

RAN 4380/4



277295

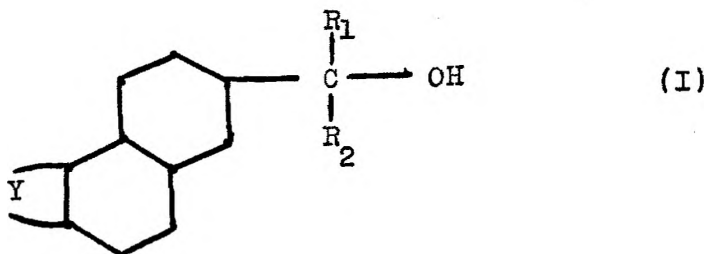
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE POLIHIDROFENANTRENO", a favor de la firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO AKTIENGESELLSCHAFT, residente en BASILEA (Suiza).
Nacionalidad suiza.

= . #

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de polihidro-
fenantreno de la fórmula general



277295

12 MA

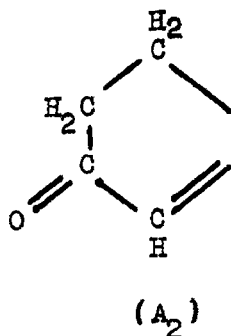
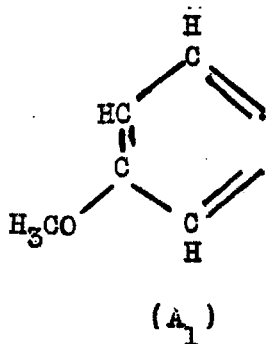


en que R_1 es hidrógeno o alquilo inferior;

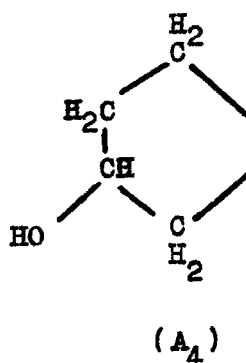
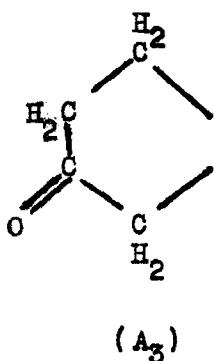
R_2 es hidrógeno, alquilo inferior, vinilo o etinilo, e

Y es una de las estructuras siguientes

5.



10.

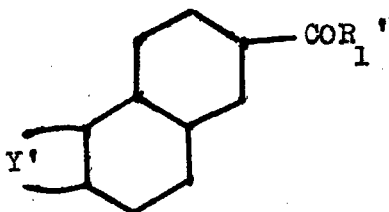


15.

asi como a su preparación y uso

Según el procedimiento establecido por este inven-
to, los derivados de polihidrofenantreno de la fórmula I ante-
rior se preparan convirtiendo el grupo $-COR_1$ de un compuesto
de la fórmula general

20.



(II)

277295

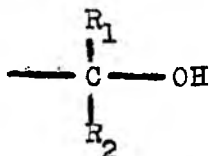


en que R_1' es alquilo inferior e

Y' es una de las estructuras A_1 , A_2 o A_3 ,

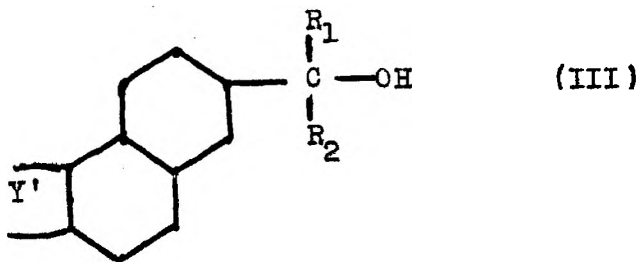
en un grupo de la fórmula general

5.



en que R_1 y R_2 tienen el significado expresado antes, y, si se desea, convirtiendo los compuestos obtenidos, de la fórmula general

10.



15.

en que R_1 , R_2 e Y' tienen el significado expresado antes, en los correspondientes compuestos que contienen las estructuras A_2 , A_3 o A_4 , respectivamente.

La conversión del grupo $-COR_1'$, y en particular

del grupo acetilo, presente en el compuesto de partida de la

20.

fórmula II anterior, en un grupo $-CH_2OH$ puede efectuarse oxidando el compuesto de partida de la fórmula II para transformarlo en el correspondiente ácido fenantren-2-carboxílico, esterificando dicho ácido para formar el correspondiente éster alquílico y reduciendo este último compuesto con un hidruro

25.

metálico mixto para formar el correspondiente alcohol primario.

La conversión del grupo $-COR_1'$ en un grupo de la

277295

12



fórmula $-\text{CH}(\text{R}_1')\text{OH}$ puede efectuarse reduciendo el material de partida de la fórmula II anterior con un hidruro metálico mixto, hidrógeno activado catalíticamente o isopropóxido de aluminio.

5. La conversión del grupo $-\text{COR}_1'$ en un grupo de la fórmula $-\text{C}(\text{R}_1')(\text{R}_2')\text{OH}$ (donde R_1' tiene el significado expresado antes y R_2' es alquilo inferior, vinilo o etinilo) puede efectuarse haciendo reaccionar el compuesto de partida de la fórmula II anterior (en que cualquier grupo 7-oxo se ha protegido de antemano) con un reactivo Grignard de alquilo inferior o un acetiluro de metal alcalino y, si se desea, reduciendo catalíticamente el derivado de etinilo obtenido en el último caso para formar los correspondientes derivados de vinilo o etilo.
- 10.

15. La conversión de compuestos de la fórmula III anterior en que Y' representa la estructura A_1 en los correspondientes compuestos en que Y' tiene la estructura A_2 , puede efectuarse tratando el compuesto A_1 con litio en amoníaco líquido e hidrolizando el producto de la reacción.
- 20.

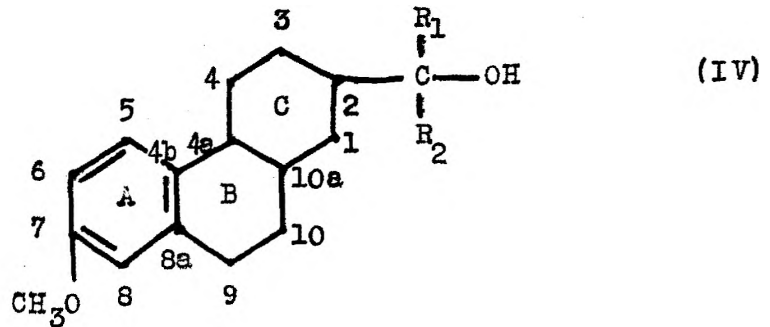
25. La conversión de compuestos de la fórmula III anterior en que Y' representa la estructura A_2 en los correspondientes compuestos en que Y' tiene la estructura A_3 puede efectuarse reduciendo los compuestos A_2 con litio en amoníaco líquido.

30. La conversión de compuestos de la fórmula III anterior en que Y' representa la estructura A_3 en los correspondientes compuestos en que Y' tiene la estructura A_4 puede efectuarse reduciendo los compuestos A_3 con un hidruro metálico mixto o con isopropóxido de aluminio.

