenga en la zona neutra o debilmente ácida.

Si se desea, los compuestos obtenidos se pueden transformar dentro del marco de los productos finales arriba caracterizados entre si.

Así se pueden deshidrar los compuestos 1,2-saturados a los correspondientes derivados 1,2-dehído en forma

conocida. Se pueden emplear para ello procedimientos de deshidratación biológicos, por ejemplo, mediante los microorganismos *Corynebacterium simplex* o *Septomyxa affinis* o sus sistemas de enzimas, o con dióxido selénico en un disolvente orgánico, por ejemplo, alcohol terc.butílico. Preferentemente se hace reaccionar, sin embargo, con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, por ejemplo, como arriba descrito para la 1,2- y 6,7-deshidratación simultánea.

Los compuestos donde R^1 y R^2 juntos representan un enlace C-C ó un grupo metileno y R^4 es un grupo oxo, se pueden transformar en forma en si conocida en los correspondientes ácidos 17 α -hidroxi-21-carboxílicos o bien sales del mismo, hidrolizándolos con una base alcalina o alcalino-térrea después de lo cual, si se desea el ácido libre, éste se libera por acidificación.

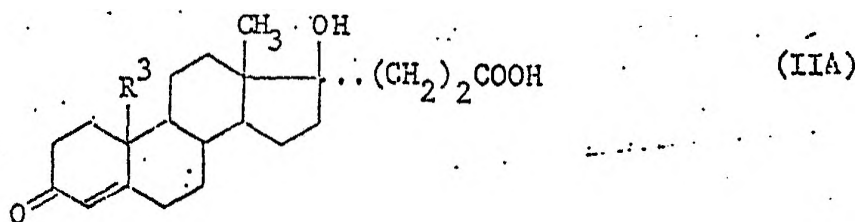
Como bases alcalinas o alcalino-térreas se emplean, por ejemplo, los hidróxidos correspondientes, tal como hidróxido sódico o especialmente potásico, carbonatos, tal como carbonato sódico o potásico, o hidrogenocarbonatos, tal como hidrogenocarbonato sódico y potásico; como medio de reacción se emplean convenientemente mezclas de agua con uno o varios disolventes orgánicos, preferentemente con aquellos que son miscibles con agua, por ejemplo, con alcanoles inferiores, tal como metanol, etanol ó alcohol isopropílico, con éteres cíclicos, tal como tetrahidrofurano o dioxano, con alquilo inferior-amidas de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, entre estos especialmente con N,N-dimetilformamida. Preferentemente no se emplea mas de una cantidad equivalente de base y se evitan condiciones de reacción energicas que pudieran perjudicar la función oxígeno en la posición 19. Cuando

está presente un enlace éster en la posición 19, sea en un grupo 19-hidroxilo acilado o en un grupo 19-carboxilo esterificado, se disociará éste usualmente bajo las condiciones arriba descritas simultaneamente con el enlace lactona en forma hidrolítica.

Las sales de metal alcalino o metal alcalino-terreo así obtenidas se pueden transformar en los correspondientes ácidos 17 β -hidroxi-21-carboxílicos libres acidificando una solución o bien suspensión de una sal en agua o en disolvente orgánico conteniendo agua.

Los ácidos 17 β -hidroxi-21-carboxílicos libres se pueden transformar también, si se desea, en sales mediante tratamiento con una base correspondiente; de esta manera se preparan ventajosamente las sales amónicas y las sales de bases orgánicas, por ejemplo, de las mencionadas anteriormente.

Los productos de partida de fórmula II arriba caracterizados, así como los correspondientes ácidos 17 β -hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21-carboxílicos 19-oxigenados de fórmula



donde R³ tiene el significado arriba mencionado, y las sales del mismo, así como los correspondientes 1,2-dehidro de todos estos compuestos son nuevos y poseen valiosas propiedades farmacológicas de igual clase como indicadas para los productos finales de fórmula I ó bien Ia y se pueden emplear en igual forma como éstas en la terapia. También estos pertenecen al

objeto de la invención, así como también los procedimientos descritos a continuación para la obtención de los mismos.

Los compuestos de fórmula II o bien IIA se obtienen retirando en un correspondiente derivado con grupo 3-oxo protegido el grupo protector bajo liberación del grupo oxo. Como derivados con grupo 3-oxo protegido entran en consideración los 3-enoléteres, 3-cetales y especialmente 3-tiocetales. Como 3-enoléteres tienen preferencia los alquilo inferior-enoléteres (es decir, los compuestos con la agrupación 3-alcoxi inferior-3,5-diano) y especialmente los etil- y metil-enoléteres. Como 3-cetales tienen preferencia aquellos que se derivan de alcoholes inferiores, tal como metanol o etanol, y especialmente de α - ó β -glicoles, tales como 1,2- ó 1,3-propandiol, 1,2- ó 2,3-butandiol y, ante todo, etilenglicol. Como 3-tiocetales entran especialmente en consideración aquellos que se derivan de análogos de azufre de los glicoles ya mencionados; tienen especial preferencia los derivados 3,3-etilenditio.

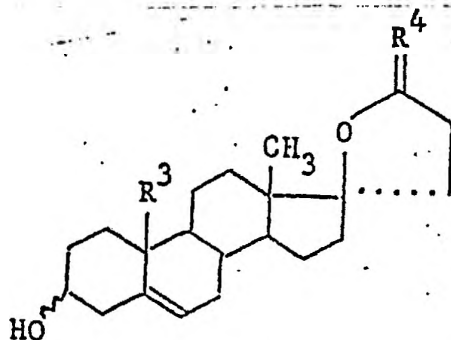
La disociación de estos grupos protectores se efectúa en forma en sí conocida por hidrólisis, preferentemente bajo las condiciones generales de la catálisis ácida. En los tiocetales se trabaja sin embargo preferentemente bajo adición de un compuesto ligador de azufre, por ejemplo, de una sal metálica, especialmente sales de metal pesado, tal como carbonato de cadmio y/o cloruro de mercurio(II). Como el agente mencionado en último lugar reacciona también en presencia de agua fuertemente ácido, al emplearle no se precisa de ningún ácido adicional como catalizador.

Los compuestos de fórmula II o bien IIA se pueden obtener también, por ejemplo, transformando en los esteroides

des 19-insustituídos de la serie 20-espiroxano el grupo metilo en la posición 10β en un resto oxigenado, tal como un grupo hidroximetilo, formilo o carboxilo, en forma en si conocida. De entre los numerosos métodos que conducen a este resultado es de mencionar el procedimiento de varias etapas descrito por ejemplo en las patentes británicas 994 746, 994 747 y 994 749. En la primera etapa de este procedimiento se hace reaccionar un 6β -hidroxiesteroide con grupo 10β -metilo insustituído con un tetraacilato de plomo, tal como especialmente tetraacetato de plomo, en presencia de iodo bajo formación de un $6\beta,19$ -epoxi-esteroide y en caso deseado se oxida a continuación con un agente de oxidación fuerte adecuado, por ejemplo, un derivado del cromo hexavalente, tal como especialmente trióxido de cromo en ácido acético, a la lactona de un ácido 6β -hidroxi-19 y, a continuación, si se desea se reduce al hemiacetal cíclico de un 6β -hidroxi-19-aldehído con un hidruro de dialquilo inferior-aluminio, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio. En una ulterior etapa del procedimiento se disocia el puente $6\beta,19$ -oxígeno. Esto se puede realizar hidrolíticamente en el caso de los mencionados hemiacetales y lactonas; sin embargo es ventajoso ligar la disociación del puente oxígeno con una eliminación reductiva del átomo de oxígeno en la posición 6β . Para ello es especialmente adecuada la reacción de un $6\beta,19$ -epoxiesteroide adecuado con zinc; cuando el producto de partida contiene un grupo 3-oxo además de un enlace doble 4,5, entonces se sustituye el átomo de oxígeno en la posición 6 por hidrógeno y se obtiene directamente el compuesto de fórmula III ó bien IIA; cuando el producto de partida a reducir contiene en la posición 5α un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro o de bromo,

entonces se forma un enlace doble 5,6. Cuando un producto intermedio así obtenido posee un grupo oxo en la posición 3, entonces se isomeriza bajo la catálisis ácida o básica usual al deseado compuesto 3-oxo 4,5-insaturado deseado de fórmula II ó bien IIA.

Alternativamente, un compuesto de fórmula II se puede obtener también deshidrando en un compuesto 3-hidroxi 5,6-insaturado de fórmula



10 donde R³ y R⁴ tienen los significados arriba indicados, y que se obtienen según el procedimiento general arriba indicado, el grupo 3-hidroxi, que está α - ó especialmente β -orientado y en caso dado puede estar esterificado por un ácido carboxílico fácilmente dissociable, al grupo oxo y simultáneamente a continuación isomerizar el enlace doble 5,6 en la posición 4,5. Los grupos funcionales que llevan oxígeno en el resto R³ se protegen si es necesario, pasajeramente con grupos protectores convencionales adecuados. Según un procedimiento de dos etapas preferente se deshidra primeramente el grupo 3-hidroxi en forma en si conocida, por ejemplo, con un compuesto del cromo hexavalente, tal como especialmente con trióxido de cromo en ácido sulfúrico acuoso (reactivo de Jones) y después se isomeriza independientemente en enlace doble 5,6, por ejemplo, mediante la catálisis ácida o básica

arriba mencionada en la posición 4,5. Otra alternative preferente para la oxidación del grupo hidroxilo es la oxidación según Oppenauer, es decir, la oxidación con una cetona, tal como acetona o ciclohexanona, bajo la influencia catalítica de un alcoxido inferior de aluminio, tal como isopropilato de aluminio. Es especialmente ventajosa debido a que aquí el enlace doble 5,6 se traslada espontáneamente a la posición 4,5. La oxidación según Oppenauer se logra además también en los grupos hidroxilo esterificados que se derivan de ácidos fácilmente dissociables, por ejemplo, del ácido fórmico, lo que es importante para una transformación selectiva, por ejemplo, en el caso de derivados de $3\beta,19$ -dihidro, donde el grupo 19-hidroxilo está protegido por esterificación.

Alternativamente se puede proceder también en forma conocida agregando bromo al enlace doble 5,6, oxidando el grupo 3-hidroxilo al grupo 3-oxo, por ejemplo, como más arriba indicado, y desbromizando el producto, por ejemplo, con zinc o una sal de cromo(II).

Si se desea un derivado 1,2-dehidro de los compuestos de fórmula II ó bien IIA, entonces se deshidra en forma en si conocida un compuesto 1,2-saturado obtenido, por ejemplo, mediante los métodos que se indicaron más arriba para la ulterior 1,2-deshidratación de los compuestos de fórmula I.

Bajo la protección convencional de los grupos funcionales que contienen oxígeno se entiende en toda la descripción la transformación de un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo en una forma esterificada y de un grupo oxo en un enoléter, tal como alceno inferior-enoléter, ó acetal o bien cetal, o un tioacetal o bien tiocetal, efectuándose tanto la introducción como la disociación de los grupos protectores en

forma en si conocida.

