

286306



PATENTE DE INVENCION

CIBA Case 5049/1-4

## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de A-nor-B-homo-esteroides".

286306

==.==.==.==.==

*Solicitante:* CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en:  
Basilea, Suiza.

==.==.==.==.==

El objeto de la presente invención es la obtención de A-nor-B-homo-esteroides, especialmente de los nuevos 3-oxo- y 3,6-dioxo-A-nor-B-homo-esteroides, partiendo de los 3-oxo-4,5-óxido-esteroides.

Los compuestos mencionados forman una nueva

286306

22



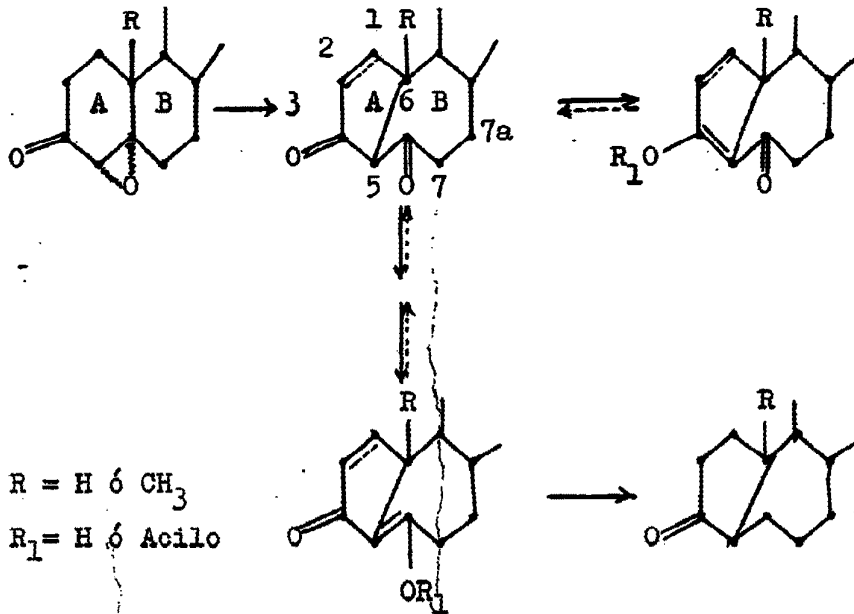
- 2 -

- clase de esteroides biológicamente activos o de productos intermedios para su obtención. Así muestran especialmente los 3,6-dioxo-A-nor-B-homo-androstanos y  $\Delta^1$ -androstenos, que en la posición 17  $\beta$  muestran un grupo hidroxílico libre o esterizado, así como también los correspondientes compuestos de 3-oxo, con una muy reducida actividad andrógena; una elevada eficacia anabólica. Los compuestos del 3,6-dioxo-A-nor-B-homo-pregnano, especialmente aquellos que en la posición 20 y, en caso dado, en la posición 11 muestran un grupo de oxo, en la posición 17 y/o en la posición 21 y posición 11  $\beta$  muestran grupos hidroxílicos, son de gran interés como nuevos compuestos con efecto represor de inflamaciones o antioestrógeno y progestativo.
5. Los esteroides con armazón A-nor-B-homo hasta hoy conocidos, el 6-oxo-A-nor-B-homo-colestano y el 6-oxo-17  $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ - y -5  $\beta$ -A-nor-b-homo-androstano y sus 17-benzoatos se obtenían mediante tratamiento básico de los compuestos 4 $\alpha$ -tosiloxi-5 $\alpha$ -hidroxílicos correspondientes.
10. Se ha descubierto ahora que los A-nor-B-homo-esteroides se pueden obtener en forma nueva y más sencilla si los 3-oxo-4,5-oxido-esteroides se radian con luz ultravioleta y, si se desea, los 3,6-dioxo-A-nor-B-homo-esteroides obtenidos se transforman en sus derivados funcionales y/o sales metálicas y, si se desea, se hidrizan los  $\Delta^5$ -3-oxo-6-aciloxi-A-nor-B-homo-esteroides obtenidos.
15. El presente procedimiento se representa por ejemplo por el siguiente esquema de fórmulas parciales:
- 20.
- 25.
- 30.

286306



- 3 -



- Los 3-oxo-4- $\alpha$ , 5 $\alpha$ - así como -4 $\beta$ , 5 $\beta$ -óxido-esteroides saturados en la posición 1 y 2, empleados como material de partida, se pueden obtener de los correspondientes compuestos de  $\Delta^4$ -3-oxo-, en forma en sí conocida, por ejemplo mediante tratamiento con agua oxigenada alcalina o perácidos, o también mediante hidratación de los  $\Delta^1$ -3-oxo-4,5-óxido-esteroides. Estos materiales de partida, mencionados en último lugar, son nuevos; se pueden obtener sorprendentemente directamente de los  $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-esteroide-dienos mediante tratamiento con perácidos, por ejemplo perácidos orgánicos, tales como perácidos alifáticos bajos y aromáticos, por ejemplo con ácido peracético, perácido benzoico y mono-perácido ftálico, o, sin embargo, también por deshidratación de los 3-oxo-4,5-óxido-esteroides 1,2-saturados arriba mencionados, por ejemplo con dióxido de selenio o dicloroquinona dicianica.

La radiación según la presente invención de los 3-oxo-4,5-óxido-esteroides, se efectúa ventajosa-

286306



- 4 -

- mente en disolventes orgánicos, por ejemplo en hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos, tales como pentano, hexano, ciclohexano y ciclohexano metílico. Especialmente adecuados son los éteres alifáticos y cicloalifáticos, tal como, por ejemplo, el éter dietílico y dioxano.
- 5.

- Como fuente de luz son adecuadas la luz artificial o la luz natural fuerte; preferentemente se emplea luz ultravioleta, tal y como se produce en los quemadores de mercurio de baja y de alta presión, o fuerte luz solar. La radiación se efectúa preferentemente a temperaturas entre 0 y +80°.
- 10.