277295



Los compuestos de la fórmula



se preparan de la manera siguiente:

- A. Si R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, se oxida
10. 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno transformándolo en ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantróico. Los agentes oxidantes apropiados incluyen las hipohalitas alcalinometálicas, el permanganato alcalinometálico y el ácido crómico, con preferencia por las
15. hipohalitas alcalinometálicas, por ejemplo hipobromito sódico, hipoclorito potásico, hipoyodito lítico, etc. La temperatura de reacción empleada depende del agente oxidante particular que se use. Cuando se emplea una hipohalita alcalinometálica, la temperatura de reacción se mantiene por
20. lo general en la escala de 0° aproximadamente hasta 25°C aproximadamente. A continuación se esterifica el grupo carboxi del ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenantróico con un agente de esterificación tal como el diazometano o un alcohol, de preferencia un alcohol inferior,
25. tal como el metanol o el etanol, para formar el éster alquí-

277295

12 M



lico del ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenántrico. Luego se reduce el grupo de éster alquílico, por ejemplo mediante tratamiento con un hidruro metálico mixto de metal del grupo I y metal del grupo III, tal como el hidruro de litio y aluminio, el borohidruro sódico, etc., para obtener el 2-hidroximetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno.

B. Si R_1 es alquilo inferior y R_2 es hidrógeno:

10. (1) Cuando el grupo distinto del hidrógeno es metilo, el alcohol secundario se separa reduciendo 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno con un agente reductor tal como un hidruro metálico mixto de metal del grupo I y metal del grupo III, por hidrogenación catalítica o por tratamiento con isopropóxido de aluminio, para formar el 2-(1-hidroxi-etil)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno,

20. (2) Cuando el grupo distinto del hidrógeno es un grupo alquilo inferior de C_2 a C_6 , los compuestos se preparan haciendo reaccionar 1-vinil-6-metoxi-3,4-dihidronaftaleno con una alquil-vinil-cetona C_2-C_8 para formar el correspondiente 2-(C_3-C_7)-alcanoil-7-metoxi-1,2,3,9,10,10a-hexahidrofenantreno e isomerizando y reduciendo luego el producto de isomerización a 2-(C_3-C_7)-alcanoil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno por tratamiento con ácido, seguido por ebullición en reflujo con etilenglicol y ácido p-toluensulfónico a fin de producir el correspondiente etilenaacetal cíclico, y reducción del acetal, por ejemplo con cloruro potásico y amónico en amoníaco líquido a temperatura baja, seguida por tratamiento con ácido para obtener

30.



7295

el correspondiente producto octahidro. Este compuesto se reduce luego al correspondiente carbinol secundario de alquilo C₂-C₆ por medio de un agente reductor, tal como un hidruro metálico mixto de metal del grupo I y metal del grupo III o isopropóxido de aluminio.

5.

C. Si ni R₁ ni R₂ son hidrógeno, es decir, cuando se prepara un carbinol terciario, se hace reaccionar un 2-(C₂-C₇)alcenoil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno con un reactivo Grignard de alquilo inferior,

10.

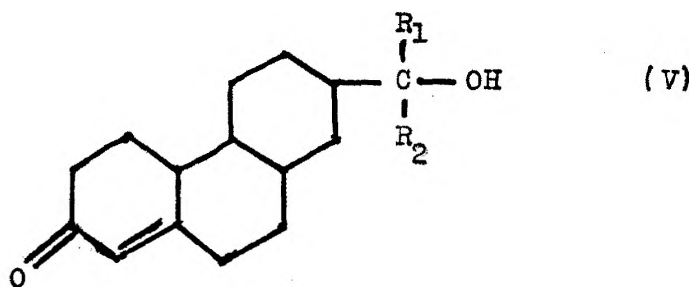
cuando el grupo que se ha de introducir es un grupo alquilo inferior saturado, o ^{con} un acetiluro de metal alcalino, tal como el acetiluro de litio, cuando el grupo que se ha de introducir es un grupo etinilo. Si se desea introducir un grupo vinilo, el compuesto alquinilo correspondiente se

15.

reduce con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación apropiado, parcialmente envenenado, tal como el catalizador Lindlar.

Los compuestos de la fórmula

20.



se preparan de la manera siguiente:

25.

A. Si R₁ y R₂ son ambos hidrógeno, se reduce 2-hidroxime til-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (cuya preparación se ha expuesto antes) con litio metálico y etanol en amoníaco líquido, para formar el 2-hidro-

12 MAY.



277295

ximetil-7-me toxi-1,2,3,4,4a,5,8,9,10,10a-decahidrofenantreno.

Este compuesto se hidroliza luego con un ácido acuoso, tal como un ácido mineral acuoso, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, etc., o un ácido orgánico fuerte,

5. tal como el ácido acético, el ácido oxálico, etc., para obtener el 2-hidroximetil-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno.

B. Si R_1 es alquilo inferior y R_2 es hidrógeno, se convierte un 2-(C_2-C_7)alcanoil-7-me toxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-

10. -octahidrofenantreno a su etilenacetal cíclico por tratamiento con etilenglicol y ácido p-toluensulfónico en un disolvente. Luego se reduce todavía más el etilenacetal cíclico en amoníaco líquido, a temperatura baja, con litio y un alcohol, y el producto de reducción se hidroliza seguidamente para

15. producir 2-(C_2-C_7)alcanoil-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno. Este compuesto se hace reaccionar luego con pirrolidina y ácido p-toluensulfónico para obtener

20. 7-(1-pirrolidinil)-2-(C_2-C_7)alcanoil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahidrofenantreno. Este último compuesto se trata a continuación con un hidruro metálico mixto de metal del grupo I y metal del grupo III, tal como el hidruro de litio y aluminio, y el producto de la reacción se hidroliza con agua o un ácido acuoso para obtener el 2-(1-hidroxi-(C_2-C_7)alquil)-7-oxo-

25. -1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno.
- C. Si ni R_1 ni R_2 son hidrógeno, se hace reaccionar 7-(1-pirrolidinil)-2-(C_2-C_7)alcanoil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahidrofenantreno con un reactivo Grignard de alquilo inferior, por ejemplo bromuro metálico de magnesio, y luego se hidroliza con agua o ácido acuoso para obtener el
30. correspondiente 2-(dialquil-hidroximetil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,

7 72 95

12

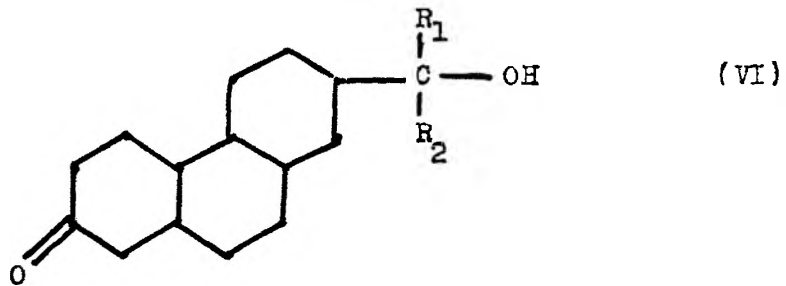


5. 4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno. En estos compuestos, R_1 y R_2 son ambos alquilo inferior. Si R_2 es etinilo, se emplea acetiluro lítico en lugar del reactivo Grignard de alquilo y el producto se hidroliza con agua o ácido acuoso para obtener 2-(etinil-alquil-hidroximetil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno. El correspondiente 2-(vinil-alquil-hidroximetil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno se prepara reduciendo el compuesto etinílico anterior con hidrógeno en presencia de un catalizador envenenado en parte, tal como el catalizador Lindlar.

10.