El resto R^3 oxigenado en la posición 10β se puede transformar si se desea, en los compuestos de fórmula I, pero especialmente en los productos de partida de fórmulas II, III y IV en otro resto dentro del marco de la definición del símbolo R^3 ; es especial se puede esterificar o eterar un grupo hidroxilo ó liberar in grupo hidroxilo esterificado, deshidrar un grupo hidroxilo primario o secundario a un grupo oxo de caracter aldehídico o bien cetónico, oxidar el resto hidroximetilo o formilo al resto carboxilo, esterificar el resto carboxilo, liberar un resto carboxilo esterificado, así como formar el resto de alquilo inferior-carbinol secundarios o dialquilo inferior-carbinol terciario por adición de uno o bien de dos restos alquilo inferior a un formilo, alcanilo inferior o bien resto carboxilo esterificado. Todas estas transformaciones se efectúan en forma conocida y se pueden realizar también en combinaciones convenientes y, en caso dado, bajo protección pasajera convencional de otros grupos funcionales existentes, tal como especialmente del grupo β -oxo.

Como medidas convenientes para la protección de los grupos β -oxo entran especialmente en consideración la cetalización y formación de enoléters. Las reacciones se efectúan en forma en si conocida, especialmente bajo las condiciones de la catalisis ácida y, en caso dado, bajo empleo de agentes aceptores de agua, o bien de destilación azeotrópica. Para la cetalización se emplean, por ejemplo, alcanoles inferiores, tales como metanol o etanol y, en especial, α - y β -glicoles, tales como 1,2- o 1,3-propandiol y 1,2- ó 1,3-butandiol y, ante todo, etilenglicol o derivados reactivos de estos alcoholes, tales como acetales o cetales, especialmente aquellos

donde el componente carbonilo es fácilmente volátil, tal como por ejemplo, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano. En forma análoga, pero partiendo de análogos de azufre de los alcoholes arriba mencionados, ante todo de 1,2-etanditiol ó de un derivado reactivo del mismo se obtienen tiocetales análogos.

Para la formación de los enoléteres se emplea como reactivo preferentemente un ortoéster de un alcohol inferior, especialmente del metanol o etanol, con un ácido carbónico alifático inferior, especialmente del ácido fórmico; reactivos especialmente preferentes son metilortoformiato y ante todo etilortoformiato. La formación de cetal y enoléter va acompañada en la mayoría de los casos de un desplazamiento del enlace doble 4,5 a la posición 5,6, por el contrario en los tiocetales esto no es el caso. La disociación del grupo protector que sigue mas tarde se puede realizar sin embargo siempre de manera que el enlace doble migre de nuevo a su posición original y resulte la agrupación Δ^4 -3-oxo.

La esterificación ó eteración de grupos hidroxilo en caso deseado a realizar se efectua asimismo en forma en si conocida. Para la esterificación se trata por ejemplo el compuesto a esterificar con ácido en exceso, tal como con ácido fórmico o con un derivado reactivo del mismo, por ejemplo, con un derivado de los ácidos arriba indicado, especialmente con un anhídrido ó haluro de ácido, tal como cloruro de ácido, ventajosamente en presencia de una base terciaria, tal como piridina, quinolina o N-etil-piperidina. Para la eterización se tratan, por ejemplo, los compuestos a eterar con derivados reactivos de alcoholes, por ejemplo, con ésteres con ácidos fuertes, tales como haluros, sulfatos o ésteres de ácido sulfónico, entiendo en consideración como componente alco-

hólico especialmente un alcanol inferior, tal como especialmente metanol y etanol. Preferentemente se realiza la reacción en presencia de medios básicos, por ejemplo, óxidos, hidróxidos o carbonatos de metal, tal como óxido de plata, hidróxido 5 sódico, carbonato sódico, hidróxido potásico o carbonato potásico.

La liberación ulterior de los grupos funcionales que contienen oxígeno, protegidos, se efectúa en forma en sí conocida por hidrólisis. Los grupos acetal, cetal y enol- 10 éter se hidrolizan preferentemente bajo las condiciones generales de la catálisis ácida. De esta manera se hidrolizan también los tioacetales y tiocetales, preferentemente como más arriba indicado.

Los grupos hidroxilo esterificados, bien sea en 15 un grupo hidroxilo acilado o en un grupo carboxilo esterificado, se pueden hidrolizar también bajo condiciones ácidas; preferentemente se hidrolizan sin embargo bajo catálisis básica. Como catalizadores básicos se emplean preferentemente hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos de los metales alcalinos 20 o alcalino-térreos, especialmente del sodio o potasio. Como se procede bajo condiciones análogas a como más arriba descrito para la abertura hidrolítica del anillo lactona se efectúan las dos reacciones en la mayoría de los casos simultáneamente.

La esterificación a realizar en caso dado del 25 grupo carboxilo se efectúa asimismo en forma conocida. Por ejemplo, el ácido carboxílico a esterificar se trata con alcohol en exceso, especialmente uno de los arriba mencionados en presencia de un agente aceptor de agua, especialmente de una carbodiimida simétricamente sustituida, tal como N,N-di- 30 ciclohexilcarbodiimida, o también de un catalizador ácido, por

ejemplo, de un ácido inorgánico fuerte, o primeramente se transforma en ácido libre en un derivado reactivo, tal como el cloruro o anhídrido, y este se hace reaccionar con el alcohol deseado. Los ésteres reivindicados, ante todo el éster de metilo, se puede obtener también ventajosamente haciendo reaccionar el ácido carboxílico libre a esterificar con el correspondiente diazoalcano inferior, ante todo diazometano.

Donde en la presente descripción se mencione la catalisis ácida sin ulteriores indicaciones específicas se entiende bajo esto el tratamiento en presencia de un ácido inorgánico, por ejemplo, del ácido sulfúrico, ácido perclórico o de un hidrácido halogenado, tal como del ácido clorhídrico, bromhídrico o iodhídrico, o, especialmente, de un ácido orgánico, por ejemplo, de un ácido sulfónico, tal como especialmente el ácido p-toluenosulfónico, ó de un ácido carboxílico mas fuerte, tal como el ácido oxálico o ácido fórmico.

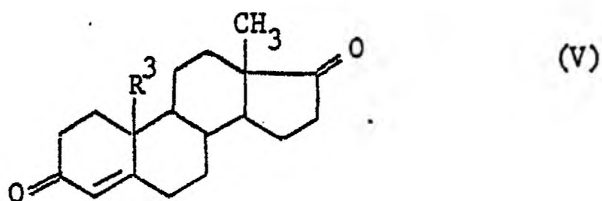
Un grupo hidroxilo libre se puede oxidar también en forma conocida a un grupo oxo. Como agentes de oxidación preferentes se cuentan aquí los compuestos del cromo hexavalente, tales como trióxido de cromo, ácido crómico y sus sales de metal alcalino, empleándose como medio de reacción ventajosamente los ácidos de alcano inferior-carboxilo, tales como el ácido acético o propiónico, ó piridina o acetona, en caso dado bajo diluición con un alcano inferior halogenado, tal como diclorometano o cloroformo y manteniendo la temperatura de reacción preferentemente por debajo de la temperatura ambiente. El resto hidroximetilo conteniendo un grupo hidrilo primario, o el resto formilo, se pueden oxidar ulteriores con los compuestos de cromo mencionados al resto carboxilo empleándose convenientemente tiempos de reacción mas largos,

temperaturas en o ligeramente por encima de temperatura ambiente (no por encima de unos 50°C) y/o ácido sulfúrico acuoso como disolvente para el agente de oxidación. En igual forma se puede oxidar también el resto formilo en un correspondiente 17 β -hidroxi-21-formilesteroide al grupo carboxilo de un compuesto de fórmula IIA.

Un resto formilo, alcenoilo inferior, tal como especialmente acetilo y carboxilo esterificado en la posición 10 β , tal como especialmente el resto metoxycarbonilo o etoxycarbonilo se puede alquilar si se desea. Aquí se transforma el resto formilo en el resto de un alquilo inferior-carbinol con grupo hidroxilo secundario; de un resto alcenoilo inferior se forma de esta manera el resto de dialquilo inferior-carbinol con grupo hidroxilo terciario cuyos restos alquilo inferior pueden ser iguales o diferentes, un resto carboxilo esterificado da el resto de un dialquilo inferior-carbinol terciario cuyos dos restos de alquilo inferior son iguales. La alquilación se efectúa en forma en si conocida con compuestos organometálicos como agente de alquilación. Como compuesto organometálico tiene preferencia un compuesto de Grignard, por ejemplo, un haluro de alquilo inferior-magnesio, tal como bromuro o ioduro de metil-magnesio, o alquilo inferior-litio, tal como metillitio; como medio de reacción se emplean los disolventes usuales para la reacción de Grignard, por ejemplo, éteres, tal como dietiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano ó dioxano, o hidrocarburos, tales como benceno y sus homólogos, o las mezclas de los mismos. El grupo oxo en la posición 3 se ha de proteger en estas reacciones en cada caso pasajeramente, preferentemente en forma de un tiocetal.

Los compuestos de fórmula II ó bien IIA, y en es

pecial los correspondientes derivados con grupo 3-oxo protegido, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos 17-oxo de fórmula



5 donde R^3 tiene el significado arriba indicado, según procedimientos conocidos en general por una sintetización escalonada del anillo espiro.

10 Para ello se puede emplear, por ejemplo, el método general de varias etapas para la sintetización del anillo lactona que se discutió detalladamente más arriba en los compuestos de fórmula III.

15 También se puede, bajo una protección pasajera de los grupos oxo en la posición 3 y en caso dado también en la posición 19 del compuesto de partida de fórmula V hacer reaccionar con un compuesto organometálico adecuado y después sintetizar la deseada agrupación R^4 en el anillo espiro. En una variante de estas, que conduce preferentemente al anillo espirolactona (anillo 20-espiroxan-21-ona) o bien al correspondiente ácido 17 β -hidroxi-21-carboxílico, se hace reaccionar
 20 en la primera etapa el compuesto 17-oxo adecuado con un compuesto etinil-organometálico, especialmente compuesto etinil-metal alcalino, por ejemplo, acetilido sódico o potásico, o especialmente acetilido de litio. En este último de los casos es especialmente ventajoso emplear el acetilido de litio en
 25 forma de su complejo con etilendiamina. El resto etinilo introducido se puede carboxilar entonces en la segunda etapa

intercambiando en él el átomo de hidrógeno en posición final por tratamiento con un compuesto de Grignard y ulterior reacción del haluro de ω -magnesio formado con dióxido de carbono por un grupo carboxilo. Los demás grupos oxo se deben proteger también en esta reacción en la forma arriba indicada. El enlace triple se satura entonces en la tercera etapa en forma, en si conocida, por ejemplo, por hidración catalítica. Aquí se trabaja con gas hidrógeno a presión normal o mas elevada bajo las condiciones de la catálisis heterogénea u homogénea. Como catalizadores para la primera son especialmente adecuados los metales finamente repartidos, por ejemplo, metales Raney, tales como níquel Raney, o metales nobles, tales como paladio, platino o rodio, que en caso dado están repartidos sobre un soporte, tal como carbonato de calcio o sulfato de bario. Para la catálisis homogénea se emplean especialmente compuestos de rodio complejos, por ejemplo, cloruro de tris-(trifenilfosfin)-rodio(I). Un ácido 17 β -hidroxi-21-carboxílico así obtenido representa uno de los productos deseados, es decir, un compuesto de fórmula IIA. Se puede transformar entonces en forma conocida en una lactona correspondiente de fórmula II, donde R^4 significa un grupo oxo. La lactonación se efectua bajo catálisis ácida y/o preferentemente empleando agentes aceptores de agua, tal como anhídrido acético, sulfato de cobre anhidro, tamices moleculares o por destilación azeotrópica.