- En los 3,6-dioxo-A-nor-B-homo-esteroides, obtenidos como productos de reacción presentes como compuestos  $\beta$ -diceto en parte principal en forma enólica, se pueden disociar hidrolíticamente los grupos de éster o grupos protectores tales como cetales o grupos bismetilendioxo, en caso dado existentes, y oxidar los grupos hidroxilo libres a grupos oxo. Por otra parte, se pueden transformar los productos del procedimiento, en forma en sí conocida, en sus derivados cetónicos funcionales derivables de la forma enólica, así como en sales metálicas. Así se obtiene por acilación, así por ejemplo por tratamiento con anhídridos del ácido carbónico, tal como anhídrido acético o anhídrido del ácido propiónico, los correspondientes ésteres enólicos y con medios esterificantes tal como por ejemplo alcoholes, tioalcoholes, en presencia de catalizadores ácidos, el éter enólico respectivamente, tioenólico.
- 15.
- 20.
- 25.
30. Mediante reacción de los productos del procedimiento,

286306



- 5 -

por ejemplo con hidracinas, se forman hidrazonas cíclicas, que también se pueden considerar como derivados pirazólicos, Mediante reacción con sales de cobre-(II) se forman los correspondientes complejos de cobre.

5. Los  $\Delta^5$ -3-oxo-6-aciloxi-A-nor-B-homo-esteroides, obtenidos según la presente invención, se pueden mediante hidratación catalítica, en forma en sí conocida, tal como por hidratación, por ejemplo en benceno o alcohol, con carbón de palladio o catalizador de palladio-carbonato de bario, transformar en los correspondientes 6-oxo-A-nor-B-homo-esteroides saturados, insustituídos en 6.
10. Los 3-oxo-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ - y 4 $\beta$ ,5 $\beta$ -óxido-esteroides empleados como materiales de partida para el presente procedimiento, pertenecen preferentemente a la serie de los androstanos, pregnanos, colanos, colestanos, espirostanos y cardanolidos, así como a las correspondientes series de 19-nor y, adicionalmente a las agrupaciones mencionadas, pueden mostrar en una o varias de las posiciones 6,7,8,9,11,12,14,15,16,17,18, 19,20 y 21 ulteriores sustituyentes, tales como grupos de alquilo (por ejemplo metilo) y/o átomos de halógeno, grupos oxo libres o funcionalmente modificados y grupos hidroxílicos libres, esterizados o eterizados.
15. Además los materiales de partida pueden contener uniones dobles, especialmente como arriba mencionado, entre los átomos de carbono 1 y 2. También se pueden emplear mezclas de los dos epóxidos isómeros en la posición 4,5.
20. Materiales de partida especialmente importantes son por ejemplos los compuestos siguientes: 3-oxo-4 $\alpha$ ,
- 25.
- 30.

286306



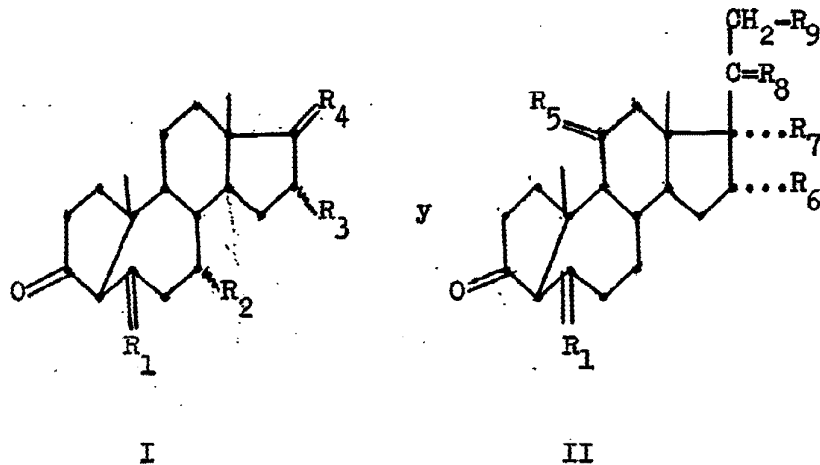
- 6 -

- 5 $\alpha$ -oxido- y -4 $\beta$ ,5 $\beta$  oxido-17-hidroxi-androstano y sus ésteres, 3,17-dioxo-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -oxido y -4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-androstano y su cetal 17-etilénico, 3-oxo-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -oxido- y 4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ -alquilo-, -17 $\alpha$ -alquenilo- y -17 $\alpha$ -alquinilo-17 $\beta$ -hidroxi-androstanos y sus ésteres, tal como por ejemplo el 3-oxo-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -oxido- y -4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metilo-, -17 $\alpha$ -etilo-, -17 $\alpha$ -vinilo-, -17 $\alpha$ -etinilo- y -17 $\alpha$ -alilo-androstano, 3,20-dioxo-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -oxido- y -4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-pregnano, 3,20-dioxo-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -oxido- y -4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ -hidroxi-pregnano y sus ésteres, 3,20-dioxo-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -oxido- y 4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-21-hidroxi-pregnano y sus ésteres, 3,20-dioxo-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -oxido- y -4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-pregnano, sus ésteres y los compuestos 17,20;20,21-bis-metilenodioxi, 3,20-dioxo-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -oxido- y -4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregnano, sus ésteres y compuestos 17,20;20,21-bis-metilenodioxi, así como también, por ejemplo, la lactona del  $\Delta^1$ -3-oxo-4,5-oxido-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -( $\beta$ -carboxietilo)-androstenos y la 1-dehidro-4,5-oxido-testololactona, además los derivados de los compuestos arriba mencionados insaturados en la posición 1 y 2. Los compuestos 17- ó 20-oxo se emplean preferentemente en forma de sus 17- ó 20-monocetales.
- Otro objeto de la presente invención son los
25. 3,6-dioxo-A-nor-B-homoesteroides que se obtienen según el presente procedimiento, así como sus derivados funcionales, tal como por ejemplo sus ésteres enólicos derivables de la forma enólica tautómera de los ácidos carbónicos y sulfónicos orgánicos, especialmente alifáticos bajos y aromáticos, tal como por ejemplo el
- 30.



- ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido benzoico, ácido p-tolueno-sulfónico y éter enólico y tioéter enólico, así por ejemplo el éter y tioéter alquílico bajo, tal como metílico, etílico y propílico, así como las correspondientes sales metálicas, por ejemplo los complejos de cobre.