Los compuestos de la fórmula

15.



se preparan de la manera siguiente:

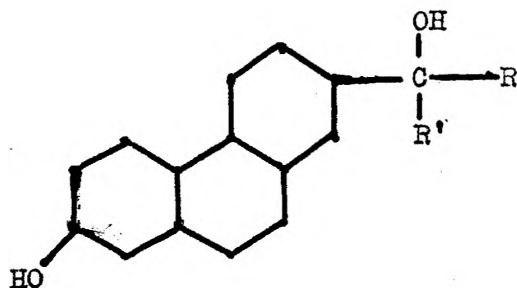
20.

Se reducen compuestos de la fórmula V con un agente reductor que reduce el enlace doble del anillo, pero no el grupo oxo, por ejemplo cloruro de litio y amonio en amoníaco líquido. Desde luego, si R_2 es etinilo, el grupo etinilo puede todavía reducirse por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador Lindlar a grupo vinilo, o con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como el paladio sobre carbonato cálcico, a grupo etilo.

25.

Los compuestos de la fórmula

27 72 95



(VII)

se preparan de la manera siguiente:

10. Con un agente reductor apropiado, tal como hidruro metálico mixto de metal del grupo I y metal del grupo III o isopropóxido de aluminio, se reducen los compuestos de la fórmula VI para que den compuestos de la fórmula VII. Una vía alternativa, si R_1 es alquilo inferior y R_2 es hidrógeno, consiste en reducir 2-(C_2-C_7)alcanoi-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (preparado tal como se ha
15. indicado antes) con litio en amoníaco líquido, para formar el correspondiente 2-(C_2-C_7)alcanoi-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-tetradecahidrofenantreno. Este compuesto se reduce luego con un hidruro metálico mixto de metal del grupo I y metal del grupo III para obtener el correspondiente 2- β -
20. -hidroxi-(C_2-C_7)alquil-7-hidroxi-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-tetradecahidrofenantreno.

Los compuestos de este invento tienen átomos de carbono asimétricos y los diversos estereoisómeros están incluidos dentro del alcance del invento.

25. Los nuevos compuestos de este invento manifiestan hora actividad hormonal, hora actividad antihormonal, hora actividad reductora del colesterol, o una combinación de estas actividades, y son útiles para una o más de las aplicaciones siguientes: agente hipocolesterolémico; antigonadotropínico,

277295 723



o sea agente contra la fertilidad; antiandrógeno; estrógeno, o agente anabólico.

Los compuestos de este invento pueden usarse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas que con-

5. tengan los compuestos en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica, por ejemplo oral, o parentérica. Para confeccionar las preparaciones pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, tales como agua, gelatina,
10. lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo que se emplee para la preparación de medicamentos. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener forma sólida, por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios
15. o cápsulas, o forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden estar esterilizadas y/o contener sustancias auxiliares, tales como agentes preservadores, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores.
20. También pueden contener, en combinación, otras sustancias de actividad terapéutica.

El invento se comprenderá más claramente ateniéndose a los ejemplos que siguen, los cuales se dan únicamente con fines ilustrativos y no implican limitación para el in-

25. vento.

277295

12 M



E J E M P L O 1

Preparación del 2-hidroximetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-
-octahidrofenantreno (anillos B/C trans)

5. Una mezcla de 35,74 g de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno, 17 cc de etilenglicol y 0,25 g de monohidrato del ácido p-toluensulfónico en 240 cc de benceno se hierve en reflujo durante 5 horas con un separador de agua. Luego se lava la solución por dos veces con 50 cc de carbonato sódico y por dos veces con 50 cc de agua. Después de secar con sulfato sódico, la capa orgánica se exonera del disolvente en vacío; el aceite viscoso residual, que es el etilenacetal cíclico del 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno, no pudo cristalizarse.

10. Una solución de 30,1 g del etilenacetal cíclico de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno en 300 cc de éter anhidro se añade, agitando, a una solución de 13,8 g de potasio en 900 cc de amoníaco líquido, a -40°. Después de agitar la solución durante 45 minutos, se añaden 23 g de cloruro amónico y se deja que el amoníaco se desprenda por ebullición mientras se prosigue la agitación.

15. El residuo se trata con hielo, agua y otros 200 cc de éter. Se separa la capa etérea y se la lava con agua. Las capas acuosas se lavan con 100 cc de éter. Las capas etéreas se combinan, se secan con sulfato sódico y se elimina el disolvente en vacío.

20. Al residuo, disuelto en 300 cc de metanol, se añaden 7,5 g de ácido oxálico y 75 cc de agua y la mezcla se hierve en reflujo durante 1 hora. Se elimina el metanol en vacío, se diluye el residuo con 100^{cc} de agua y se le extrae

277295



en 300 cc de éter. Se separa la capa orgánica y se la lava con agua. Las capas acuosas se lavan con 100 cc de éter. Las capas orgánicas combinadas se secan con sulfato sódico y se elimina en vacío el disolvente. El residuo, que es el

5. 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans), se cristaliza en un pequeño volumen de etanol y luego se recristaliza en éter de petróleo; punto de fusión, 83-85°.

Se prepara una solución de hipobromito sódico

10. a base de 109 g (2,73 moles) de hidróxido sódico y 160 g (1,06 moles) de bromo en 1500 cc de agua. A esta solución, enfriada (mezcla refrigeradora de hielo y sal) se añaden agitando 78 g (0,302 moles) (esta cantidad adicional se prepara igual que antes) de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-

15. -octahidrofenantreno (anillos B/C trans), disueltos en 1500 cc de dioxano, con una progresión tal que la temperatura no suba a más de 10°. Una vez terminada la adición, se aparta el baño refrigerador y la solución resultante se agita durante

20. 1 hora a temperatura ambiente. Luego se la concentra en vacío hasta una cuarta parte aproximadamente de su volumen primitivo y a continuación se la diluye con 3 litros de agua. Esta solución acuosa se extrae por dos veces con éter y luego se enfria hasta 0° y se acidifica hasta reacción rojo congo con unos 600 cc de ácido clorhídrico 3-n. El producto precipita-

25. do se filtra, se lava con agua y se seca para obtener 78,2 g de sólido crudo. Este producto se disuelve en 1 litro de cloroformo caliente, se filtra a través de celita y la solución se concentra hasta unos 250 cc con adición lenta de acetona. De la solución hirviente cristaliza la substancia,

30. proporcionando 65,8 g de ácido 7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-

27 7295

12 MAY



-octahidro-2-fenantróico (anillos B/C trans), de punto de fusión 239-242°C. La ulterior concentración de las aguas madres proporciona 6,47 g de material que funde a 235-240°C. Rendimiento total: 74,27 g (92%).

5. Una solución de 63,25 g del ácido anterior en 500 cc de metanol frío se esterifica de la manera ordinaria con un exceso de diazometano en éter. La eliminación de los disolventes en vacío proporciona 66 g de producto crudo, de punto de fusión 78,5-81,5°C. Una muestra se cristaliza por dos veces en hexano para obtener el éster, en forma de agujas incoloras de punto de fusión 85,5-86°C.

10. A una solución agitada de 20 g de hidruro de litio y aluminio en 350 cc de éter anhidro, se añade a temperatura ambiente una solución de 51 g del éster en 1000 cc de éter. Al cabo de 30 minutos está terminada la adición, y entonces se calienta en reflujo durante 30 minutos la mezcla reaccional y se la deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se descompone el exceso de hidruro de litio y aluminio con un exceso de acetato de etilo y se

15. añade ácido sulfúrico diluido hasta que el precipitado blanco entra en disolución. Esta mezcla se extrae con éter, y la solución etérea se lava con agua y luego con solución de bicarbonato sódico al 5%. La eliminación del disolvente proporciona el producto en forma de un sólido incoloro, que se

20. cristaliza en cloruro de metileno/éter para obtener 46,4 g de 2-hidroximetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans) puro, de punto de fusión 94-96°C. La reelaboración de las aguas madres da otros 3,88 g, de punto de fusión 92-94°C. Rendimiento total, 50,28 g (92%).