Según otras variantes se pueden obtener en forma análoga, partiendo de los compuestos 17-oxo de fórmula V los compuestos 20-espiroxano de fórmula II, donde R^4 significa dos átomos de hidrógeno. Según un procedimiento general preferente vease por ejemplo, la solicitud de patente Suiza nº 5375/75,

se trata un compuesto 17-oxo correspondiente de fórmula V, donde todos los demás grupos oxo están presentes en forma protegida, con un compuesto organometálico de fórmula $R_0-(CH_2)_3-M$, donde M significa una agrupación MgX, donde X es un átomo de halógeno, ó un átomo de metal alcanilo, especialmente un átomo de litio, y R_0 significa un grupo dialquilo inferior-amino, preferentemente en grupo dimetilamino. Un compuesto 17 β -hidroxi-17 α -(γ -dialquilo inferior-minopropilo) así formado se transforma entonces por la adición de un éster de alquilo inferior de un ácido fuerte, por ejemplo de un sulfato de alquilo inferior o haluro de alquilo inferior, tal como especialmente ioduro metílico, ioduro etílico o bromuro etílico, en una correspondiente sal cuaternaria de trialquilo inferior-amonio y de ésta se libera la correspondiente base cuaternaria por tratamiento con una base fuerte, preferentemente un hidróxido de metal, por ejemplo, hidróxido de plata o un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalino terreo, tal como hidróxido potásico, sódico o de bario. La base cuaternaria liberada se calienta entonces en una solución acuosa de un disolvente orgánico miscible con agua, de punto de ebullición mas alto, tal como de un alcohol polivalente, por ejemplo, preferentemente etilenglicol, hasta la disociación térmica del grupo amino, con lo cual resulta el deseado compuesto 20-espiroxano.

En caso deseado se puede introducir a continuación por oxidación, por ejemplo, tal como mas arriba indicado, el grupo 21-oxo en el anillo espiro.

En igual forma se pueden obtener también ventajosamente los productos de partida de fórmula IV partiendo de los correspondientes compuestos 3-hidroxiandrost-5-eno-17-ona

oxigenado en la posición 19.

Los compuestos mencionados en último lugar, así como los compuestos de partida de las fórmulas III y V arriba caracterizadas son conocidos y, siempre que sean nuevos, se pueden obtener según métodos convencionales evidentes, por ejemplo, por la modificación arriba descrita del sustituyente R^3 que contiene oxígeno.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento de arriba en las cuales se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas que faltan, o en las que un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención, es decir, los compuestos de fórmula I o bien IA y II o bien IIA se pueden emplear para la obtención de preparados farmacéuticos, por ejemplo, para el tratamiento de hiperaldosteronismo de distintas formas, que contienen una cantidad eficaz de la sustancia activa sola o en mezcla con excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente utilizables, que sean especialmente adecuados para administración enteral, por ejemplo, oral, y parenteral. Preferentemente se emplean tabletas o capsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manita, sorbita, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido estearico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como fécula de maiz, de tri-

go, de arroz o de maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, agentes de disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, enzimas de los aglutinantes y/ mezclas efervescentes, o agentes de absorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes. Preparados inyectables son preferentemente las soluciones o suspensiones acuosas isotónicas; los supositorios son en primer lugar las emulsiones o sus ensiones grasas. Los preparados farmacológicos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, de humectación y/o de emulsión, facilitadores de la solubilidad, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los presentes preparados farmacéuticos, que si se desea pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas, se preparen en forma en si conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezclado, granulación o grageado y contienen desde aproximadamente un 0,1 % hasta aproximadamente un 75 %, especialmente desde un 1 % hasta un 50 % de sustancia activa. La dosis diaria recomendada para un ser de sangre caliente de 75 kg de peso es de 10 - 600 mg.

En los ejemplos siguientes, que ilustran la invención sin por ello limitarla, las temperaturas se indican en grados centígrados.

25 Ejemplo 1

Una solución de 24,0 g de 19-hidroxi-20-epirox-4-en-3-ona y 19,2 g de cloranilo en 670 de ce metanol, se calienta durante 3 horas bajo reflujo y en vacío se evapora hasta sequedad. El residuo, disuelto en 400 cc de acetato de eti-

lo se somete a una primera limpieza por filtración a través de óxido de aluminio (columna 16 cm de longitud, 5,5 cm de diámetro). El filtrado se evapora y el producto en bruto se sigue purificando por cromatografía en 1 kg de gel de sílice. La 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3-ona obtenida se cristaliza en éter. P.f. 149 - 150°.

La 19-hidroxi-20-espirox-4-en-3-ona empleada como producto de partida se puede obtener como sigue:

A) Una solución de 80 g de acetato de 20-espirox-5-en-3 β -ol en 3200 cc de acetona se mezcla consecutivamente a temperatura ambiente con 58 cc de agua y 9,6 cc de ácido perclórico al 20 %, se enfría a -5° y gota a gota se trata bajo agitación en el transcurso de 6 minutos con 32 cc de hipoclorito de terc.butilo a -5° hasta -4°. La temperatura se mantiene durante otros 50 minutos a -5° y después aún durante 10 minutos a 0° resultando una solución clara. El reactivo en exceso se descompone entonces mediante adición de 32 cc de una solución acuosa al 40 % aproximadamente de hidrogenosulfito sódico (prueba KJ negativa). A la mezcla de reacción se le agrega en una sola porción una solución previamente enfriada a 0° de 8 g de acetato sódico cristalino en 800 cc de agua, para llevar el valor pH de la mezcla a unos 6,8 hasta unos 7,2, y la solución se libera en su mayor parte de la acetona por separación por destilación en vacío a una temperatura del baño de 25°. La mezcla de reacción concentrada se extrae con cloruro metilénico, la solución orgánica se seca con sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El residuo suministra por cromatografía en 6 kg de gel de sílice el 5 α -cloro-20-espiroxan-3 β ,6 β -diol-3-acetato, p.f. 174 - 176°.

B) Una solución de 58 g de 5 α -cloro-20-espiroxan-

3 β ,6 β -diol-3-acetato y 670 mg de α,α' -azo-bis-isobutiro-nitrilo en 940 cc de tetraclorocarbono se mezcla bajo nitrógeno a 60° con 82,6 g de tetracetato de plomo y 5,8 g de iodo y se agita durante 90 minutos bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 1350 cc de cloruro metilénico y se separa por filtración de lo insoluble. El filtrado se agita en cada caso durante 20 minutos con una solución de 44,6 g de sulfato sódico en 900 cc de agua y con 900 cc de una solución al 30 % de tiosulfato sódico. La solución orgánica suministra por evaporación en vacío el 5 α -cloro-6 β ,19-epoxi-20-espiroxan-3 β -ol-acetato en bruto que, sin limpieza, es adecuado para la elaboración en la siguiente etapa.

C) Una solución de 70,9 g de 5 α -cloro-6 β ,19-epoxi-20-espiroxan-3 β -ol-acetato en bruto, obtenido según B, en 43 cc de metanol y 43 cc de cloruro metilénico se mezcla con una solución de 16,9 g de carbonato potásico en 50,7 cc de agua y se agita durante 3 1/2 horas a una temperatura del baño de 34 - 38°. La mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío hasta sequedad y el residuo se recoge en 1200 cc de cloruro metilénico. La solución se lava con varias porciones de solución de cloruro sódico diluido hasta que el pH de la solución de lavado se encuentre entre 7 y 8, después se seca con sulfato sódico y se evapora. Por cristalización del residuo en éter se obtiene el 5 α -cloro-6 β ,19-epoxi-20-espiroxan-3 β -ol, p.f. 175 - 177°.

D) Una solución de 55 g de 5 α -cloro-6 β ,19-epoxi-20-espiroxan-3 β -ol en 275 cc de cloruro metilénico y 275 cc de dioxano se mezcla en el transcurso de 3 minutos bajo agitación y enfriando exteriormente con agua de la red con una so-

lución de ácido crómico que se prepara por mezcla de 43,6 g de dihidrato de dicromato sódico, 31,8 cc de ácido sulfúrico concentrado y 150 cc de agua bajo enfriamiento. La mezcla de reacción se agita a una temperatura del baño de 40° durante 5 4 1/2 horas, se enfría a temperatura ambiente y se extrae tres veces, cada una con 250 cc de éter. Mediante evaporación de los extractos etéricos se obtiene la 5 α -cloro-6 β ,19-epoxi-20-espiroxan-3-ona en bruto. Esta se agita durante 2 horas con 55 g de acetato potásico en 260 cc de metanol a 45°, la 10 mezcla de reacción se evapora en vacío y el residuo se recoge el cloruro metilénico. Mediante evaporación de los extractos en vacío se obtiene la 6 β ,19-epoxi-20-espirox-4-en-3-ona en bruto que por cromatografía en gel de sílice se puede seguir purificando. P.f. = 105 - 107°.

15 E) Una mezcla de 40,7 g de 6 β ,19-epoxi-20-espirox-4-en-3-ona y 44 g de polvo de zinc en 400 cc de alcohol isopropílico, 300 cc de agua y 16 cc de ácido acético glacial se agita durante 10 horas bajo reflujo, se enfría, y se separa por succión. El filtrado se evapora hasta sequedad, el residuo se 20 disuelve en cloruro metilénico y poca agua, el pH se ajusta a 3 mediante ácido clorhídrico y la fase orgánica se separa. Esta se lava entonces con agua y una solución diluida de hidrogenocarbonato sódico, se seca con sulfato sódico y se evapora. La 19-hidroxi-20-espirox-4-en-3-ona en bruto así obtenida se 25 purifica por cristalización en poco metanol y mucho éter. P.f. 180 - 182°.

Ejemplo 2

Una solución de 8,5 g de 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3-ona en 25,5 cc de metanol se mezcla bajo el calor

de ebullición gota a gota en el transcurso de 5 minutos con 5 cc de ácido tioacético y se sigue agitando aún durante otros 30 minutos a temperatura de reflujo. Mediante evaporación de las partes volátiles en vacío queda un residuo que por cromatografía en gel de sílice y cristalización en cloruro metilénico-isopropiléter suministra la 7 α -acetiltio-19-hidroxi-20-espirox-4-en-3-ona del p.f. 181 - 182° (descomposición).

Ejemplo 3

Una solución de 5,0 g de 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3-ona en 450 cc de acetona se mezcla en el transcurso de 15 minutos a 0 hasta 8° gota a gota con 28 cc de una solución 8-n de trióxido de cromo en ácido sulfúrico acuoso (reactivo de Jones) y se agita durante otros 10 minutos adicionales, descomponiéndose entonces el agente de oxidación en exceso por adición, bajo enfriamiento desde el exterior, de 50 cc de metanol durante otros 10 minutos. A la mezcla de reacción se le agregan 1000 cc de acetato de etilo y se separan las sales de cromo separadas en forma sólida. La solución se lava dos veces con una solución acuosa saturada de acetato sódico, dos veces se extrae con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se lava aún dos veces con solución saturada acuosa de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en una mezcla de hexano-acetato de etilo (2:1); se obtiene el 3-oxo-20-espiroxa-4,6-dien-19-al que, después de disolver y precipitar de cloruro metilénico-isopropiléter-hexano funde a 128 - 129°. Los extractos acuosos de hidrogenocarbonato sódico se acidifican con ácido clorhídrico a un pH de 3 y se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca

con sulfato sódico y se concentra por evaporación, con lo que resulta el ácido 3-oxo-20-espiroxa-4,6-dien-19 que, después de disolver y precipitar en acetato de etilo funde a 139 - 141°.