Especialmente valiosos son los compuestos de las fórmulas I y II



10. donde  $R_1$  está por dos átomos de hidrógeno o un grupo oxo,  $R_2$  por un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo bajo en  $\alpha$  ó  $\beta$ ,  $R_3$  por un átomo de hidrógeno, un resto de alquilo bajo en  $\alpha$  ó  $\beta$ , ó un grupo hidroxílico libre, esterizado o eterizado;  $R_4$  por un grupo oxo<sup>3</sup> un grupo hidroxílico en  $\beta$  libre, esterizado o eterizado y un
15. átomo de hidrógeno, un resto de hidrocarburo bajo alifático o un grupo  $\beta$ -carboxietílico libre o esterizado,  $R_5$  por un grupo oxo o dos átomos de hidrógeno y un grupo hidroxílico libre o esterizado,  $R_6$  y  $R_7$  por un átomo de hidrógeno, un resto de alquilo bajo o un grupo hidroxílico libre, esterizado o eterizado,  $R_8$  por un grupo oxo
- 20.

2863082



- 8 -

- libre o cetalizado o un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico libre, esterizado o eterizado y  $R_9$  por un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico libre, eterizado o esterizado, sus formas tautomeras, por ejemplo sus 3- ó 6-enoles y sus derivados funcionales y sus derivados 1-dehidro.
- 5.
- Los compuestos de la fórmula I, donde  $R_4$  está por un grupo hidroxílico libre, esterizado o eterizado y un átomo de hidrógeno, muestran una proporción anabol-androgénica favorable, aquellas donde  $R_4$  contiene un grupo de alquilo bajo, muestran también este efecto con administración peroral. Si  $R_4$  contiene un resto hidrocarburo insaturado, especialmente un grupo vinílico, alílico, etínico o propiónico, que también puede estar halogenizado, por ejemplo fluorizado, entonces
- 10.
- 15.
- estos compuestos muestran un efecto gestageno o represor de ovulación. Los compuestos de la fórmula II, donde  $R_9$  está por un grupo oxo y  $R_9$  por un átomo de hidrógeno muestran propiedades progestativas especialmente buenas, mientras aquellas que muestran un grupo 17-aciloxi con menos de 4 átomos de carbono también se pueden aplicar peroralmente y aquellas donde el grupo 17-aciloxi contiene más de 4 átomos de carbono, después de aplicación parenteral, muestran un efecto protraente.
- 20.
- 25.
- Los compuestos sustituidos en 21 y en caso dado en 11, especialmente aquellos con un grupo 11  $\beta$ -hidroxílico, muestran un efecto represor de inflamación y regulador del régimen electrolítico. Los nuevos A-nor-B-homocolestanos muestran una eficacia anticolesterinaémica.
- 30.
- Sean especialmente mencionados los siguientes

286306

- 9 -



- 3,6-dioxo-A-nor-B-homo-androstanos y -pregnanos: 3,6, 17-trioxo-A-nor-B-homo-androstano, 3,6-dioxo-17 $\beta$ -hidroxi-A-nor-B-homo-androstano y sus 17-ésteres, 3,6-dioxo-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -alquilo-, -17 $\alpha$ -alquenilo- y
5. -17 $\alpha$ -alquinilo-A-nor-B-homo-androstanos, tal como por ejemplo el 3,6-dioxo-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metilo-, -17 $\alpha$ -etilo-, -17 $\alpha$ -vinilo-, -17 $\alpha$ -etinilo-, -17 $\alpha$ -alililo- y -17 $\alpha$ -trifluoro-metilo-propinilo-A-nor-B-homo-androstano y sus 17-ésteres, además 3,6,20-trioxo-A-nor-B-homo-
10. pregnano, 3,6,20-trioxo-17 $\alpha$ -acetoxi-A-nor-B-homopregnano, 3,6,11,20-tetraoxo-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-A-nor-B-homopregnano y sus ésteres, 3,6,20-trioxo-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-A-nor-B-homopregnano y los derivados correspondientes insaturados en la posición 1,2 de los
15. compuestos mencionados, especialmente el  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-17 $\beta$ -hidroxi-A-nor-B-homopregnano y sus ésteres y los compuestos sustituidos en la posición 17 $\alpha$  por restos de alquilo bajo saturado o insaturado, tal como por ejemplo el  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metilo-, -17 $\alpha$ -
20. -vinilo- y -17 $\alpha$ -etinilo-A-nor-B-homopregnano y sus ésteres, así como también el  $\Delta^1$ -3,6,20-trioxo-A-nor-B-homopregnano,  $\Delta^1$ -3,6,20-trioxo-17 $\alpha$ -aciloxipregnano,  $\Delta^1$ -3,6,20-trioxo-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-A-nor-B-homopregnano y sus ésteres, la lactona del  $\Delta^1$ -3,6-
25. dioxo-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -( $\beta$ -carboxietilo)-A-nor-B-homopregnano y la 1-dehidro-6-oxo-A-nor-B-homopregnanolactona, además los correspondientes éster enólico, éter enólico y tioéter enólico, así como también las sales metálicas, especialmente las sales de cobre de los
30. compuestos 3,6-dioxo.

286306

22



- 10 -

- En los ésteres arriba mencionados son los restos ácidos especialmente aquellos de ácidos carbónicos alifáticos, cicloalifáticos, aralifáticos, aromáticos y heterocíclicos con 1-15 átomos de carbono, por ejemplo formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acetatos trimetílicos, capronatos, valerianatos, oenantatos, decanoatos, propionatos ciclo-pentílicos, hexahidrobenczoatos, propionatos fenílicos, benzoatos, furoatos, trifluoroacetatos, carbonatos metílicos y etílicos, etc.
5. Los A-nor-B-homo-esteroides obtenidos en caso dado de la serie colánica, colestánica, espiros-tánica y cardanolídica se pueden, si se desea, transformar según métodos conocidos en los compuestos de alta eficacia farmacológica de la serie androstánica o pregnánica, por ejemplo en forma acilolítica, oxidativa y/o microbiológica.
10. Los nuevos compuestos farmacológicos pueden emplearse como medicamentos en la medicina humana y veterinaria, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos. Estos contienen a los nuevos compuestos junto con materiales vehículo farmacéuticos, orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, que sean adecuados para la aplicación enteral, por ejemplo oral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tal como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, colestestina y otros
15. 20. 25. 30.