25. Dos otras cristalizaciones en cloruro de metileno/éter dan

30.

277295¹²



un producto que funde a 94,5°C.

Este compuesto manifiesta intensa actividad antigonadotrópica e hipocolesterolémica.

EJEMPLO 2

5. Preparación del 2-(1-hidroxietil)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans)

10. A una solución agitada de 20 g de hidruro de litio y aluminio en 350 cc de éter anhidro se añade a temperatura ambiente una solución de 60 g de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans) en 1000 cc de éter. Al cabo de 30 minutos la adición está terminada y la mezcla reaccional se calienta entonces en reflujo durante 15 minutos. El exceso de hidruro de litio y aluminio se descompone con un exceso de acetato de etilo. Luego se añade
15. agua, se extrae con éter la mezcla resultante y el extracto etéreo se lava con agua y a continuación con solución de bicarbonato sódico al 5%. Se elimina el disolvente en vacío y el producto se cristaliza en cloruro de metileno/éter para obtener
20. 2-(1-hidroxietil)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans).

EJEMPLO 3

Preparación del 2-(1-hidroxisopropil)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans)

25. A una solución de bromuro metílico de magnesio (a base de 2,8 g de magnesio en 15 cc de éter y 11,6 g de bromuro de metilo en 100 cc de éter) se añade una solución de

277295

12 MAY.



- 20 g de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans) en 100 cc de benceno, a una progresión tal que la reacción se mantenga en reflujo suave. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se trata la mezcla con solución de cloruro amónico saturada y se aísla el producto en éter/cloruro de metileno (2,5:1). Las capas orgánicas se lavan con solución de bicarbonato sódico al 5%, se combinan, se secan (con Na_2SO_4) y se evaporan. El aceite resultante cristaliza con la adición de éter y hexano. La filtración proporciona 20,2 g (95%) de 2-(1-hidroxi-isopropil)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans) incoloro, de punto de fusión 75-76°C; Se cristaliza una muestra por dos veces en éter/hexano; punto de fusión, 76-77°C.
5. Este compuesto es un activo antagonista dopamínico.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 4.

Preparación del 2-hidroximetil-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos B/C anti-trans)

20. Una solución de 8,0 g de 2-hidroximetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C trans) (el producto del Ejemplo 1) en 600 cc de dimetoxistano y 150 cc de etanol se añade, en el curso de 20 minutos, a una solución de 30 g de litio en 3 litros de amoníaco líquido. Después de agitar durante 20 minutos, se descarga el color azul por la adición de 420 cc de etanol y se deja evaporar el amoníaco. Se elimina en vacío el exceso de los disolventes y el residuo se diluye con agua y se extrae con éter. La capa etérea se lava por dos veces con agua y se seca sobre sulfato
- 25.

277295



- sódico anhidro. La eliminación del disolvente da un sólido incoloro, que se cristaliza en cloruro de metileno/éter para dar 5,41 g de 2-hidroxi metil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,5,8,9,10,10a-decahidrofenantreno (anillos B/C trans); de punto de fusión, 108-110°C. La concentración de las aguas madres proporciona otros 0,87 g de producto, de punto de fusión 104-107°C. Rendimiento total, 6,28 g (78%). Dos cristalizaciones más en cloruro de metileno/éter dan una muestra que funde a 111-113°C.
5. Una solución de 6,26 g del decahidrofenantreno anterior en 620 cc de acetona se calienta en reflujo durante 1 hora con 150 cc de ácido clorhídrico 3-n, en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se concentra en vacío alrededor de un tercio de su volumen original y luego se diluye con solución de cloruro sódico saturada. Esta mezcla se extrae con éter y las capas etéreas se lavan con salmuera, bicarbonato sódico al 5% y agua. La eliminación del disolvente desecado da un sólido incoloro, que se cristaliza en cloruro de metileno/éter para obtener 4,42 g de 2-hidroxi metil-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans), de punto de fusión 108-109°C. La concentración de las aguas madres da otros 0,78 g, de punto de fusión 104-107°C. Rendimiento total, 5,2 g (88%). La recristalización en cloruro de metileno/éter y en éter/hexano da una muestra pura, de punto de fusión 108-109°C.
10. Este compuesto manifiesta actividad androgénica.
- 15.
- 20.
- 25.

277295

12



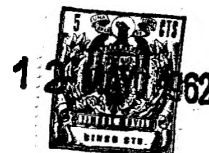
EJEMPLO 5

Preparación del 2-(1-hidroxietil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans)

5. Una mezcla de 8,80 g de 2-acetil-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans) (véase el Ejemplo 5, patente norteamericana Nº 2,894,958), 200 cc de benceno, 12,5 cc de pirrolidina y 100 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico se calienta en reflujo utilizando un colector de agua graduado para recoger el agua de la reacción.
10. Al cabo de 2 horas se enfría la mezcla y se la evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza en cloruro de metileno/éter para obtener 8,88 g (74%) de 7-(1-pirrolidinil)-2-acetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahidro-fenantreno (anillos A/B/C anti-trans), de punto de fusión 109-112°C. Se cristaliza una muestra por dos veces en cloruro de metileno/éter; punto de fusión, 110-113,5°C.

15. A una solución agitada de 6,0 g de hidruro de litio y aluminio en 900 cc de éter, se añade una solución de 9,0 g del derivado pirrolidinílico anterior en 150 cc de benceno y 150 cc de éter, en un período de 8 minutos. La mezcla resultante se calienta luego en reflujo durante 15 minutos. A continuación se la enfría y se la trata con 60 cc de acetato de etilo, seguido por 100 cc de agua. Se elimina luego el éter en vacío y la mezcla resultante se calienta en reflujo (atmósfera de nitrógeno) durante 90 minutos, con una solución amortiguada de 24 g de acetato sódico, 60 cc de agua, 24 cc de ácido acético y 300 cc de metanol. Seguidamente se enfría y se elimina en vacío la mayor parte del metanol. Al residuo se añaden 400 cc de ácido clorhídrico 3-n y luego se extrae
- 20.
- 25.

277295



- la mezcla con éter/cloruro de metileno (2,5:1). Las capas orgánicas se lavan con solución diluida de bicarbonato sódico, se secan (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporan para obtener 5,0 g de sólido amarillo. Este material se recoge en benceno,
5. se filtra por una corte columna de alúmina neutra y luego se cristaliza en cloruro de metileno/éter para obtener 3,60 g (48%) de 2-(1-hidroxietil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans) en forma de un sólido incoloro, de punto de fusión 111-114,5°C. Se recristaliza una muestra por dos veces en cloruro de metileno/éter; punto de fusión, 115-118°C.
- 10.

Este compuesto manifiesta actividad androgénica y anabólica.