5 Ejemplo 4

Una solución de 1,026 g de 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3-ona en 25 cc de acetona se oxida bajo agitación a 5° con 0,9 cc de solución 8-n de trióxido de cromo en ácido sulfúrico acuoso (reactivo de Jones) durante 10 minutos; el agente de oxidación en exceso se descompone con algunas gotas de alcohol isopropílico, y la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se elabora en igual forma como en el ejemplo 3, con lo que se obtiene el 3-oxo-20-espiroxa-4,6-dien-19-al, p.f. 128 - 129°, prácticamente como 15 único producto.

Ejemplo 5

Una mezcla de 1,04 g de 19-hidroxi-20-espirox-4-en-3-on-acetato y 1,3 g de cloranilo en 25 cc de metanol se calienta bajo reflujo en nitrógeno durante 3 horas y se 20 concentra por evaporación en vacío hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con una solución saturada de ditionita sódica en lejía sódica 1-n y a continuación en una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromato- 25 grafía en gel de sílice; eluyendo con una mezcla de hexano-acetato de etilo (2:1) se obtiene el 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3-on-acetato que después de cristalizar en cloruro metilénico-isopropiléter-hexano funde a 133 - 134°.

El 19-hidroxi-20-espirox-4-en-3-on-acetato necesario como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

Una solución de 500 mg de 19-hidroxi-20-espirox-4-en-3-ona (obtenida según el ejemplo 1) en 2,5 cc de piridina y 2,0 cc de anhídrido de ácido acético se deja reposar durante 90 minutos a temperatura ambiente y a continuación se concentra por evaporación en vacío. El residuo se disuelve en tolueno y nuevamente se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en una mezcla de hexano-acetato de etilo (3 : 1) el 19-hidroxi-20-espirox-4-en-3-on-acetato obtenido funde, después de cristalizar en cloruro metilénico-isopropiléter-hexano, a 129 - 131°.

En forma alternativa el 19-hidroxi-20-espirox-4-en-3-on-acetato se prepara de la manera siguiente:

A) En una solución de 20 g de 3,3-etilenditio-19-hidroxi-androst-4-en-17-ona en 430 cc de tetrahidrofurano se agitan en una atmósfera de argón 3,9 g de pequeños trozos de litio, la mezcla se enfría a 10° y bajo agitación se mezcla gota a gota en el transcurso de 10 minutos con una solución de 27 g de 3-cloropropanol-tetrahidropiraniéter en 40 cc de tetrahidrofurano, manteniéndose la temperatura interior mediante un baño de enfriamiento por debajo de 25°. La agitación se continua aún durante 6 horas a 20 - 25°. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo-agua y se recoge en cloruro metilénico. La solución orgánica se seca con sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice; eluyendo con una mezcla de hexano-acetato de etilo (3:1) se obtiene 3,3-etilenditio-17 α -(γ -tetrahidropiran-2'-iloxipropil)-androst-4-en-17 β ,19-diol en forma amorfa, puri-

ficado.

- 5 B) Una solución de 12,6 g del compuesto mencionado en último lugar en 50 cc de piridina y 25 cc de anhídrido de ácido acético se agita durante 90 minutos a temperatura ambiente y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice; eluyendo con una mezcla de hexano-acetato de etilo (3:1) se obtiene 3,3-etilenditio-17 α -(γ -tetrahidropiran-2'-iloxipropil)-androst-4-en-17 β , 19-diol-19-acetato purificado, en forma amorfa.
- 10 C) Una solución de 1,1 g del compuesto mencionado en último lugar en 90 cc de acetona se mezcla con 1 cc de ácido sulfúrico 1-n y se calienta durante 35 minutos hirviendo, al reflujo, se concentra en vacío a 25° y se diluye con acetato de etilo. La solución se lava neutro con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y con una solución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice; con una mezcla de hexano-acetato de etilo (1:1) y con acetato de etilo se eluye el 3,3-etilenditio-17 α -(γ -hidroxipropil)-androst-4-en-17 β , 19-diol-19-acetato que, después de cristalizar en cloruro metilénico-isopropiléter, funde a 154 - 156°.
- 15
- 20
- 25 D) Una solución de 620 mg del compuesto mencionado en último lugar en 6 cc de piridina se mezcla enfriando exteriormente con hielo con 1,2 cc de metansulfocloruro y bajo exclusión de humedad se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo-agua, se recoge en acetato de etilo y la solución se lava consecutivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, ácido clorhídrico 1-n y una solución saturada de cloruro sódico,
- 30 se seca con sulfato sódico y se evapora. El residuo oleaginoso

se cromatografía en gel de sílice; se eluye con una mezcla de hexano-acetato de etilo (9:1) y se obtiene el 3,3-etilenditio-
espirox-4-en-19-ol-acetato que, después de disolver y precipi-
tar en éter-hexano funde a 156 - 168°.

5 E) Una solución de 200 mg del compuesto mencionado
en último lugar en 20 cc de acetona se mezcla con una solu-
ción de 200 mg de cloruro de mercurio en 1 cc de agua, seguido
de 200 mg de carbonato de cadmio. Después de agitar durante
4 horas a temperatura ambiente se retiran las partes sólidas
10 por filtración, el filtrado se concentra a temperatura ambien-
te y el residuo se recoge en acetato de etilo. La solución se
filtra, se lava dos veces con agua, se seca con sulfato sódico
y se evapora. La cromatografía en gel de sílice y elución
con una mezcla de hexano-acetato de etilo (4:1) da el 19-hi-
droxi-20-espirox-4-en-3-ona que, después de disolver y preci-
15 pitar en isopropiléter-hexano, funde a 128 - 129° y es idéntico
al producto obtenido por el procedimiento de obtención alter-
nativo.

Ejemplo 6

20 Una solución de 3,2 g de 19-hidroxi-20-espiroxa-
4,6-dien-3-on-acetato en 140 cc de metanol se mezcla con una
solución de 4,5 g de hidrogenocarbonato sódico en 55 cc de a-
gua, se agita durante 2 horas bajo atmósfera de argón a tem-
peratura de ebullición y a continuación se concentra en vacío.
25 El residuo se reparte entre acetato de etilo y agua y la fase
orgánica se lava con una solución saturada de cloruro sódico,
se seca con sulfato sódico y se evapora. El residuo, disuelto
en una mezcla de hexano-acetato de etilo (2:1), se filtra a
través de una columna corta de gel de sílice y a continuación

se cristaliza en isopropiléter. La 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3-ona, p.f. 153 - 154^o obtenida es idéntica al producto obtenido según el ejemplo 1.

Ejemplo 7

5 Una mezcla de 360 mg de 19-hidroxi-20-espirox-4-en-3,21-dion-acetato y 540 mg de cloranilo en 9 cc de metanol se calienta en una corriente de nitrógeno bajo reflujo durante 9 horas al calor de ebullición y a continuación se evapora en vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo, se
10 lava dos veces con una solución saturada de ditionito sódico en lejía sódica 1-n y una vez con una solución acuosa al 15.% de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 11 g de gel de sílice; con una mezcla de tolueno-acetato de etilo (88 : 12) se eluye
15 el 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3,21-dion-acetato que después de disolver y precipitar en cloruro metilénico-éter-acetona funde a 190 - 191,5^o.

El 19-hidroxi-20-espirox-4-en-3,21-dion-acetato necesario como producto de partida se puede obtener de la manera
20 siguiente:

A) En una solución de 2 g de 3,3-etilenditio-19-hidroxi-androst-4-en-17-ona en 42 cc de tetrahidrofurano se agitan 390 mg de litio recortado en pequeños trozos. A la mezcla de reacción se le gotean entonces bajo agitación una
25 solución de 2,89 g de β-cloropropionaldehído-etilenacetal en 3,8 cc de tetrahidrofurano, manteniéndose la temperatura interior por debajo de 7^o mediante enfriamiento desde el exterior, y continuando la agitación durante 2 horas a 0^o y durante 16 horas a 20 - 22^o. La mezcla se libera mediante filtración y

lavado ulterior de los sólidos separados por filtración con tolueno y litio sin usar, se vacía sobre hielo, se somete a una destilación de vapor de agua durante 30 minutos y se extrae con cloruro metilénico. Los extractos orgánicos se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 60 g de óxido de aluminio (actividad II). El producto en bruto obtenido se recristaliza en acetona-éter-éter de petróleo; el 17α -(3',3'-etilendioxi-propil)-3,3-etilenditio-androst-4-en-17 β ,19-diol obtenido funde a 163 - 167°.

B) El compuesto ya mencionado se disuelve en piridina y se mezcla con la misma cantidad en peso de anhídrido de ácido acético. Después de reposar durante 2 horas se elabora la mezcla en la forma usual, con lo que se obtiene el 17α -(3',3'-etilendioxi-propil)-3,3-etilenditio-androst-4-en-17 β ,19-diol-19-acetato del p.f. 151,5 - 153°.

C) Una mezcla de 570 mg de 17α -(3',3'-etilendioxi-propil)-3,3-etilenditio.androst-4-en-17 β ,19-diol-19-acetato, 620 mg de cloruro de mercurio y 620 mg de carbonato de cadmio en 50 cc de acetona y 2,5 cc de agua se agita durante 15 horas, se mezcla en cada caso con 114 mg de cloruro de mercurio y carbonato de cadmio y se sigue agitando durante otras 50 horas. Las partes sólidas se eliminan por filtración a través de celita y lavado ulterior con acetona, y el filtrado se evapora en vacío. Una solución del residuo en 50 cc de acetona se mezcla con 0,56 cc de ácido sulfúrico 1-n, se calienta durante 45 minutos bajo reflujo hasta hervir, se enfría a 0° y en el transcurso de 5 minutos se mezcla gota a gota bajo agitación con 4 cc de una solución 8-n de trióxido de cromo en

ácido sulfúrico acuoso (reactivo de Jones). Después de otros 10 minutos a 0° se descompone en agente de oxidación en exceso mediante adición de 5,6 cc de metanol, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con una solución saturada acuosa de acetato sódico, se seca con sulfato de sodio y se evapora en vacío. El residuo se recoge en cloruro de metileno, se filtra a través de 7,6 g de óxido de aluminio (actividad II) y se evapora; el producto en bruto obtenido se purifica por disolución y precipitación en cloruro de metileno-éter con lo que se obtiene el 19-hidroxi-20-espirox-4-en-3,21-dion-acetato, p.f. 190 - 191°.

Alternativamente se puede obtener el 19-hidroxi-20-espirox-4-en-3,21-dion también de la manera siguiente:

A') A 55,5 cc de una solución al 1 % (p/v) de ácido p-toluenosulfónico en ácido acético glacial se agregan bajo agitación 19,41 g de 5 β ,6 β -epoxi-3 β -hidroxi-20-espiroxan-21-on-acetato. Después de 30 minutos se vacía la mezcla sobre agua de hielo, el precipitado se separa por succión, se lava con agua y se disuelve en cloruro metilénico. Después de separar el agua se seca la solución orgánica y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 200 g de gel de sílice y se eluye con una mezcla de tolueno-acetato de etilo (19:1). mediante cristalización en cloruro metilénico-éter se obtiene el 3 β ,5 α ,6 β -trihidroxi-20-espiroxan-21-on-3,5-acetato p.f. 227 - 232°.