286306

22 MAR 1953



- 11 -

- vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo como tabletas, grageas o cápsulas, o en forma líquida o semi-líquida, como soluciones, suspensiones, emulsiones, ungüentos o cremas. En caso dado estos productos farmacéuticos estarán esterilizados y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación, emulsión, sales para variar la presión osmótica o topes. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos. Su preparación se efectúa en forma conocida. Contendrán el material activo en una cantidad de 0,1 - 200 mg por unidad de dosificación o en 0,03 - 50 %, especialmente en 0,1 - 10 % en peso.
5. El procedimiento se describe con más detalles en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados Centígrados. Los espectros de absorción UV se han recibido en solución etanólica y los giros específicos se han medido en solución de cloroformo en un tubo de 1 dm de longitud.
10. Las radiaciones de UV se efectúan bajo atmósfera de nitrógeno en un recipiente de cuarzo en el cual la fuente de luz está dispuesta centralmente y se enfría con agua. Como fuentes de luz sirven mecheros de baja presión NK 6/20 (Luz monocromática de longitud de onda 254 m $\mu$ ) y mecheros de alta presión Q 81 (ambas "Quarzlampen GmbH" de Hanau).
15. Si no se describe de otra manera la mezcla de reacción se prepara como sigue: Recepción del mismo en éter, lavado de la fase orgánica con agua hasta el punto
- 20.
- 25.
- 30.

286306<sup>1/22</sup>



- 12 -

5. neutro y evaporación en el evaporador de rotación de la solución etérica secada sobre sulfato sódico anhidro. Para la cromatografía se emplea, si no se indica lo contrario, 30 veces la cantidad de óxido de aluminio neutro de la actividad II.

EJEMPLO 1

10. 15 g de acetato de 1-dehidro-testosterona se dejan reposar en una solución de perácido benzoico en 130 ml de cloroformo (8,5 mg/ml) durante 4 días en la oscuridad a temperatura de ambiente. La solución de reacción se diluye a continuación con éter y consecutivamente se agita con solución acuosa de yoduro potásico y tiosulfato sódico. Se obtiene un producto, en bruto parcialmente cristalino, que se cromatografía en óxido de aluminio. La mezcla de benzol-hexano (2:1) eluye 3,6 g de una fracción cristalina y la mezcla benzol-éter (1:1) 7,5 g de material de patida invariado.

20. La primera de las fracciones se recrystaliza cuatro veces de acetona-hexano y da 2,15 g de  $\Delta^1$ -3-exo-4 $\beta$ ,5 $\beta$ -óxido-17 $\beta$ -acetoxi-androsteno del punto de fusión constante 144-145°.  $[\alpha]_D^{25} = +250^\circ$  (c=1,02) Espectro UV:  $\lambda_{max} = 232 \text{ m}\mu$  (log  $\mathcal{E} = 3,96$ ) Espectro IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1725, 1680, 1623, 1255 \text{ cm}^{-1}$ .

25. De los productos de la lejía madre se pueden obtener, mediante recrystalización, (dos veces de acetona-hexano y ocho veces de etanol) 130 mg de  $\Delta^1$ -3-oxo-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -óxido-17 $\beta$ -acetoxi-androsteno del punto de fusión constante 139-141°. Espectro UV:  $\lambda_{max} = 227,5 \text{ m}\mu$  (log  $\mathcal{E} = 4,02$ ). Espectro IR: (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1722, 1677, 1612, 1256 \text{ cm}^{-1}$ .
- 30.

EJEMPLO 2

- 200 mg de  $\Delta^1$ -3-oxo-4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-17 $\beta$ -acetoxi-androsteno se hidratan en presencia de 200 mg de carbón de palladio al 5 % en 10 ml de benzol. Terminada la recepción de hidrógeno (1 mol) se filtra la solución a través de celita, se evapora en vacío y el residuo se recristaliza de acetona-hexano; P.F. 153-155°. Espectro UV: Absorción final a 210 m $\mu$  ( $\log \mathcal{E} = 3,36$ ). Espectro IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1725, 1260 \text{ cm}^{-1}$ ,  $[\alpha]_D = +1312$  (c = 1,85). El producto es según el punto de fusión mixto y el espectro IR, idéntico a un preparado auténtico de 3-oxo-4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-17 $\beta$ -acetoxi-androstano; Punto de fusión 153-155°,  $[\alpha]_D = +1352$  (c = 1,30).

EJEMPLO 3

- 30 mg de  $\Delta^1$ -3-oxo-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -oxido-17 $\beta$ -acetoxi-androsteno se hidratan con 30 mg de carbón de palladio al 5 % en 3,5 ml de benzol como la  $\Delta^1$ -3-oxo-4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-17 $\beta$ -acetoxi-androsteno en el ejemplo 2. El producto resultante funde después de cristalización de acetona-hexano constante a 164-165°,  $[\alpha]_D = -682$  (c = 0,64). Espectro UV: Absorción final a 210 m $\mu$  ( $\log \mathcal{E} = 3,49$ ). Espectro IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1715, 1268 \text{ cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 4

- 2,0 g de  $\Delta^1$ -3-oxo-4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-17 $\beta$ -acetoxi-androsteno se disuelven en 200 ml de dioxano y se radian con un quemador de baja presión durante 40 horas. La solución se evapora a continuación en vacío. El residuo cristalino no muestra en la cromatografía de capa delgada (Fundente: Benzol, metanol (19:1) más material de partida. Después de disolver y precipitar tres

- 1 -  
286306

- veces de cloruro metilénico-metanol se obtienen 1,60 g de  $\Delta^{1-3,6}$ -dioxo- $17\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androsteno del punto de fusión constante 171, 172°. Test de  $\text{FeCl}_3$ : positivo.  $[\alpha]_D^{25} = +98^\circ$  (c = 0,65). Espectro UV:  $\lambda_{\text{max}} = 239 \text{ m}\mu$  (log  $\epsilon = 3,96$ ),  $3,11 \text{ m}\mu$  (log  $\epsilon = 3,87$ ). Espectro IR  $\nu = 1730, 1670, 1618, 1260 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ );  $\nu = 1730, 1658, 1609, 1567$  (débil),  $1256 \text{ cm}^{-1}$  (Nujol).