E J E M P L O 6

15. Preparación del 2-(1-hidroxisopropil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans)

- A una solución agitada de 48,5 g de bromuro metílico de magnesio (a base de 48,5 g de magnesio en 194 cc de éter y 209 g de bromuro de metilo en 1940 cc de éter) se añade
20. una solución de 66,0 g de 7-(1-pirrolidinil)-2-acetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans) en 1160 cc de benceno y 1160 cc de éter, en un período de 35 minutos. Después de calentar en reflujo durante 15 minutos, se enfria la mezcla en agua helada y luego se la trata con
25. 1 litro de solución de cloruro amónico saturada. Seguidamente se la diluye con 400 cc de agua, se filtra a través de celita (para romper una emulsión) y la capa acuosa se separa y se extrae por dos veces con éter. Las capas orgánicas se lavan

12



277295

con agua y luego con solución de cloruro amónico saturada, se secan (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporan, para obtener un aceite de color ambar.

5. Al aceite anterior se añade una solución amortiguada de 186 g de acetato sódico, 465 cc de agua, 186 cc de ácido acético glacial y 2320 cc de metanol, y la mezcla resultante se calienta en reflujo en atmósfera de nitrógeno durante un período de una hora. Seguidamente se la enfría y se elimina en vacío la mayor parte del metanol. A la suspensión
10. enfriada resultante se añaden 3 litros de ácido clorhídrico 3-n y la mezcla resultante se extrae por tres veces con éter/cloruro de metileno (2,5:1). Las capas orgánicas se lavan por tres veces con solución de bicarbonato sódico al 5%, se secan (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporan, para obtener un
15. aceite de color ambar, que es absorbido del benceno sobre alúmina neutra. La elución con benceno y la cristalización del sólido resultante en éter/hexano proporcionan 23,7 g (41%) de 2-(1-hidroxiisopropil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans),
20. de punto de fusión 116-118,5°C.

Este compuesto manifiesta actividad antigonadotrópica, androgénica y anabólica.

E J E M P L O 7

25. Método alternativo para preparar 2-(1-hidroxiisopropil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos A/B/C/ anti-trans).

Una solución de 20,0 g de 2-(1-hidroxiisopropil)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos



77295

- B/C trans) (preparado en el Ejemplo 3) en 1000 cc de dimetoxi-
etano y 250 cc de etanol se añade, en el curso de 20 minutos,
a una solución de 50 g de litio en 5000 cc de amoníaco líqui-
do. Después de agitar durante 20 minutos, se descarga el
5. color azul por la adición de 500 cc de etanol y se deja
evaporar el amoníaco. El exceso de disolventes se elimina
en vacío, se diluye el residuo con 3 litros de agua y se
aisla el producto por extracción con éter. La capa etérea
se lava con agua, se seca (Na_2SO_4 anhidro) y se evapora. El
10. sólido resultante se cristaliza en éter/hexano para obtener
13,9 g (69%) de 2-(1-hidroxiisopropil)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,
5,8,9,10,10a-decahidrofenantreno (anillos B/C trans), de
punto de fusión 89-91,5°C. Dos cristalizaciones más en
éter/hexano dan un producto que funde a 91,5-92,5°C.
15. Una solución de 12,18 g del decahidrofenantreno
anterior en 250 cc de metanol y 50 cc de ácido clorhídrico
3-n se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente,
en atmósfera de nitrógeno. Luego se la vierte en agua helada
y se aísla el producto con éter. La capa etérea se lava con
20. solución de bicarbonato sódico al 5%, luego con solución de
cloruro sódico saturada, se seca (Na_2SO_4 anhidro) y se evapora.
El sólido resultante se cristaliza en éter/hexano para obtener
10,14 g (88%) de 2-(1-hidroxiisopropil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,
5,6,7,9,10,10a-dodecahidrogenantreno (anillos A/B/C anti-trans)
25. incoloro, de punto de fusión 118-119,5°C. Dos cristalizacio-
nes más en éter/hexano dan un producto puro que funde a
119,5-120,5°C.

277295 12 MAY.



E J E M P L O 8.

Preparación del 2-(1-hidroxiisopropil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,
5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos B/C, cis)

5. A 102,5 g de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno (preparado en el Ejemplo 2 de la patente norteamericana Nº 2,894,958) en 3000 cc de acetato de etilo, se añaden 10 g de carbón paladiado al 10% y se hidrogena la mezcla a temperatura ambiente y presión atmosférica. La
10. cantidad teórica de hidrógeno se absorbe en una hora. Se elimina el disolvente y se cristaliza el residuo en éter de petróleo para obtener 75,6 g de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (isómero predominante, anillos B/C cis), que funde a 85-86°C; rendimiento, 71%.
15. La concentración del agua madre proporciona 21 g de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (isómero estable, anillos B/C cis), que funde a 65-66°C; rendimiento, 21%.
20. El isómero predominante cristalizado anteriormente se convierte en el isómero estable por equilibración con etóxido sódico.
25. En un matraz de fondo redondo y de 3 cuellos, de 1 litro de capacidad, provisto de agitador, embudo de llave y condensador, se depositan 4,2 g de boladuras de magnesio en 25 cc de éter anhidro. A esto se añade una solución de 17,4 g de bromuro de metilo en 150 cc de éter. La adición se efectúa con una progresión tal que se mantenga un reflujo suave. Una vez terminada la adición, se añaden despacio y calentando suavemente 150 cc de benceno que con-
30. tienen 29,1 g de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-

277295 12 MAY



-octahidrofenantreno (isómero estable, anillos B/C cis).

La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente.

El exceso de reactivo Grignard se destruye por adición cuidadosa de una solución de cloruro amónico saturada. Se

5. separan las capas, se extrae la capa acuosa por dos veces con éter, se combinan los extractos etéreos, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan hasta sequedad. El residuo se cristaliza en n-hexano, con lo que se obtienen 25,3 g de 2-(1-hidroxiisopropil)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C cis), que funde a 102-103°C; rendimiento 85%.

A 5 litros de amoníaco líquido, se añaden 20,3 g de 2-(1-hidroxiisopropil)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno (anillos B/C cis) en 1 litro de éter, mientras se agita. Luego se añaden, en un período de 1 hora, 45 g de alambre de litio en trozos pequeños. Se prosigue la agitación durante 1 hora todavía y después se añaden gota a gota

15. 700 cc de etanol. Se deja evaporar el amoníaco, se añaden 2 litros de agua y se extrae el producto en éter. El extracto etéreo se lava con agua y con salmuera, luego se seca y se evapora hasta sequedad, y se obtienen así 20 g de producto crudo. La cristalización en éter proporciona 15,6 g de 2-(1-hidroxiisopropil)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,5,8,9,10,10a-decahidrofenantreno (anillos B/C cis), que funde a 94-96°C; rendimiento, 76%.

120 cc de ácido clorhídrico 3-n se añaden despacio y agitando a 11,9 g de 2-(1-hidroxiisopropil)-7-metoxi-1,2,3,4,4a,5,8,9,10,10a-decahidrofenantreno (anillos B/C cis) disueltos en 500 cc de metanol mantenido a 15°C bajo nitrógeno.

30. Luego se calienta la mezcla hasta 60°C y se la mantiene a esta



277295

temperatura durante 1 hora. Se añaden 2 litros de agua y se extrae el producto en cloruro de metileno. El extracto orgánico se lava con agua y con salmuera. se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad. La cristalización del residuo en acetona proporciona 4,4 g de 2-(1-hidroxiisopropil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos B/C cis), que funde a 164-170°C. Otra recristalización da un producto que funde a 170-172°C; rendimiento, 39%.

5.

10.

Este compuesto manifiesta actividad antigonadotrópica.

E J E M P L O 9.