B') Una mezcla de 2,47 l de ciclohexano, 617 cc de cloruro metilénico, 140,5 g de tetraacetato de plomo y 65,1 g de carbonato de calcio se calienta bajo agitación durante 15 minutos hasta hervir, se mezcla con 32,55 g de iodo y se deja hervir durante otros cinco minutos. A continuación se

agregan 34,28 g del diacetato arriba obtenido, la mezcla se deja hervir bajo agitación exponiéndola a la luz de una lámpara de 500 Watios durante 30 minutos y en caliente se filtra a través de celita. El residuo de filtración se lava ulteriormente con una mezcla de ciclohexano-cloruro metilénico (4:1). El filtrado se lava con solución de tiosulfato sódico y agua, se seca y se evapora en vacío.

C') El 6 β ,19-epoxi-3 β ,5 α -dihidroxi-20-espiroxan-21-on-diacetato en bruto obtenido se disuelve en 180 cc de metanol. Después de agregar 25 cc de ácido clorhídrico 3,8-n en isopropanol se deja reposar la mezcla de reacción durante 6 horas a temperatura ambiente, se vacía sobre hielo-agua y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se lava con solución de hidrogenocarbonato sódico y agua, se seca y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 1 kg de gel de sílice con una mezcla de tolueno-acetato de etilo (1:1) con lo que se obtiene el 6 β ,19-epoxi-3 β ,5 α -dihidroxi-20-espiroxan-21-on-5-acetato.

D') Una solución de 1,15 g del compuesto: 6 β ,19-epoxi así obtenido en 44,8 cc de acetona y 11,2 cc de cloruro metilénico se mezcla bajo enfriamiento con hielo y agitación con 1,41 cc de ácido crómico 8-n en ácido sulfúrico diluido. La mezcla se mezcla después de 30 minutos con 2,27 g de acetato sódico en 44,8 cc de agua y se extrae con cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos se lavan con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, se seca y se evapora en vacío. El residuo da después de cristalizar en etanol el 6 β ,19-epoxi-5 α -hidroxi-20-espiroxan-3,21-dion-acetato del p.f. 172 - 175°.

E') Una solución de 20 g de 6 β ,19-epoxi-5 α -hidro-

xi-20-espiroxan-3,21-dion-acetato en 400 cc de etanol se agrega a una mezcla de 200 g de polvo de zinc, 20 g de cloruro de zinc y 100 cc de etanol y bajo agitación se deja hervir durante 6 horas bajo reflujo. Después de enfriar se mezcla la mezcla con cloruro metilénico, se separa por succión y el sólido separado por filtración se lava con cloruro metilénico y agua. En el filtrado se separa la fase cloruro metilénica, se lava con ácido clorhídrico diluido, se seca y se evapora en vacío. Mediante cristalización del residuo en cloruro metilénico-acetona-éter bajo adición de carboreafina se obtiene la 19-hidroxi-20-espirox-4-en-3,21-diona, p.f. 199 - 199,5°.

Este producto es idéntico al producto de la saponificación del 19-hidroxi-20-espirox-4-en-3,21-dion-acetato descrito mas arriba bajo C) con solución acuoso-metanólica de hidrogenocarbonato sódico.

Ejemplo 8

Una solución de 107 mg de 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3,21-dion-acetato, en 6,5 cc de metanol, se mezcla con una solución de 211 mg de hidrogenocarbonato sodico en 2,6 cc de agua, se hierve durante 2 horas bajo reflujo hasta hervir, se trata con 0,5 cc de ácido acético glacial y se evapora en vacío. Una solución del residuo en acetato de etilo se lava con una solución acuosa al 15 % de cloruro sódico se seca con sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se recoge en una mezcla de tolueno-acetato de etilo (4:1), la solución se filtra a través de 1 g de gel de sílice y se evapora en vacío. El producto en bruto se disuelve y precipita en acetona-éter con lo que resulta la 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3,21-diona, p.f. 197 - 198°.

Ejemplo 9

Una solución de 680 mg de 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3,21-diona en 12 cc de metanol y 1,02 cc de ácido tioacético se hierve durante dos hora bajo reflujo, se enfría, se mezcla con 5 cc de agua, se deja reposar durante 5 1/2 horas a temperatura ambiente y se diluye aún más con 200 cc de agua. El precipitado se separa por succión, se lava con agua, se seca en el secador de vacío sobre pentóxido de fósforo y se cromatografía en 15 g de gel de sílice. Con una mezcla de tolueno-acetato de etilo (4:1) se eluye la 7 α -acetiltio-19-hidroxi-20-espirox-4-en-3,21-diona, p.f. 235 - 238^o (disolviendo y precipitando en cloruro metilénico-éter-acetona).

Ejemplo 10

Una mezcla de 1,36 g de 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3,21-dion-acetato, 24 cc de metanol y 2,04 cc de ácido tioacético se hierve durante 2 horas bajo reflujo. Después se mezcla la solución de reacción enfriada con 10 cc de agua, se agita durante 7 1/2 horas a temperatura ambiente y se diluye con 400 cc de agua. El precipitado se separa por succión, se lava con agua y se disuelve en cloruro metilénico. La solución orgánica se separa del agua, se seca y se evapora en vacío. Después de cromatografiar en 30 g de gel de sílice con una mezcla de tolueno-acetato de etilo (9:1) se obtiene el 7 α -acetiltio-19-hidroxi-20-espirox-4-en-3,21-dion-acetato p.f. 230 - 234^o (disolviendo y precipitando en cloruro metilénico-éter-acetona).

Ejemplo 11

A) Una solución de 1 g de 19-hidroxi-20-espiroxa-

4,6-dien-3,21-diona y 1,4 g de cloruro trifenilmetílico en 30 cc de piridina se hierve durante 20 horas en corriente de nitrógeno bajo reflujo. Después de enfriar se vacía la mezcla sobre agua de hielo y 30 cc de ácido acético glacial y se extrae varias veces con cloruro metilénico. El residuo se lava con solución diluida de sal común, se seca y las soluciones orgánicas evaporadas en vacío se cromatografían en 30 g de gel de sílice. Con mezclas de tolueno-acetato de etilo (49:1) hasta (19:1) se eluye la 19-tritiloxi-20-espiroxa-4,6-dien-3,21-diona en forma de una espuma amarilla.

B) A una mezcla agitada durante 30 minutos en corriente de nitrógeno de 14,5 cc de sulfóxido dimetílico y 785 mg de una pasta al 55 % de hidruro sódico en aceite se agregan 2,23 g de ioduro de trimetilsulfoxonio. Después de 1 1/2 horas se agrega esta mezcla a una solución del tritiléter arriba obtenido en 22 cc de sulfóxido dimetílico y se enjuaga a continuación con 14 cc de sulfóxido dimetílico. Después de 23 horas se vierte la mezcla en una mezcla de agua de hielo y 6,65 cc de ácido acético glacial y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se lava con solución diluida de sal común, se seca y se evapora en vacío.

C) La 6 β ,7 β -metilen-19-tritiloxi-20-espirox-4-en-3,21-diona en bruto obtenida se calienta durante 30 horas con 100 cc de ácido acético al 80 % a 75^o, se evapora en vacío, se mezcla con tolueno y nuevamente se evapora en vacío. El residuo se deja reposar durante 1 1/2 horas con una mezcla de 30 cc de piridina y 30 cc de anhídrido acético a temperatura ambiente. Después de evaporar en vacío, disolver el residuo en tolueno y volver a evaporar en vacío se cromatografía el producto en 30 g de gel de sílice. Con una mezcla de tolueno-

acetato de etilo (19:1) se eluye el 19-hidroxi-6 β ,7 β -metilén-20-espirox-4-en-3,21-dion-acetato.

D) A una solución de 265 mg de 19-hidroxi-6 β ,7 β -metilén-20-espirox-4-en-3,21-dion-acetato en 13 cc de metanol se agrega una solución de 422 mg de hidrogenocarbonato sódico en 5,16 cc de agua y la mezcla se deja hervir bajo reflujo durante 3 horas bajo nitrógeno. Después de agregar 1 cc de ácido acético glacial se evapora la mezcla en vacío, se mezcla con agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lava con solución diluida de sal común, se seca y se evapora en vacío. El residuo se calienta durante una hora con ácido acético al 80 % a 60°, se evapora en vacío, se disuelve en tolueno y nuevamente se evapora en vacío y en sistema cloroformo-acetona (4:1) se separa preparativamente por cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice (PF 254). Se obtiene la 19-hidroxi-6 β ,7 β -metilén-20-espirox-4-en-3,21-diona, p.f. 207 - 208,5° (disolviendo y precipitando en cloruro metilénico-éter-acetona).

Ejemplo 12

Una mezcla de 500 mg de 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3,21-dion-acetato, 630 mg de 2,3-dicloro-5,6-dicisbenzoquinona y 20 cc de dioxano se hierve durante 18 horas en corriente de nitrógeno bajo reflujo y después de enfriar se vierte sobre 194 cc de solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y hielo. Después de 15 minutos se extrae la mezcla con cloruro metilénico, los extractos se lavan con solución diluida de sal común, se seca y se evapora en vacío. Después de cromatografiar el residuo en gel de sílice se obtiene el 19-hidroxi-20-espiroxa-1,4,6-trien-3,21-dion-acetato, p.f. 227-

229,5° (disolviendo y precipitando en cloruro metilénico-éter-acetona).

Ejemplo 13

5 A una solución de 712 mg de 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3,21-diona en 17 cc de acetona se agregan bajo agitación a 0° 0,6 cc de una solución 8-n de trióxido de cromo en ácido sulfúrico acuoso. 10 minutos mas tarde se reduce el agente de oxidación en exceso con alcohol isopropílico, la mezcla se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. 10 El extracto se lava con solución de hidrogenocarbonato sódico y solución de sal común, se seca y se evapora en vacío. Después de disolver y precipitar el residuo en acetona-éter se obtiene el 3,21-dioxo-20-espiroxa.4,6-dien-19-al del p.f. 173-176,5°.

15 Ejemplo 14

Una solución de 680 mg de 3,21-dioxo-20-espiroxa-4,6-dien-19-al en 12 cc de metanol y 1,02 cc de ácido tioacético se deja hervir durante 2 horas bajo reflujo y después de enfriar y agregar 5 cc de agua se sigue agitando aún durante 20 22 1/2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre agua, el precipitado sólido separado se separa por succión y se seca en el secador de vacío sobre pentóxido de fósforo. El producto en bruto así obtenido se purifica por cromatografía en 25 g de gel de sílice. De la fracción 25 eluida con una mezcla de tolueno-acetato de etilo (94:6) se obtiene el 7α-acetiltio-3,21-dioxo-20-espirox-4-en-19-al que después de disolver y precipitar en cloruro metilénico-éter-acetona funde a 205 - 209,5°C.