EJEMPLO 5

- 380 mg de  $\Delta^{1-3}$ -oxo- $4\alpha,5\alpha$ -óxido- $17\beta$ -acetoxi-androsteno, disueltos en 100 ml de dioxano, se radian con un quemador de baja presión durante 2 horas y la solución se evapora seguidamente en vacío. En el cromatograma de capa delgada (fundente: benzol-metanol (19:1) del residuo no se muestra ningún material de partida. Mediante cromatografía en silicagel se obtienen con mezcla de benzol-éter (19:1) 200 mg de cristales que después de disolver y precipitar tres veces de cloruro metilénico-metanol funden a 164-166° (130 mg). Mediante sublimación en alto vacío a 150° se obtiene el  $\Delta^{1-3,6}$ -dioxo- $17\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androsteno puro del P.F. 171-172°, que según la prueba de mezcla, giro específico  $[\alpha]_D^{25} = +93^\circ$  (c = 0,74) y espectro IR es idéntico al producto descrito en el ejemplo 4.

EJEMPLO 6

- 450 mg de  $\Delta^{1-3,6}$ -dioxo- $17\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androsteno se hidratan en presencia de 450 mg de carbón de palladio al 5 % en 50 ml de benzol. Terminada la recepción de hidrógeno (1 mol. después de 30 min.) se filtra la solución a través de celita y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se cromatografía



22  
2186306

- tografía en silicagel. La mezcla de benzol-éter (9:1) eluye 360 mg de cristales que se disuelven y precipitan tres veces de cloruro metilénico-metanol y dan 310 mg de 3,6-dioxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androstano del P.F. constante 154-156°. Test FeCl<sub>3</sub>: positivo.
5.  $[\alpha]_D = +47^\circ$  (c = 0,72). Espectro UV:  $\lambda_{\max} = 291 \text{ m}\mu$  (log  $\mathcal{E} = 3,96$ ). Espectro IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1721, 1641, 1608, 1255 \text{ cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 7

10. 1,20 g de 3-oxo-4 $\beta,5\beta$ -oxido-17 $\beta$ -acetoxi-androsteno en 120 ml de dioxano se radian 54 horas con un quemador de baja presión y la solución se evapora a continuación en vacío. El residuo contiene, según el cromatograma de capa delgada [fundente: benzol-metanol (19:1)], material de partida y aproximadamente 25 % de 3,6-dioxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androstano.
15. Test de FeCl<sub>3</sub>: positivo. Espectro UV:  $\lambda_{\max} = 293 \text{ m}\mu$  (log  $\mathcal{E} = 3,32$ ). Mediante cromatografía en silicagel, los dos compuestos se separan con mucha dificultad.
20. Con benzol se eluyen solo 35 mg de cristales unitarios que después de disolver y precipitar de cloruro metilénico-metanol funden a 154-156° y según prueba de mezcla, espectro IR, espectro UV ( $\lambda_{\max} = 291 \text{ m}\mu$  log  $\mathcal{E} = 4,01$ ) y giro específico ( $[\alpha]_D = +44^\circ$ , c = 0,64) es
25. idéntico al fotoproducto descrito en el ejemplo 6.



286306

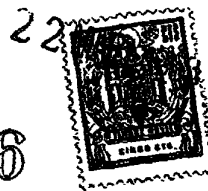
EJEMPLO 8

- 450 mg de 3-oxo-4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-17 $\beta$ -acetoxi-androstano en 100 ml de dioxano se radian durante 2 horas con un quemador de alta presión. El residuo de la solución evaporada en vacío contiene según el cromatograma de capa delgada [Fundente: benzol-metanol (19:1)], espectro UV ( $\lambda_{\text{max}} = 291 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,61$ ) y test de FeCl<sub>3</sub> (positivo) aprox. 45 % de 3,6-dioxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androstano y nada de material de partida. La cromatografía en silicagel da con mezcla de benzol-éter (9:1) 200 mg de cristales que después de disolver y precipitar tres veces de cloruro metilénico-metanol funden a 154-156° (100 mg) y según la prueba de mezcla y espectro IR es idéntico al compuesto descrito en el ejemplo 6.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 9

- 80 mg de 3-oxo-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -oxido-17 $\beta$ -acetoxi-androstano se radian en dioxano en una probeta abierta de cuarzo con un quemador de baja presión durante 10 horas y la solución se evapora seguidamente en vacío. Según el test FeCl<sub>3</sub> (positivo), cromatograma de capa delgada [Fundente: benzol-metanol (19:1)] y espectro UV ( $\lambda_{\text{max}} = 3,41$ ) contiene el residuo, entre otros, material de partida y aprox. 28 % del fotoproducto descrito en el ejemplo 6. La mezcla de difícil separación se cromatografía en silicagel, eluyendo en benzol aprox. 4 mg de cristales unitarios del P.F. 154-156°. El compuesto es, según el punto de fusión de mezcla, espectro IR y UV ( $\lambda_{\text{max}} = 291 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,97$ ) idéntico al 3,6-dioxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androstano.
- 20.
- 25.
- 30.

286306



EJEMPLO 10

440 mg de  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androsteno se dejan reposar en 10 ml de mezcla de anhídrido acético-piridina (1:1) durante 6 días a temperatura de ambiente. La solución se evapora seguidamente en vacío hasta secar y el residuo cristalino se filtra en solución de benzol-éter (9:1) a través de silicagel. Resultan 350 mg de  $\Delta^{1,5}$ -3-oxo-6,17 $\beta$ -diacetoxi-A-nor-B-homo-androstadieno, que después de disolver y precipitar tres veces de acetona-hexano funde a 120-121 $^{\circ}$ , Test de FeCl<sub>3</sub>: negativo.  $[\alpha]_D^{20} = +103^{\circ}$  (c=0,91). Espectro UV:  $\lambda_{max} = 248 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,94$ ). Espectro IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1755, 1722, 1703, 1649, 1595, 1255, 1165 \text{ cm}^{-1}$ .

15. EJEMPLO 11

200 mg de  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androsteno se hidratan en 5 ml de solución de carbonato potásico metanólica saturada durante 24 horas a temperatura de ambiente. Por extracción con éter se obtienen 150 mg de  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-17 $\beta$ -hidroxi-A-nor-B-homo-androsteno, que, después de disolver y precipitar tres veces de metanol, funde constante a 156-159 $^{\circ}$ . Espectro IR (Nujol):  $\nu = 3560, 1671, 1614 \text{ cm}^{-1}$   $[\alpha]_D^{20} = +107^{\circ}$  (c=1,0) Espectro UV:  $\lambda_{max} = 240 \text{ m}\mu, 311 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3.91; 3.82$ ).