Preparación del 2-(1-etinil-1-hidroxi-etil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans)

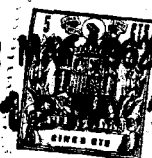
15.

20.

Se burbujea una corriente lenta de acetileno a través de una solución enfriada (hielo seco/acetona) de 16,4 g de litio en 2 litros de amoníaco líquido, hasta que se descarga el color azul (al cabo de unas 6 horas). A esta mezcla, agitada, se añade una solución de 65,6 g de 7-(1-pirrolidinil)-2-acetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans) (preparado en el Ejemplo 5) en 817 cc de dimetoxietano, en un período de 15 minutos. Después de agitar durante 25 minutos, se aparta el baño refrigerador y se substituye por un baño de agua caliente. Cuando se ha evaporado todo el amoníaco, se añaden 800 cc de benceno y se deja la mezcla en agitación a temperatura ambiente y bajo nitrógeno durante la noche. Luego se elimina el disolvente

25.

30.



277295

- en vacío y se diluye el residuo con 900 cc de éter. A continuación se enfría el matraz en una mezcla de hielo y agua y se trata la mezcla agitada con 2 litros de solución de cloruro amónico saturada. Se separa la fase orgánica y se extrae la
5. fase acuosa, por dos veces, con éter/cloruro de metileno (2,5:1). Las capas orgánicas se lavan una vez con agua, luego dos veces con solución de cloruro amónico saturada, se secan (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporan, con lo que se obtienen 61 g de un aceite rojizo.
10. Al aceite anterior se añade una solución amortiguada de 96,5 g de acetato sódico, 219 cc de agua, 96,5 cc de ácido acético y 1100 cc de metanol, y la mezcla resultante se calienta en reflujo durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Luego se la enfría y se elimina en vacío la mayor
15. parte del metanol. Al residuo enfriado (baño de hielo) se añaden 2 litros de ácido clorhídrico 3-n y luego se extrae la mezcla por tres veces con éter/cloruro de metileno (2,5:1). Se lavan las capas orgánicas cuatro veces con solución de bicarbonato sódico al 5%, se secan (Na_2SO_4 anhidro) y se
20. evaporan, para obtener 40,7 g de un aceite de color ambar, que se absorbe de benceno/hexano (3;1) sobre 625 g de alúmina neutra. La elución con benceno y benceno/éter (4;1) y la cristalización del sólido resultante en cloruro de metileno/éter proporcionan 20,2 g (34%) de 2-(1-etinil-1-hidroxi-etil)-7-
25. -oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno crudo (anillos A/B/C anti-trans) (color amarillo pálido), de punto de fusión 119-144°C. Otros 1,12 g, de punto de fusión 113-125°C, se recuperan del agua madre. Por recristalización por cuatro veces en metanol acuoso se obtiene una muestra
30. pura, constituida por un sólido incoloro, de punto de fusión



77295 12 MAY. 1962

144-155°C.

Este compuesto manifiesta actividad antiandrogénica.

EJEMPLO 10.

5. Preparación del 2-(1-vinil-1-hidroxietil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans)

10. Se hidrogena sobre 850 mg de catalizador Lindlar (patente norteamericana N° 2,681,938) (t=23°C, p=764 mm), una solución de 9,0 g del etinilcarbinol del Ejemplo 9 en 210 cc de hexano, 73 cc de piridina y 0,42 cc de quinolina. Después de la absorción de 735 cc de hidrógeno (0,92 moles), la rapidez de hidrogenación disminuye notablemente y la reacción se detiene. Se elimina el catalizador por filtración en celita. El filtrado se diluye con agua y se extrae por tres veces con éter. Las capas orgánicas se lavan por tres veces con agua, luego dos veces con ácido clorhídrico 3-n y dos veces con solución de bicarbonato sódico al 5%. Se secan las capas orgánicas (Na₂SO₄ anhidro) y se las evapora para obtener un sólido de color amarillo pálido, que cristalizado en éter/hexano, da 7,90 g (87%) de 2-(1-vinil-1-hidroxietil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans) de color amarillo pálido y punto de fusión 101,5-103,5°C. El punto de fusión no se altera por ulterior cristalización en éter/hexano.

25. Este compuesto tiene actividad antiandrogénica.



EJEMPLO 11.

Preparación del 2-(1-etil-1-hidroxietil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans)

5. A. Por hidrogenación del 2-(1-etinil-1-hidroxietil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans)

10. Se hidrogena sobre 59 mg de carbonato cálcico paladiado al 5% una solución de 272 mg de 2-(1-etinil-1-hidroxietil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans) en 4 cc de benceno y 3,0 cc de hexano (temperatura, 23°C; presión, 768 mm). Después de la absorción de 47 cc de hidrógeno (cálculo teórico para 2 moles = 48 cc), la rapidez de hidrogenación decrece manifiestamente y la reacción se detiene. Se elimina el catalizador por filtración en celita y el filtrado se evapora en vacío hasta sequedad, para obtener un aceite incoloro. El compuesto

15. se cristaliza en éter/hexano para obtener 135 mg (49%) de 2-(1-etil-1-hidroxietil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans) incoloro, de punto de fusión 76-81°C. Una nueva cristalización en éter/hexano da un producto que funde a 78-82°C.

20.

25. B. Por hidrogenación de 2-(1-vinil-1-hidroxietil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans)

30. Se hidrogena sobre 50 mg de carbonato cálcico paladiado al 5% una solución de 274 mg de 2-(1-vinil-1-hidroxietil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidro-

77295

12 MAR



fenantreno (anillos A/B/C anti-trans) en 5,0 cc de benceno y 5,0 cc de hexano (temperatura, 24°C; presión, 770 mm).

Después de la absorción de 19,5 cc de hidrógeno (cálculo teórico para 1,0 mol = 24,1 cc), ésta cesa. Se elimina el

5. catalizador por filtración en celita y se evapora el filtrado en vacío hasta sequedad, con lo que se obtiene un aceite incoloro. El compuesto se cristaliza en éter/hexano para obtener 220 mg (80,5) de producto incoloro, de punto de fusión 78-84°C. Una nueva cristalización en éter/hexano proporciona

10. 110 mg de producto incoloro, de punto de fusión 77-80,5°C. No existe depresión del punto de fusión cuando se mezcla el compuesto con la muestra preparada por el método A.

15. C. Por tratamiento de 7-(1-pirrolidinil)-2-acetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans) con bromuro etílico de magnesio

A una solución agitada de bromuro etílico de magnesio (a base de 19,5 g de magnesio en 70 cc de éter y 61 cc de bromuro etílico en 250 cc de éter) se añade una solución de 24,0 g de 7-(1-pirrolidinil)-2-acetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans) en 400 cc de benceno y 400 cc de éter, en un período de 35 minutos. Después de calentar en reflujo durante 45 minutos, se enfría la mezcla en agua helada y luego se la trata con 400 cc de solución de cloruro amónico saturada.

20. A continuación se la diluye con 300 cc de agua y se la extrae por dos veces con éter/cloruro de metileno (2,5:1). Las capas orgánicas se lavan con agua y solución de cloruro sódico saturada y luego se combinan, se secan (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporan, con lo que se obtiene un aceite de color ambar.
- 25.
- 30.