Ejemplo 15

A una solución de 620 mg de 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3,21-diona en 19,4 cc de acetona se le agregan bajo agitación y enfriando con hielo 1,94 cc de una solución
5 8-n de ácido crómico en ácido sulfúrico acuoso. Después de $\frac{3}{2}$ horas se mezcla la mezcla de reacción con alcohol isopropílico y a continuación con solución diluida de sal común y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se lava con solución diluida de sal común, se seca y se evapora en vacío a
10 30° . El ácido 3,21-dioxo-20-espiroxa-4,6-dien-19 cristalino obtenido se disuelve en 20 cc de cloruro metilénico y a 0° se mezcla con solución etérica de diazometano. El diazometano en exceso se descompone con ácido acético, la mezcla de reacción se vierte sobre solución de hidrogenocarbonato sódico
15 y se extrae con cloruro metilénico. Las soluciones orgánicas se lavan con solución diluida de sal común, se seca y se evapora en vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice se obtiene el éster de metilo del ácido 3,21-dioxo-20-espiroxa-4,6-dien-19; p.f. por encima de 270° (recristalizado en cloruro de metileno-éter).
20

Ejemplo 16

Una solución de 580 mg de éster de metilo de 3,21-dioxo-20-espiroxa-4,6-dien-19 en 21 cc de metanol y 1,8 cc de ácido tiolacético se hierve durante tres horas al reflujo, se enfría, se mezcla con 8,8 cc de agua y se deja reposar
25 durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de diluir con 400 cc de agua se separa por succión el precipitado formado y se lava con agua. El residuo del filtrado por succión se disuelve en cloruro metilénico, se separa de la capa acuosa

se seca y se evapora en vacío. El residuo se separa preparativamente sobre gel de sílice mediante cromatografía de capa delgada en el sistema tolueno-acetona (7:3). Mediante cristalización en cloruro metilénico-éter-acetona se obtiene el
5 ester de metilo del ácido 7 α -acetiltio-3,21-dioxi-20-espirox-4-en-19 del p.f. 216 - 221°.

Ejemplo 17

Una mezcla de 150 mg de éster de metilo de ácido 3,21-dioxo-20-espiroxa-4,6-dien-19, 20 cc de dioxano y
10 378 mg de 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona se deja hervir durante 23 horas en corriente de nitrógeno bajo reflujo. La mezcla se vacía sobre solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae con cloruro metilénico. El extracto se lava con solución diluida de sal común, se seca y se evapora en
15 vacío. El residuo se aplica a 12 g de gel de sílice y se eluye con una mezcla de tolueno-acetato de etilo (93:7) obteniéndose el éster de metilo del ácido 3,21-dioxo-20-espiroxa-1,4,6-trien-19, p.f. 254 - 256° (disolviendo y precipitando en cloruro metilénico-éter).

Ejemplo 18

Una mezcla de 384 mg de 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3-on-acetato, 6 cc de metanol y 0,6 cc de ácido tioacético se hierven durante 5 horas bajo reflujo. Después se
mezcla la solución de reacción enfriada con 2 cc de agua, se
25 agita durante 16 horas a temperatura ambiente y finalmente se evapora en vacío. Después de cromatografiar en gel de sílice con una mezcla de hexano-acetato de etilo (4:1) se obtiene el 7 α -acetiltio-19-hidroxi-20-espirox-4-en-3-ona, p.f. 67-73° (pre

cipitación en solución metanólica por adición de agua).

Ejemplo 19

Una solución de 340 cc de 3-oxo-20-espiroxa-4,6-
dien-19-al en 6 cc de metanol y 0,6 cc de ácido tioacético
5 se hierve durante una hora al reflujo y después de enfriar
y agregar 2,5 cc de agua se sigue agitando aún durante 4 ho-
ras a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora
a continuación en vacío y se purifica por cromatografía en
gel de sílice. De las fracciones eluidas con una mezcla de
10 hexano-acetato de etilo (4:1) se obtiene el 7 α -acetiltio-
3-oxo-20-espirox-4-en-19-al que después de disolver y precipi-
tar en cloruro metilénico-diisopropiléter funde a 183-185°.

Ejemplo 20

Una solución de 1,4 g de (19R)-19-hidroxi-19-me-
15 til-20-espirox-4-en-3-ona y 4,4 g de cloranilo en 36 cc de
metanol se hierve durante 8 horas al reflujo y se concentra
por evaporación. El residuo se recoge en acetato de etilo, se
lava con una solución de hipofosfito sódico en lejía sódica
1-n hasta que la fase acuosa se quede casi incolora, se lava
20 ulteriormente dos veces con agua y una vez con una solución de
sal común, se seca y se evapora. El (19R)-19-hidroxi-19-metil-
20-espiroxa-4,6-dien-3-on-acetato en bruto se cromatografía
con una mezcla de hexano-acetato de etilo (3:1) sobre gel de
sílice y se cristaliza en cloruro metilénico-diisopropiléter-
25 hexano, p.f. 184 - 185°.

El (19R)-19-hidroxi-19-metil-20-espirox-4-en-3-
on-acetato empleado como producto de partida se puede obtener
como sigue:

- 5 A) A una solución de 12,2 g de 3,3-etilenditio-20-
espirox-4-en-19-ol-acetato y 1 litro de metanol se agrega ba-
jo argón 10 g de hidrogenocarbonato sódico en 100 cc de agua
destilada y a continuación se hierve bajo argón durante 4 ho-
ras al reflujo. Para la elaboración se concentra la mezcla de
reacción en el evaporador rotativo, se vierte sobre agua de
hielo y se recoge en cloruro metilénico. La fase orgánica se
separa, se seca y se evapora. El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice en mezclas de hexano-acetato de
10 etilo (9:1) y (4:1). El 3,3-etilenditio-20-espirox-4-en-19-
ol obtenido cristaliza en acetona-hexano y funde a $128 + 130^{\circ}$
- 15 B) Una solución de 2,0 g de 3,3-etilenditio-20-es-
pirox-4-en-19-ol en 40 cc de sulfóxido dimetílico y 40 cc de
anhidrido acético se agita durante 16 horas a temperatura am-
biente y a continuación se evapora en alto vacío. El residuo
se recoge en acetato de etilo, se lava dos veces con agua, se
seca y se evapora. El producto en bruto se cromatografía sobre
gel de sílice con una mezcla de hexano-acetato de etilo (95:5).
El 3,3-etilenditio-20-espirox-4-en-19-ol se recrystaliza en
20 acetona-hexano; p.f. $145 - 149^{\circ}$.
- 25 C) A una solución de 19,0 g de 3,3-etilenditio-20-
espirox-4-en-19-ol en 360 cc de tetrahidrofurano absoluto se
gotea bajo argón y enfriando con hielo-agua 180 cc de una
solución aproximadamente al 4,4 % de metililitio en éter de ma-
nera que la temperatura interior no sobrepase los 30° . A con-
tinuación se sigue agitando la mezcla de reacción aún durante
15 minutos, se enfría a 10° , cuidadosamente se mezcla con 10
cc de una solución acuosa de cloruro amónico y se extrae con
acetato de etilo. La fase orgánica se lava con ácido clorhí-
30 drico diluido y dos veces con agua, se seca y se evapora. El

producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice con mezclas de hexano-acetato de etilo (9:1) y (4:1). Primeramente se eluye el (19R)-3,3-etilenditio-19-metil-20-espirox-4-en-19-ol amorfo seguido del (19S)-3,3-etilenditio-19-metil-20-espirox-4-en-19-ol que cristaliza en dietiléter-hexano, p.f. 135 - 142°.

D) Una solución de 2,5 g de (19R)-3,3-etilenditio-19-metil-20-espirox-4-en-19-ol en 14 cc de piridina y 7 cc de anhídrido acético se deja reposar durante 24 horas y se concentra en alto vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con solución 1-n de hidrogenocarbonato potásico, se seca, se evapora y en una solución de hexano-acetato de etilo (4:1) se filtra a través de una columna corta de gel de sílice. El (19R)-3,3-etilenditio-19-metil-20-espirox-4-en-19-ol aislado se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

E) A una solución de 2,5 g de (19R)-3,3-etilenditio-19-metil-20-espirox-4-en-19-ol-acetato en 200 cc de acetona se agregan 13 cc de agua, 2,5 g de carbonato de cadmio y 2,5 g de cloruro de mercurio. Esta mezcla se agita durante 20 horas a temperatura ambiente y se filtra a través de celita. El filtrado se concentra por evaporación, se recoge en cloruro etilénico, nuevamente se filtra a través de celita y se evapora. La cetona en bruto se cromatografía con una mezcla de hexano-acetato de etilo (3:1) sobre gel de sílice. El (19R)-19-hidroxi-19-metil-20-espirox-4-en-3-on-acetato obtenido se cristaliza en cloruro metilénico-diisopropiléter; p.f. 162 - 164°.

Ejemplo 21

Una solución de 342 mg de (19R)-19-hidroxi-19-metil-20-espiroxa-4,6-dien-3-on-acetato en 6 cc de metanol se

mezcla con 0,6 cc de ácido tiosacético destilado, se hierve durante 5 horas bajo reflujo, se enfría, se mezcla con tanta agua hasta que la solución se vuelva turbia y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, se recoge en cloruro metilénico, se lava una vez con agua, se seca y se evapora. El residuo se cromatografía con una mezcla de hexano-acetato de etilo (4:1) sobre gel de sílice. Las fracciones unitarias se recogen en metanol-agua y se liofiliza. Se obtiene el (19R)-7 α -acetiltio-19-hidroxi-19-metil-20-espirox-4-en-3-on-acetato amorfo.

Ejemplo 22

Una mezcla de 11,53 g de (19S)-19-hidroxi-19-metil-20-espirox-4-en-3-on-acetato y 40 g de cloranilo en 300 cc de metanol se hierve durante 4 horas bajo reflujo y a continuación se concentra por evaporación. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con una solución ditionito sódico en lejía sódica 1-n hasta que la fase acuosa se mantenga casi incolora, después se lava dos veces con agua y una vez con solución de sal común, se evapora y se cromatografía con una mezcla de hexano-acetato de etilo (9:1) sobre gel de sílice. El (19S)-19-hidroxi-19-metil-20-espirox-4,6-dien-3-on-acetato obtenido cristaliza en dicloruro de metileno-diisopropiléter y funde a 167 - 168^o.

El (19S)-19-hidroxi-19-metil-20-espirox-4-en-3-on-acetato, empleado como producto de partida, se puede obtener como sigue:

A) Una solución de 20 g de (19S)-3,3-etilenditio-19-metil-20-espirox-4-en-19-ol (véase el ejemplo 2^o A hasta C) en 100 cc de piridina se mezcla con 50 cc de anhídrido acético

se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente y se concentra por evaporación en alto vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con solución 1-n de hidrogenocarbonato potásico, se seca, se evapora y se filtra a través de una columna pequeña de gel de sílice en una solución en hexano-acetato de etilo (4:1). El (19S)-3,3-etilenditio-19-metil-20-espirox-4-en-19-ol-acetato aislado se sigue empleando sin ulterior limpieza.

B) Una solución de 17,6 g de (19S)-3,3-etilenditio-19-metil-20-espirox-4-en-19-ol-acetato en 1200 cc de acetona se mezcla con 85 cc de agua, 17,6 g de carbonato de cadmio y 17,6 g de cloruro de mercurio y se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de infusorios, se concentra por evaporación, se recoge en cloruro metilénico, la solución orgánica se vuelve a filtrar a través de tierra de infusorios y se evapora. El residuo se filtra en una solución de cloruro metilénico a través de óxido de aluminio (actividad III, neutro). El (19S)-19-hidroxi-19-metil-20-espirox-4-en-3-on-acetato obtenido se recrystaliza en cloruro metilénico-diisopropiléter; p.f. 148 - 149°.