25. EJEMPLO 12

80 mg de  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androsteno se disuelven en 20 ml de etanol y se mezcla con una solución de 0,5 g de acetato de cobre y 2 g de acetato sódico en 20 ml de agua. La solución

30.



286306

- de reacción se tinte inmediatamente verde. Después de 15 minutos se vierte en agua y se extrae con benzol. Después de evaporar la fase orgánica en vacío resultan 94 mg de cristales verdes que son unitarios según el cromatograma de capa delgada [fundente: benzol-metanol (19:1)]. Después de cristalizar tres veces de cloruro metilénico-metanol se obtienen 40 mg del complejo de cobre de  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androsteno que se descompone a 300-310°. Espectro UV:  $\lambda_{\max} = 332 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,14$ ),  $246 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,31$ ). Espectro IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1721, 1595, 1565, 1498, 1260 \text{ cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 13

- 580 mg de 3,6-dioxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androstano se acetilizan durante 4 días en mezcla de anhídrido acético-piridina (1:1) a temperatura de ambiente. Después de evaporar la solución de reacción en vacío y filtración del residuo cristalino en solución de benzol-éter a través de silicagel se obtienen el  $\Delta^5$ -3-oxo-6,17-diacetoxi-A-nor-B-homo-androsteno, que después de disolver y precipitar tres veces de acetona-hexano funde constante a 147-149° (425 mg). Espectro UV:  $\lambda_{\max} = 254 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,87$ ) Espectro IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1745, 1720$  (fuerte),  $1638, 1255, 1160 \text{ cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_D^{25} = -10^{\circ}$  ( $c = 1,0$ ).

EJEMPLO 14

- 80 mg de 3,6-dioxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androstano se disuelven en 20 ml de etanol y se mezclan con una solución de 0,5 g de acetato de cobre y 2 g de acetato sódico en 20 ml de agua. La solución

286306



- que se tifie inmediatamente de verde se vierte, después de 15 minutos, en agua y con benzol se aislan 90 mg de cristales verdes que son unitarios según el cromatograma de capa delgada [fundente: benzol-metanol (19:1)]. Después de recrystalizar cinco veces de cloruro metilénico-metanol se descompone el complejo de cobre así obtenido del 3,6-dioxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androstano, a 300-310°. Espectro UV:  $\eta_{\max} = 310$  m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,33$ ), 259 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 3,95$ ). Espectro IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1720, 1578, 1475, 1260$  cm<sup>-1</sup>.

EJEMPLO 15

- 300 mg de 3,6-dioxo-17 $\beta$ -A-nor-B-homo-androstano se calientan con 2 ml de hidrato de hidracina en 10 ml de etanol en el tubo de bomba durante 16 horas a 210°. La solución enfriada se evapora a continuación en vacío hasta secar y los cristales obtenidos (300 mg), que son unitarios según el cromatograma de capa delgada [fundente: benzol-metanol (10:1)], se recrystalizan dos veces de metanol. Se obtiene el derivado pirazólico del 3,6-dioxo-17 $\beta$ -hidroxi-A-nor-B-homo-androstano del punto de fusión constante 152-155° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 57° (c=0,52) Espectro IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 3630, 3640, 1635$  cm<sup>-1</sup> (débil). Espectro UV  $\eta_{\max} = 227$  m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,74$ .

EJEMPLO 16

- 3 g de 3-oxo-4 $\beta, 5\beta$ -óxido-17 $\beta$ -acetoxi-androstano y 900 mg de dióxido de selenio se mezclan con 150 ml de butanol terc. y 1,5 ml de ácido acético glacial. La suspensión se hierve al reflujo durante 24 horas bajo nitrógeno y nuevamente se mezcla con 900 mg de dióxido de selenio y se hierve durante otras 24 horas.

22  
286306



- La solución obtenida se decanta del selenio separado, se evapora y el residuo se disuelve en éster acético. La solución orgánica se lava consecutivamente con solución de  $\text{KHCO}_3$  diluida, agua, una solución de sulfuro amónico, fría como el hielo, recién preparada, solución de amoníaco frío como el hielo, diluida, y agua. Mediante repetida recristalización de acetona-hexano se obtienen 2 g de  $\Delta^1-3\text{-oxo-}4\beta,5\beta\text{-oxido-}17\beta\text{-acetoxi-androsteno}$  del P.F. 144-145°.
- 5.
10. En forma análoga se obtiene del  $4\beta,5\beta\text{-epoxi-}19\text{-nor-testoterona-acetato}$  el  $1\text{-dehidro-}4\beta,5\beta\text{-epoxi-}19\text{-nor-testoterona-acetato}$ .
- EJEMPLO 17
- 9 g de  $\Delta^{1,4}\text{-}3\text{-oxo-}17\alpha\text{-metilo-}17\beta\text{-hidroxi-androstadieno}$  se dejan reposar durante 4 días en la oscuridad a temperatura de ambiente en una solución de perácido benzoico en 140 ml de cloroformo (35 mg/ml). La solución de reacción se diluye a continuación con éter y consecutivamente se agita con solución de yoduro potásico y tiosulfato sódico acuoso. Se obtienen 9,1 g de producto en bruto que se cromatografía en óxido de aluminio neutro (Actividad III; triple cantidad).
- 15.
- 20.
25. Mezcla de benzol y benzol-éter (9:1) eluyen 1830 mg de un material amorfo que nuevamente se cromatografía en óxido de aluminio neutro (act. III; 60 veces la cantidad). Aquí se obtiene con mezcla de benzol-éter (9:1) 1015 mg de material cristalino que después de recristalizar dos veces de acetona-éter de petróleo funde a 165-167° (800 mg).  $[\alpha]_D = 105,12$  ( $c=0,56$ ).
- 30.

286306



Espectro UV:  $\lambda_{\max} = 232 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 9000$ ). Espectro IR:  $\nu = 3600, 1674, 1617 \text{ cm}^{-1}$ .