2772952



- Al aceite anterior se añade una solución de 48 g de acetato sódico, 120 cc de agua, 48 cc de ácido acético y 600 cc de metanol, y la mezcla resultante se calienta en reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Luego se
5. la enfria y se elimina en vacío la mayor parte del metanol. A la suspensión enfriada resultante se añaden 800 cc de ácido clorhídrico 3-n y la mezcla resultante se extrae por tres veces con éter/cloruro de metileno (2,5:1). Las capas orgánicas se lavan por dos veces con solución de bicarbonato sódico al 5%, se secan (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporan, con lo que se obtiene un aceite de color amber, que es absorbido del benceno sobre 250 g de alúmina neutra. La elución con benceno y benceno/éter (9:1) y la cristalización del aceite resultante en éter/hexano proporciona 5,08 g (23%) de producto incoloro, de punto de fusión 77,5-81°C. No hay depresión del
10. punto de fusión cuando se mezcla el compuesto con la muestra preparada por el método A. Los espectros infrarrojos de las dos muestras son idénticos.
15. Este compuesto manifiesta actividad antiandrogénica.
- 20.

EJEMPLO 12.

- Preparación del 2-(1-etinil-1-hidroxietil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-tetradecahidrofenantreno (anillos A/B/C trans-anti-trans)
- 25.

- En un matraz de 12 litros, provisto de un agitador eficiente y de dos torres secadoras (hidróxido potásico) y enfriado (hielo seco/acetona) se depositan 3,5 litros de amoníaco líquido y luego 7,0 g de litio. Después de agitar durante 5 minutos, se añade en el curso de dos minutos una
- 30.

277295

12M



- solución de 35,0 g de 2-(1-etinil-1-hidroxi-*etil*)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans) en 700 cc de dimetoxietano. Se agita la mezcla durante 5 1/2 minutos y luego se descarga el color azul por la adición de 175 g de cloruro amónico. Se deja evaporar el amoníaco durante la noche y el disolvente restante se elimina en vacío. El residuo se trata con 2 litros de agua y se extrae por tres veces con éter/cloruro de metileno (2,5:1). Las capas orgánicas se lavan con agua, se secan (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporan, con lo que se obtiene un aceite amarillo pálido que se absorbe en benceno sobre 200 g de alúmina neutra. La elución con benceno proporciona 2-(1-etinil-1-hidroxi-*etil*)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-tetradecahidrofenantreno (anillos A/B/C trans-anti-trans) sólido (punto de fusión, 101-121°C), que se cristaliza en éter/hexano para obtener 22,8 g (64,5%) de un sólido de color amarillo pálido, de punto de fusión 106-132°C. Se cristaliza una muestra por dos veces en éter/hexano y se obtiene así el producto en forma de un sólido incoloro, de punto de fusión 115-143° C.
5. Este compuesto manifiesta actividad antiandrogénica.

E J E M P L O 13.

25. Preparación del 2-(1-etil-1-hidroxi-*etil*)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-tetradecahidrofenantreno (anillos A/B/C trans-anti-trans)

30. Se hidrogena sobre 1,73 g de carbonato cálcico paladiado al 5% una solución de 9,34 g de 2-(1-etinil-1-hidroxi-*etil*)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-tetradecahidrofenantreno (anillos A/B/C trans-anti-trans) preparado en el Ejemplo 10,

277295¹²



en 138 cc de benceno y 107 cc de hexano (temperatura, 23°C; presión, 762 mm). Después de la absorción de 1410 cc de hidrógeno (cálculo teórico para 2 moles = 1660 cc), ésta cesa. Se elimina el catalizador por filtración en celite y se evapora el filtrado en vacío hasta sequedad. El residuo se cristaliza en éter/hexano para obtener 7,22 g (76,5) de producto de color amarillo pálido y punto de fusión 86-96,5°C. Se filtra en alúmina neutra una muestra pequeña y se la cristaliza en éter/hexano, con lo que se obtiene 2-(1-etil-1-hidroxietil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-tetradecahidrofenantreno (anillo A/B/C trans-anti-trans) en forma de un sólido incoloro, de punto de fusión 89-98°C.

Este compuesto manifiesta actividad antiandrogénica.

15. EJEMPLO 14.

Preparación del 2-(1-vinil-1-hidroxietil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-tetradecahidrofenantreno (anillos A/B/C trans-anti-trans)

20. Se hidrogena sobre 745 mg de catalizador Lindlar una solución de 8,0 g de 2-(1-etinil-1-hidroxietil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-tetradecahidrofenantreno (anillos A/B/C trans-anti-trans) en 185 cc de hexano, 65 cc de piridina y 0,35 cc de quinolina (temperatura, 23°C; presión, 755 mm). Después de la absorción de 550 cc de hidrógeno (cálculo teórico para 1,0 mol = 714 cc), ésta cesa.

25. Se elimina el catalizador por filtración en celite y el filtrado se diluye con agua y se extrae por dos veces con éter/cloruro de metileno (2,5:1). Las fases orgánicas se lavan por dos veces con ácido clorhídrico 3-n y

30.



277295

- por dos veces con solución de bicarbonato sódico. Se combinan las capas orgánicas, se secan (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporan hasta sequedad para obtener un sólido que, cristalizado en éter/hexano, da 7,25 g (90%) de un producto de color amarillo muy claro y punto de fusión 93-103°C. Una
5. pequeña muestra se filtra en alúmina neutra y se cristaliza en éter/hexano, con lo que se obtiene el producto, 2-(1-vinil-1-hidroxietil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-tetradecahidrofenantreno (anillos A/B/C trans-anti-trans),
10. en forma de un sólido incoloro, de punto de fusión 93-103°C.

Este compuesto manifiesta actividad antiandrogénica.

EJEMPLO 15

Preparación del 2-(1-hidroxietil)-7-hidroxi-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-tetradecahidrofenantreno (anillos A/B/C trans-anti-trans)

15. Una solución de 10,0 g de 2-acetil-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno (anillos A/B/C anti-trans) en 200 cc de dioxano/éter (1:1) se añade en el curso de 5 minutos a una solución, agitada, de 2,25 g de litio en 400 cc de amoníaco líquido. Después de agitar durante
20. 10 minutos, se descarga el color azul por la adición de 100 g de cloruro amónico y se deja evaporar el amoníaco. El residuo se diluye con 500 cc de agua y se extrae el producto con éter. La solución etérea se lava por dos veces con agua,
25. se seca (Na_2SO_4 anhidro) y se evapora para obtener un aceite amarillo. Este aceite se disuelve en 250 cc de acetona y se trata a temperatura ambiente con unos 11 cc de una mezcla de oxidación del ácido crómico; el exceso de reactivo se destruye

277295

12



5. con alcohol isopropílico. Se filtra la solución, se evaporan los disolventes y el residuo se diluye con agua y luego se extrae con éter. La solución etérea se lava con solución de bicarbonato sódico al 5%, se seca (Na_2SO_4 anhidro) y se evapora para obtener un sólido de color amarillo pálido. Este se recoge en benceno, se filtra por una corta columna de alúmina neutra y se cristaliza en cloruro de metileno/hexano/éter para obtener 6,44 g (64%) de 2-acetil-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-tetradecahidrofenantreno (anillos A/B/C trans-anti-trans), de punto de fusión 86-91°C, que por medio de varias cristalizaciones en el mismo sistema disolvente se eleva hasta 90-91,5°C.
- 10.

Este compuesto manifiesta actividad antiandrogénica.