Ejemplo 23

Una solución de 398 mg de (19S)-19-hidroxi-19-metil-20-espiroxa-4,6-dien-3-on-acetato en 6 cc de metanol se mezcla con 0,6 cc de ácido tioacético destilado, se hierve durante 2 horas bajo reflujo, se enfría, se mezcla con tanta agua hasta que la solución se vuelve turbia y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora. El residuo se cromatografía con una mezcla de hexano-acetato de etilo (4:1)

sobre gel de sílice. Las fracciones unitarias se cristalizan en cloruro metilénico-diisopropiléter. Se obtiene el (19S)-7 α -acetiltio-19-hidroxi-19-metil-20-espirox-4-en-3-on-acetato, p.f. 173 - 174°.

5 Ejemplo 24

Una mezcla de 1,65 g de 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-4-ona, 7 cc de piridina y 3,5 cc de anhídrido de ácido butírico se agita durante la noche a temperatura ambiente y se evapora en alto vacío. El residuo se disuelve en una mezcla de acetona y acetato de etilo. Esta solución se mezcla con hidrogenocarbonato sódico y se agita durante 2 horas, se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, se seca y se evapora. El producto en bruto se cromatografía con una mezcla de hexano-acetato de etilo (4:1) sobre gel de sílice; de éter-diisopropiléter-hexano cristaliza el 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3-on-butirato puro, p.f. 73 - 74°.

10

15

15 Ejemplo 25

Una solución de 1,1 g de 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3-on-butirato en 18 cc de metanol y 1,8 cc de ácido tioacético destilado se hierve durante 5 horas bajo reflujo, se mezcla con 2 cc de agua, se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, nuevamente se mezcla con 2 cc de agua y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre 300 cc de hielo/agua, se agita durante 10 minutos y se separa por succión. El producto succionado se disuelve en acetato de etilo, la solución se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice. Eluyendo con mezclas de hexano-acetato

20

25

(9:1) y (3:1) se obtiene un producto purificado que se recoge en metanol/agua y se liofiliza; se obtiene 7 α -acetiltio-19-hidroxi-20-espirox-4-en-3-on-butirato amorfo.

Ejemplo 26

5 Una solución de 287 mg de (19R)-3,3-etilenditio-
19-metil-20-espirox-4-en-19-ol en 24 cc de acetona se mezcla
con 1,5 cc de agua, 0,3 g de carbonato potásico y 0,3 g de
cloruro de mercurio y se agita durante 8 horas a temperatura
ambiente. Para la elaboración se filtra la mezcla a través
10 de tierra de infusorios, se lava ulteriormente con acetona y
el filtrado se evapora. El residuo se recoge en acetato de
etilo, se lava con ácido clorhídrico 1-n y hielo, después con
agua y ulteriormente con una solución de sal común, se seca
y se evapora. El producto en bruto se cromatografía sobre gel
15 de sílice con mezclas de hexano-acetato de etilo (3:1 y (2:1).
La (19R)-19-hidroxi-19-metil-20-espirox-4-en-3-on₈ así obteni-
da se recristaliza en cloruro metilénico-hexano; p.f. 188 -
189°.

Ejemplo 27

20 A una solución de 2,9 g de (19S)-3,3-etilendi-
tio-19-metil-20-espirox-4-en-19-ol en 240 cc de acetona se le
agregan 15 cc de agua, 3,0 g de carbonato de cadmio y 3,0 g
de cloruro de mercurio y se agita durante 8 horas a tempera-
tura ambiente. Para la elaboración se filtra la mezcla de
25 reacción a través de tierra de infusorios, se lava ulterior-
mente con acetona, se concentra y se recoge en acetato de eti-
lo. La solución orgánica se lava con ácido clorhídrico 1-n y
hielo, después con agua y ulteriormente con una solución de

sal común, se seca y se evapora. El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice con mezclas de hexano-acetato de etilo (3:1) y (2:1) y la (19S)-19-hidroxi-19-metil-20-espirox-4-en-3-ona aislada se sigue elaborando sin ulterior limpieza.

5 El producto de partida se obtiene según el ejemplo 20 C).

Ejemplo 28

708 mg de (19S)-19-hidroxi-19-metil-20-espirox-4-en-3-ona se disuelven en 20 cc de acetona, se enfría a una temperatura inferior de 0° y se mezcla con 0,9 cc de reactivo de Jones y se agita durante 10 minutos. El reactivo de Jones en exceso se destruye con alcohol isopropílico y la mezcla se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con solución 1-n de bicarbonato sódico y con agua, se
10 se seca y se evapora. El producto en bruto se filtra con éter a través de óxido de aluminio (actividad III, neutro), y la 19-metil-20-espirox-4-en-3,19-diona aislada se cristaliza en éter-diisopropiléter; p.f. 97 - 99°.

Ejemplo 29

20 A una mezcla de 426 mg de 19-hidroxi-20-espirox-4-en-3,21-diana y 10 cc de acetona se agregan bajo agitación, a 0°, 0,36 cc de una solución 8-n de trióxido de cromo en ácido sulfúrico acuoso. Después de 10 minutos se reduce el reactivo de Jones en exceso mediante adición de alcohol isopropílico. La mezcla se mezcla con agua y se extrae con éster acético.
25 La fase orgánica se lava con solución de hidrogenocarbonato sódico y solución de sal común, se seca y se evapora en vacío. El residuo se filtra en una solución de tolueno-aceta-

to de etilo (4:1) a través de 4 g de gel de sílice y se evapora en vacío. El residuo se libera por cromatografía de capa delgada preparativa en gel de sílice (PF 254) en el sistema tolueno-acetona (7:3) de las impurezas y se cristaliza en cloruro metilénico -éter-acetona. Se obtiene el 3,21-dioxo-20-espirox-4-en-19-al, p.f. 141 - 144°.

Ejemplo 30

A una mezcla de 500 mg de 19-hidroxi-20-espirox-4-en-3,21-dina y 17 cc de acetona se agregan bajo agitación a 0° 1,66 cc de una solución 1-n de trióxido de cromo en ácido sulfúrico acuoso. Después de 30 minutos se destruye el agente de oxidación en exceso con alcohol isopropílico y la mezcla se vacía sobre solución diluida de sal común y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con solución diluida de sal común, se seca y se evapora a 30° en vacío. El residuo se disuelve en 17,5 cc de metanol, se mezcla con 175 cc de solución al 3,3 % de hidrogenocarbonato sódico y se lava con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica con ácido acético y el producto se recoge en acetato de etilo. Esta solución de acetato de etilo se lava con solución diluida de sal común, se seca y se evapora en vacío a 30°. El residuo se disuelve en 12,5 cc de cloruro metilénico y se mezcla con solución etérica de diazometano hasta que se mantenga el coloreamiento amarillo. El diazometano en exceso se descompone con ácido acético, la solución se diluye con cloruro metilénico, se lava con solución diluida de hidrogenocarbonato sódico y solución diluida de sal común, se seca y se evapora en vacío. Mediante cristalización del residuo en cloruro metilénico-éter se obtiene el éster de metilo del ácido 3,21-dioxo-20-espirox-

4-en-19; p.f. 187 - 188,5°.

Ejemplo 31

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 11 A) se hacen reaccionar 2 g de 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3-ona (obtenida según el ejemplo 1) con cloruro trifenilmetílico a la 19-tritiloxi-20-espiroxa-4,6-dien-3-ona. Esta se hace reaccionar análogo al procedimiento del ejemplo 11 B) con ioduro de trimetilsulfoxinio e hidruro sódico en sulfóxido dimetílico. La 6 β ,7 β -metilen-19-tritiloxi-20-espirox-4-en-3-ona en bruto resultante se trata análogo al ejemplo 11 C) con ácido acético al 80 % y se libera del agente de reacción. El residuo en bruto se cromatografía en gel de sílice; con una mezcla 9:1 de tolueno-acetato de etilo se eluye el 19-hidroxi-6 β ,7 β -metilen-20-espirox-4-en-3-on-acetato del p.f. 171 - 172,5°. La ulterior elución con una mezcla 4:1 de mismo disolvente da la 19-hidroxi-6 β ,7 β -metilen-20-espirox-4-en-3-ona, p.f. 219 - 221°. Ambos compuestos se pueden recristalizar en cloruro metilénico-éter de etilo.

Ejemplo 22

En una solución de 200 g de 19-hidroxi-6 β ,7 β -metilen-20-espirox-4-en-3-ona en 4,8 cc de acetona se introducen bajo agitación y enfriando con hielo 0,17 cc de una solución 8-n de trióxido de como en ácido sulfúrico acuoso (reactivo de Jones). Después de 10 minutos se elabora la mezcla de reacción en la forma de trabajo descrita en el ejemplo 29 obteniéndose el 6 β ,7 β -metilen-3-oxo-20-espirox-4-en-19-al, p.f. 130 - 131°, después de disolver y precipitar en cloruro metilénico-etiléter.

En forma análoga da la 19-hidroxi-6 β ,7 β -metil-
len-20-espirox-4-en-3,21-diona (Ejemplo 11 D)) el 6 β ,7 β -me-
tilen-3,21-dioxo-20-espirox-4-en-19-al amorfo, cuyo espectro
IR presenta las bandas características en 1760, 1715, 1660 y
1605 cm⁻¹.

Ejemplo 33

Una solución de 120 mg de 19-metil-20-espirox-
4-en-3,19-diona (obtención según el ejemplo 28) y 200 mg de
cloranilo en 12 cc de metanol se hierve durante 3 horas bajo
reflujo y se concentra por evaporación. El residuo se recoge
en acetato de etilo, se lava con una solución de persulfato
sódico en lejía sódica 1-n hasta que la fase acuosa se mantien-
ca casi incolora, se lava ulteriormente dos veces con agua
y una vez con una solución de sal común, se seca y se evapora.
La 19-metil-20-espiroxa-4,6-dien-3,19-diona en bruto se cro-
matografía con una mezcla de hexano-acetato de etilo (3:1)
sobre gel de sílice y de metanol con agua se aísla como
precipitado amorfo.

Ejemplo 34

En forma análoga a como descrito en el ejemplo
30 se mezcla una solución de 5,4 g de ácido 3-oxo-20-espiroxa-
4,6-dien-19 (obtenida según el ejemplo 3) en 100 cc de cloru-
ro metilénico con un exceso de solución eterica de diazometano
y se sigue elaborando. Se obtiene el éster de metilo del
ácido 3-oxo-20-espiroxa-4,6-dien-19 que, después de disolver
y precipitar en cloruro de metileno-hexano funde a 157 - 158°.

Ejemplo 35

En el transcurso de 1 hora se gotea bajo nitrógeno una solución de 2,2 g de 19-hidroxi-20-espiroxa-4,6-dien-3-ona en 40 cc de dimetoxietano absoluto a una suspensión de 700 mg de hidruro sódico en 50 cc de dimetoxietano absoluto y 10 cc de yoduro metilénico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 3 1/2 horas, el hidruro sódico en exceso se descompone con metanol y la mezcla se vierte en agua. El producto se recoge en acetato de etilo; la solución orgánica se lava con agua y solución diluida de cloruro sódico, se seca y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice; eluyendo con una mezcla 9:1 y una mezcla 1:1 de hexano-acetato de etilo se obtiene la 19-metoxi-20-espiroxa-4,6-dien-3-ona que, después de disolver y precipitar en cloruro metilénico-isopropiléter funde a 150 - 151°.