5. Se trata de una mezcla de 85 % de 3-oxo-4 $\beta$ , 5 $\beta$ -oxido-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metilo- $\Delta^1$ -androsteno y 15 % de 3-oxo-4 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -oxido-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metilo- $\Delta^1$ -androsteno. Las fracciones de éter de ambos cromatogramas dan, despues de recristalizar una vez de acetona-éter de petróleo, 5,3 g de material de partida invariado.

10. 700 mg de la mezcla de arriba se radian durante 46 horas en 200 ml de dioxano. La solución se evapora seguidamente en vacío. Disolviendo y precipitando dos veces el producto en bruto cristalino se obtienen 458 mg de  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-17 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -hidroxi-A-nor-B-homo-androsteno del P.F. 126-128°  $[\alpha]_D = +79,8^\circ$  ( $c = 0,49$ ). Espectro UV:  $\lambda_{\max} = 239 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 8200$ ) y 311  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 6700$ ). Espectro IR:  $\nu = 3610, 1761, 1708 \text{ cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 18

20. Bajo las condiciones indicadas en el ejemplo 4 se obtiene del compuesto bis-metilenodioxi de prednisolona a través del compuesto 4 $\alpha$ , 5 $\alpha$ - $\delta$  4 $\beta$ , 5 $\beta$ -oxido correspondiente obtenido según las indicaciones del ejemplo 1, el compuesto 17,20; 20,21-bis-metileno-dioxi del  $\Delta^1$ -3,6,20-trioxo-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-A-nor-B-homo-pregneno. Este da, después de la hidrólisis, el  $\Delta^1$ -3,6,20-trioxo-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-A-nor-B-homo-pregneno libre.

30. En forma análoga suministra la radiación del  $\Delta^1$ -3-oxo-4 $\alpha$ , 5 $\alpha$ - y -4 $\beta$ , 5 $\beta$ -oxido-17 $\beta$ -acetoxi-19-



nor-androsteno descrito en el ejemplo 16, el  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androsteno.

EJEMPLO 19

200 mg de 3,6-dioxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-

- 5. homo-androstano se disuelven en 10 ml de ácido acético glacial saturado con ácido clorhídrico y se mezcla con 2 ml de mercaptano metílico. Después de 48<sup>horas</sup> se elabora, obteniéndose en rendimiento prácticamente cuantitativo el  $\Delta^{3(5)}$ -metilomercapto-6-oxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-
- 10. B-homo-androsteno del P.F. 166-167°.  $[\alpha]_D = + 124^\circ$  (c = 0,67). Espectro UV:  $\lambda_{max} = 319 \text{ m}\mu$ , (log  $\epsilon = 4,02$ ). Espectro IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1720, 1624, 1255 \text{ cm}^{-1}$ . Mediante desulfuración reductiva con níquel Raney da el compuesto el 6-oxo-17 $\alpha$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androstano
- 15. que funde a 114-115°.  $[\alpha]_D = + 115^\circ$  (c = 0,67). Espectro IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1723, 1692, 1255 \text{ cm}^{-1}$ , que mediante ulterior hidrólisis se transforma en el conocido 6-oxo-17 $\alpha$ -hidroxi-A-nor-B-homo-androstano (P.F. 160-161°;  $[\alpha]_D = + 141^\circ$  (c = 0,61).

20. EJEMPLO 20

250 mg de  $\Delta^{1,5}$ -2-oxo-6,17-diacetoxi-A-nor-

- B-homo-androstadieno se hidratan en 20 ml de benzol con 250 mg de carbón de palladio al 5%. Recepción de H<sub>2</sub>: 25 ml en 20 minutos. La solución liberada del catalizador se evapora en vacio y el residuo se cromatografía en 7 g de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ácido (actividad II). Con mezcla de hexano-benzol (1:1) se aislan 85 mg de cristales que, después de disolver y precipitar dos veces de éter-pentano y sublimación en alto vacio, funden a
- 25.
- 30. 139-140°  $[\alpha]_D = -112^\circ$  (c = 0,49).

2.86306



El preparado es el 3-oxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androstano puro.

EJEMPLO 21

5. 150 mg de  $\Delta^5$ -3-oxo-6,17 $\beta$ -diacetoxi-A-nor-B-homo-androstano se hidratan en presencia de 150 mg de carbón de palladio al 5 % en 5 ml de benzol. Se obtiene una mezcla que se cromatografía en 5 g de  $Al_2O_3$  ácido (actividad II). La mezcla de hexano-benzol (1:1) suministra así 50 mg de 3-oxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androstano que se disuelve dos veces de éter - pentano y se sublima en alto vacío; P.F. 139-140°.  $[\alpha]_D = -116^\circ$  (c=0,43). Espectro IR ( $CHCl_3$ ):  $\eta_{max} = 1727, 1258 \text{ cm}^{-1}$ . El compuesto es idéntico al preparado descrito en el ejemplo 20.

15. EJEMPLO 22

20. 10 mg de 3-oxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androstano se dejan durante 48 horas a temperatura de ambiente en solución de KOH metanólica saturada. Después de elaborar se obtienen 8 mg de 3-oxo-17 $\beta$ -hidroxi-A-nor-B-homo-androstano que después de disolver y precipitar cuatro veces de acetona-hexano funde a 129-130°. Espectro IR ( $CHCl_3$ ):  $\eta_{max} = 3620, 1725 \text{ cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 23

25. 1,5 g de  $\Delta^1$ -3,20-dioxo-4,5-oxido-17 $\alpha$ -acetoxi-pregneno en 500 ml de dioxano se radian durante 72 horas con un quemador de baja presión (temperatura: 26-29°) y la solución se evapora seguidamente en vacío. El residuo se disuelve en 50 ml de alcohol, se diluye con 150 ml de éter y en el embudo separador
- 30.

286306



- se mezcla con 10 ml de sosa cáustica al 10 % fría como el hielo en 50 ml de agua. Después de extraer exhaustivamente con sosa cáustica se reúnen los extractos alcalinos y se acidifican con ácido clorhídrico diluido, con lo que se obtienen 850 mg de
5.  $\Delta^1$ -3,6,20-trioxo-17 $\alpha$ -acetoxi-A-nor-B-homo-pregnano en bruto. Después de cristalizar de cloruro metilénico-éter funde el compuesto limpio a 198-199° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +76° (c = 0,945). En el cromatograma de capa delgada (sistema: bencol/metanol 9:1) se ve solo una
10. única mancha.