15. A una solución de 7,24 g del compuesto anterior en 290 cc de metanol, se añade una solución de hidrobórato sódico (13,0 g) en 50 cc de agua. Después de 2 horas de reposo a temperatura ambiente, se separa la mayor parte del metanol en vacío y se diluye el residuo con 450 cc de agua fría. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua,
20. se seca y se cristaliza en metanol acuoso, con lo que se obtienen 4,55 g (62%) de 2-(1-hidroxietil)-7-hidroxi-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-tetradecahidrofenantreno (anillos A/B/C trans-anti-trans) incoloro, de punto de fusión 150-166°C. Una muestra cristalizada por dos veces en metanol acuoso
25. da un punto de fusión de 162,5-171,5°C.

Este compuesto manifiesta actividad androgénica y anabólica.

26. En el procedimiento de este invento cabe introducir variaciones que, no obstante, no se salgan del alcance ni del espíritu del invento,



277 12 MA

5.

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

= / =

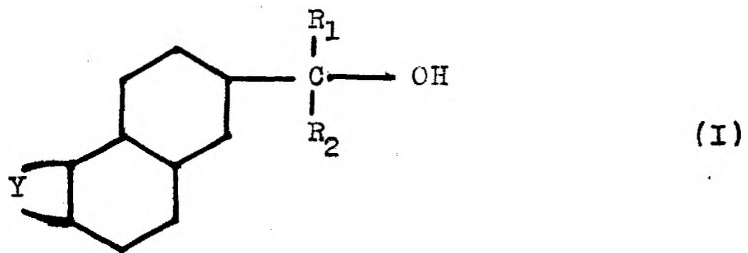
277203



N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente estadounidense nº 109.882 del 15 de Mayo de 1961.

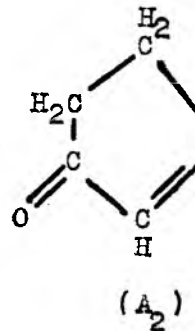
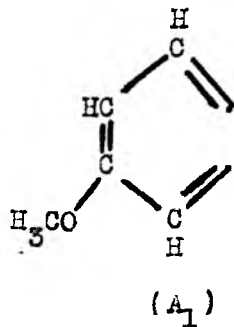
1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de polihidrofenantreno, de la fórmula general
- 5.



10.

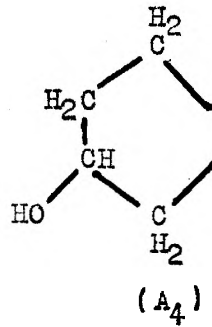
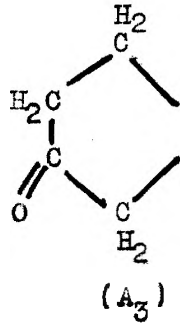
en que R_1 es hidrógeno o alquilo inferior,
 R_2 es hidrógeno, alquilo inferior, vinilo o etinilo e
Y es una de las estructuras siguientes

15.



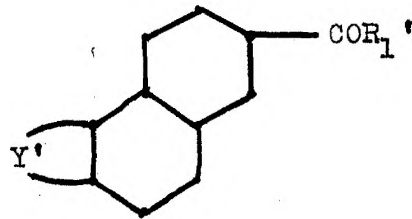


5.



caracterizado porque comprende el convertir el grupo $-\text{COR}_1'$ de un compuesto de la fórmula general

10.



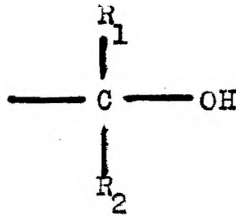
(II)

en que R_1' es alquilo inferior e

Y' es una de las estructuras A_1 , A_2 o A_3 .

15.

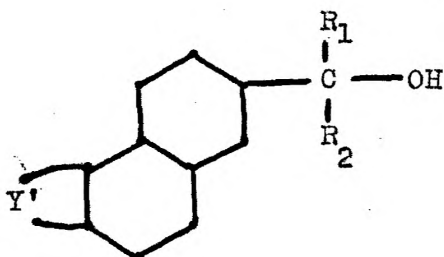
en un grupo de la fórmula general



20.

en que R_1 y R_2 tienen el significado expresado antes, y, si se desea, el convertir los compuestos obtenidos, de la fórmula general

277295



(III)

5.

en que R₁, R₂ e Y' tienen el significado expresado antes, en los compuestos correspondientes que contienen las estructuras A₂, A₃ o A₄, respectivamente.

10.

2. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el grupo -COR₁' del compuesto de partida de la fórmula II se convierte en el grupo -CH₂OH oxidando un compuesto de la fórmula II para transformarlo en el correspondiente derivado de ácido 2-carboxílico, se esterifica este último para formar el correspondiente éster alquílico y luego se reduce este con un hidruro metálico mixto, para formar el correspondiente alcohol primario.

15.

3. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el grupo -COR₁' del compuesto de partida de la fórmula II se convierte en un grupo de la fórmula -CH(R₁')OH reduciendo un compuesto de la fórmula II con un hidruro metálico mixto, hidrógeno activado catalíticamente o isopropóxido de aluminio.

20.

25.

4. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el grupo -COR₁' del compuesto de partida de la fórmula II se convierte en un grupo de fórmula -C(R₁')(R₂')OH en que R₂' es alquilo inferior, vinilo o etinilo, por reacción de un compuesto de la fórmula II (en que se ha protegido de antemano todo grupo

277295



7-oxo) con un reactivo Grignard de alquilo inferior o un acetiluro de metal alcalino y, si se desea, cualquier derivado etinílico obtenido se reduce catalíticamente para formar el correspondiente derivado de vinilo o etilo.

5. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula III, en que Y' representa la estructura A₁, se trata con litio en amoníaco líquido y el producto de la reacción se hidroliza para formar un compuesto de la fórmula III en que Y' tiene la estructura A₂.

10. 6. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula III, en que Y' representa la estructura A₂, se reduce con litio en amoníaco líquido, para formar un compuesto de la fórmula III en que Y' tiene la estructura A₃.

15. 7. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula III, en que Y' representa la estructura A₃, se reduce con un hidruro metálico mixto o con isopropóxido de aluminio para formar un compuesto de la fórmula III en que Y' tiene la estructura A₄.

20. 8. Procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que en concepto de material de partida se emplea 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno.

25. 9. Procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, caracterizado por el hecho de que en concepto de material de partida se emplea 2-acetil-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno.

30.

277295



10. Procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 9, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar 2-acetil-7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno con pirrolidina, en presencia de un catalizador ácido, para formar 7-(1-pirrolidinil)-2-acetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahidrofenantreno, se hace reaccionar este último compuesto con acetiluro de litio y se hidroliza el producto resultante con ácido acuoso, para formar 2-(1-etinil-1-hidroxi etil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno.
- 5.
- 10.
11. Procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 9, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar 2-acetil-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno con pirrolidina, en presencia de un catalizador ácido, para formar 7-(1-pirrolidinil)-2-acetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahidrofenantreno, se hace reaccionar este último compuesto con bromuro de metilmagnésio y se hidroliza el producto resultante para formar el 2-(1-hidroxiisopropil)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno.
- 15.
- 20.
12. Procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar 2-hidroximetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno con litio, en amoníaco líquido, y el producto de la reacción se hidroliza con agua o ácido acuoso para formar el 2-hidroximetil-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno.
- 25.
13. Procedimiento en conformidad con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar 2-(1-etinil-1-hidroxi etil)-7-oxo-

277295



-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno con litio, en amoníaco líquido, para formar el 2-(1-etinil-1-hidroxietyl)-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-tetrahidrofenantreno.

5. 14. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de polihidrofenantreno.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 39 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 12 de Mayo de 1962

10.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES
P. P.