Ejemplo 36

En forma análoga como en el ejemplo 19 se obtienen:

- a) de 19-metil-20-espiroxa-4,6-dien-3,19-diona (véase el ejemplo 33) la 7 α -acetiltio-19-metil-20-espirox-4-en-3,19-diona, p.f. 164 - 170° (cristales en metanol-agua);
- b) de éster de metilo de ácido 3-oxo-20-espiroxa-4,6-dien-19 (véase el ejemplo 34) el éster de metilo del ácido 7 α -acetiltio-3-oxo-20-espirox-4-en-19, p.f. 64 - 78° (precipitación de una solución en metanol mediante adición de agua);
- c) de 19-metoxi-21-espiroxa-4,6-dien-3-ona (véase el ejemplo 35) la 7 α -acetiltio-19-metoxi-20-espirox-4-en-3-ona, p.f. 138 - 152° (cristales de cloruro metilénico-isopro-

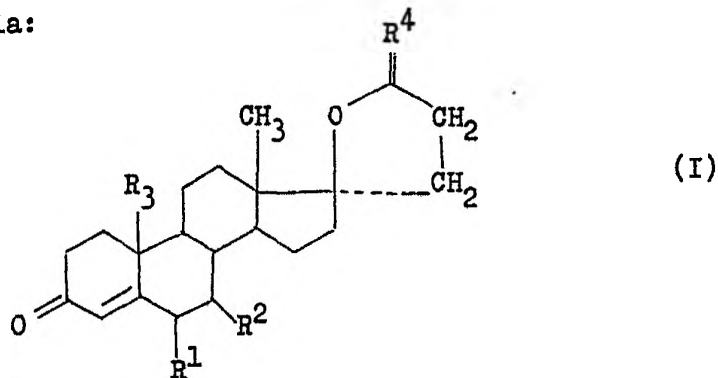
piléster).

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

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de compuestos esteroideos oxigenados en la posición 19, de la serie espiroxano, de fórmula:

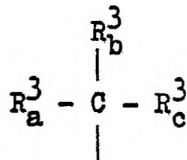
5.



10.

donde R^1 significa un átomo de hidrógeno y R^2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcanoilitio inferior, o R^1 y R^2 juntos significan un enlace carbono-carbono o un grupo metileno α - δ β -orientado, R^3 significa un resto de la fórmula parcial:

15.



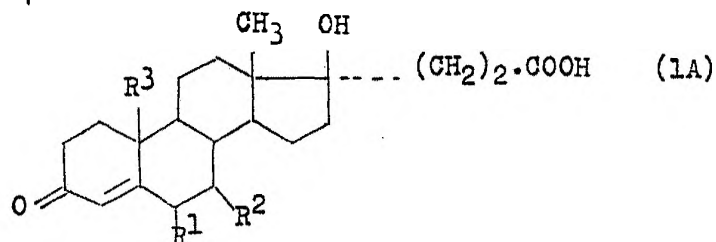
20.

donde R_a^3 y R_b^3 cada uno individualmente significa un átomo de hidrógeno o un resto alquilo inferior y R_c^3 significa un grupo hidroxilo libre o esterificado o un grupo alcoxi inferior, o R_a^3 y R_b^3 juntos significan un grupo oxo, en cuyo caso R_c^3 significa un átomo de hidrógeno, un resto alquilo, un grupo hidroxilo libre o un grupo alcoxi inferior, y R^4 significa dos

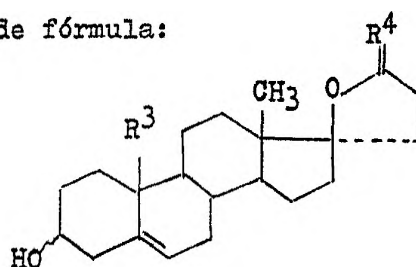
25.

átomos de hidrógeno o un grupo oxo, así como de los correspondientes ácidos 17 β -hidroxi-21-carboxílicos de fórmula:

30.



5. donde R^1 y R^2 individualmente significan en cada caso un átomo de hidrógeno ó juntos significan un enlace C-C o un grupo metileno y R^3 tiene el significado arriba indicado, así como de sus sales, y de los derivados 1,2-dehidro de todos estos compuestos, caracterizado porque en un correspondiente derivado con grupo 3-oxo protegido el grupo protector se retira bajo liberación del grupo oxo, o en un 3-oxo-6 β ,19-epoxiesteroide 4,5-insaturado correspondiente se disocia el puente 6,19-oxígeno, o en un correspondiente 3-oxoesteroide 5,6-insaturado se isomeriza el enlace doble en la posición 4,5, o en un compuesto 3-hidroxi 5,6-insaturado de fórmula:
- 10.

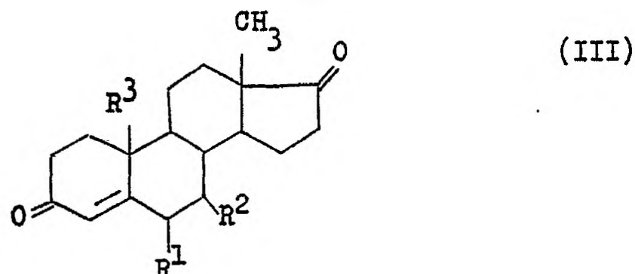


(IV)

15. donde R^3 y R^4 tienen los significados de arriba, y el grupo 3-hidroxi puede estar α - ó β -orientado y en caso dado puede estar presente en una forma esterificada por un ácido carboxílico fácilmente disociable, se forma la agrupación Δ^4 -3-oxo,
20. y si se desea un compuesto de fórmula I o bien IA, donde R_1 y R_2 juntos significan un enlace C-C, un compuesto obtenido de fórmula I o bien IA, donde R^1 y R^2 , en cada caso significan hidrógeno, o un 3-enoléter de los compuestos que están saturados en la posición 1,2, se deshidra en la posición, 6,7 y en caso dado simultáneamente en la posición 1,2, donde el grupo 3-éter en caso dado existente se disocia, y, si se desea un compuesto de fórmula I, donde R^1 sea un átomo de hidrógeno y R^2 un grupo alcantio inferior α -orientado, en el compuesto obtenido de fórmula I, donde R^1 y R^2 juntos representan un enlace doble C-C, se adiciona un ácido alcantio inferior, o si se desea un
- 25.
- 30.

compuesto de fórmula I o bien IA, donde R^1 y R^2 juntos representen un grupo metileno, al compuesto obtenido de fórmula I o bien IA, donde R^1 y R^2 juntos representan un enlace doble C-C, se adiciona el grupo metileno, o en un compuesto de fórmula:

5.



10.

donde R^1 y R^2 en cada caso significa un átomo de hidrógeno, o juntos representan un enlace doble o un grupo metileno, y R^3 tiene los significados arriba indicados, y que en caso dado puede llevar un enlace doble 1,2, se sintetiza el anillo espiro, y, si se desea, en un producto final obtenido el resto

15.

oxigenado en la posición 10 β se transforma en otro resto oxigenado dentro del marco de la definición del símbolo R^3 , y/o, si se desea, un producto final 1,2-saturado obtenido, se deshidra en la posición 1,2, y/o si se desea, un producto final

20.

obtenido de fórmula I, donde R^1 y R^2 en cada caso significan un átomo de hidrógeno ó juntos representan un enlace C-C o un grupo metileno y R^4 significa un grupo oxo, se transforman en los correspondientes ácidos 17 α -hidroxi-21-carboxílicos o

25.

bien sales del mismo de fórmula IA por hidrólisis con una base alcalina o alcalinotérrea y/o, si se desea, un ácido 17 β -hidroxi-21-carboxílico de fórmula IA obtenido, donde R^1 y R^2 cada uno significan un átomo de hidrógeno ó juntos representan un enlace doble C-C, o una sal del mismo, se lactoniza mediante aplicación de medios aceptores de agua, o, si se desea, un ácido

30.

do 17 β -hidroxi-21-carboxílico obtenido, de fórmula IA, donde

- R^1 y R^2 cada uno significan un átomo de hidrógeno ó juntos significan un enlace doble C=C ó un grupo metileno, mediante tratamiento con una base se transforma en una sal del mismo ó una sal de estas, mediante acidificación, se transforma en el ácido correspondiente.
5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se deshidra mediante tratamiento con una quinona de efecto deshidrador.
10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un 3-enoléter se deshidra mediante tratamiento con dióxido de manganeso.
15. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo metileno se adiciona mediante reacción de un compuesto 6,7-dehidro correspondiente con metilido de dimetiloxosulfonium.
20. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en una N,N-dialquilo inferior-17 β -hidroxiesteroide-21-carboxamida, ó un derivado del mismo con grupo 3-oxo protegido, el anillo lactona se sintetiza mediante tratamiento con un intercambiador de cationes ácido.
- 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se libera un grupo 3-oxo protegido como grupo cetal ó tiocetal.
25. 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque el resto R^3 se transforma esterificando ó eterando un grupo hidroxilo, y/o liberando un grupo hidroxilo esterificado, y/o deshidrando un grupo hidroxilo primario ó secundario a un grupo oxo de carácter aldehídico ó bien cetónico y/o oxidando un resto hidroximetilo ó formilo al resto carboxilo, y/o esterificando el resto carboxilo, y/o li-
- 30.

5. berando un resto carboxilo esterificado, y/o formando el resto de un alquilo inferior-carbinol secundario o dialquilo inferior-carbinol terciario por adición de uno o bien dos restos de alquilo inferior a un resto formilo, alcancilo inferior o bien carboxilo esterificado.

10. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la obtención de compuestos de fórmula I, donde R^1 significa un átomo de hidrógeno y R^2 significa el grupo acetiltio, un compuesto 6,7-dehidro correspondiente se trata con ácido tioacético bajo el calor de ebullición.

15. 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 8, caracterizado porque se parte de un compuesto obtenible en una etapa arbitraria del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan.

15. 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de un derivado del mismo.

20. 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 10, caracterizado porque se preparan los compuestos donde R^3 significa un grupo hidroximetilo libre o esterificado.

25. 12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque se preparan los compuestos donde R^3 significa el grupo hidroximetilo o un grupo alcanciloxi inferior-metilo.

30. 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 10, caracterizado porque se preparan los compuestos donde R^3 significa un grupo carboxilo libre o esterificado por alcohol inferior.

- 14.- Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque se preparan los compuestos donde R^3 significa el grupo carboxilo o metoxicarbonilo.
5. 15.- Procedimiento según la reivindicación 1 - 14, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I donde R^1 significa hidrógeno y R^2 es el grupo acetiltio α -orientado.
10. 16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 14, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I o bien IA donde R^1 y R^2 juntos representan un grupo metileno β -orientado.
- 17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 16, caracterizado porque se preparan compuestos que están saturados en la posición 1,2.
15. 18.- Procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado porque se prepara la 7 α -acetiltio-19-hidroxi-20-espirox-4-en-3-ona.
20. 19.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 10, caracterizado porque se preparan el, 7 α -acetiltio-19-hidroxi-20-espirox-4-en-3-on-acetato, 7 α -acetiltio-3,21-dioxo-20-espirox-4-en-19-al ó 19-hidroxi-6 β ,7-metilen-20-espirox-4-en-3,21-diona.
25. 20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 10, caracterizado porque se prepara el éster de metilo del ácido 7 α -acetiltio-3-oxo-20-espirox-4-en-19 ó la 19-metil-20-espiroxa-4,6-dian-3,19-diona.
- 21.- Procedimiento para la obtención de compuestos esteroides oxigenados en la posición 19, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 66 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 6 JUL. 1978

CIBA-GEIGY A.G.-

J. M. GOMEZ ~~Y POMBO~~
p. p. Firmado: J. Suarez