La parte no reaccionada con sosa cáustica es de 0,5 g y representa material de partida invariado.

15. El material de partida se puede obtener de la manera siguiente:

- 10 g de  $\Delta^4$ -3,20-dioxo-17 $\alpha$ -acetoxi-pregnano se disuelven en 100 ml de cloruro metilénico y 300 ml de metanol y a 0° se mezcla gota a gota con 60 ml de
20. peróxido de hidrógeno al 30 % y 20 ml de sosa cáustica al 10 % y se agita durante 27 horas a 0°. La mezcla de reacción se vierte entonces en agua de hielo y se extrae con cloruro metilénico y éter. Después de lavar neutro, secar y evaporar en vacío se
25. obtienen 9 g del 3,20-dioxo-17 $\alpha$ -acetoxi-4,5-oxido-pregnano en bruto, que sin ulterior limpieza se emplea para la etapa siguiente.

- 5,16 g de 3,20-dioxo-17 $\alpha$ -acetoxi-4,5-oxido-pregnano en bruto se disuelven en 75 ml de alcohol
30. amflico terciario. Después de agregar 2,5 ml de ácido

22 MAR 1953



286306

- acético glacial y 0,5 g de mercurio se calienta hasta hervir y agitando bien se gotea una solución de 2,5 g de dióxido de selenio en 32 ml de alcohol amílico. Después de 14 horas se enfría, se filtra en vacío a través de una capa de norita y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se recibe en éster acético y consecutivamente se lava con solución de yoduro potásico al 10 %, solución de tiosulfato sódico al 20 %, solución de sosa al 10 % y agua. Después de evaporar el disolvente se obtienen 5,78 g de  $\Delta^1$ -3,20-dioxo-4,5-oxido-17 $\alpha$ -acetoxi-pregнено en bruto que, después de filtrar a través de óxido de aluminio (actividad II) y cristalización de cloruro metilénico-éter, funde a 203-212°.

15. EJEMPLO 24

- 1 g de  $\Delta^1$ -3,6,-20-trioxo-17 $\alpha$ -acetoxi-A-nor-B-homo-pregнено se hidratan en presencia de 1 g de carbón de palladio al 5 % en 100 ml de benzol. Después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada para 1 mol. se filtra del catalizador y se evapora. El residuo es el 3,6,20-trioxo-17 $\alpha$ -acetoxi-A-nor-B-homo-pregnano que después de cristalización de éter funde a 221-224°;  $[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$  (c = 0,164).

25. En forma análoga se reduce el  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-17 $\alpha$ -hidroxi-A-nor-B-homo-androsteno descrito en el ejemplo 17 al 3,6-dioxo-17 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -hidroxi-A-nor-B-homo-androstano del P.F. 158-160°;  $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$  (c = 0,921).

EJEMPLO 25

30. 4,15 g de  $\Delta^1$ -3-oxo-4,5-oxido-17 $\alpha$ -metilo-

22/1/50



286306

17 $\beta$ -acetoxi-androsteno en 500 ml de dioxano se radian durante 72 horas con un quemador de baja presión (Temperatura: 26-30 $^{\circ}$ ) y se elabora según los datos en el ejemplo 23. La parte soluble en sosa cáustica es de 3,63 g y representa el  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-17 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androsteno que, después de cristalización de cloruro metilénico-éter, funde a 206-210 $^{\circ}$ .

10. La reducción catalítica del producto de arriba en solución de benzol en presencia de carbón de palladio al 5 % da el 3,6-dioxo-17 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androstano.

El material de partida empleado para la radiación se puede obtener de la manera siguiente:

15.  $\Delta^4$ -3-oxo-17 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -acetoxi-androsteno se oxida según las indicaciones del ejemplo 23 con peróxido de hidrógeno alcalino al 3-oxo-4,5-oxido-17 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -acetoxi-androstano (P.F. 119-121 $^{\circ}$ , de acetona-hexano) y a continuación se deshidrata mediante dióxido de selenio al  $\Delta^1$ -3-oxo-4,5-oxido-17 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -acetoxi-androsteno.

20.



286306

EJEMPLO 26

3 g de  $\Delta^1$ -3-oxo-4,5-oxido-20 $\beta$ -acetoxi-pregneno en 500 ml de dioxano se radian con un quemador de baja presión (Temperatura: 27-30°) y se elabora según las indicaciones del ejemplo 23. La parte soluble en sosa cáustica suministra 2,16 g de  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-20 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-pregneno, que después de recristalización de cloruro metilénico-éter, funde a 161-163°.  $[\alpha]_D^{25} = +134^\circ$  en cloroformo (c = 0,511). Al mismo tiempo se recuperan 550 mg de material de partida.

El material de partida arriba indicado se puede obtener de la manera siguiente:

El  $\Delta^4$ -3-oxo-20 $\beta$ -hidroxi-pregneno del P.F. 167-170° se oxida según las indicaciones en el ejemplo 23 con peróxido de hidrógeno alcalino y el producto en bruto obtenido se trata con anhídrido acético-piridina y el 3-oxo-4,5-oxido-20 $\beta$ -acetoxipregnano se deshidrata mediante dióxido de selenio al  $\Delta^1$ -3-oxo-4,5-oxido-20 $\beta$ -acetoxi-pregnano.

20. EJEMPLO 27

2 g de  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-20 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-pregneno se hierven en 50 ml de solución de carbonato potásico metanólico saturado, durante 32 horas, bajo nitrógeno y se elabora según las indicaciones en el ejemplo 11, con lo que se obtienen 1,74 g de  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-20 $\beta$ -hidroxi-A-nor-B-homo-pregneno en bruto que, después de recristalizar de cloruro metilénico-éter, funde a 148-149°.  $[\alpha]_D^{25} = -59^\circ$  (c = 0,937).

EJEMPLO 28

30. 800 mg de  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-20 $\beta$ -hidroxi-A-nor-B-



286306

homo-pregnaeno se hidratan en 200 ml de benzol en presencia de 800 mg de carbón de palladio al 5 %. Después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada para 1 mol, se filtra del catalizador y el filtrado se evapora en vacío.

5. El 3,6-dioxo-20 $\beta$ -hidroxi-A-nor-B-homo-pregnaeno obtenido después de cristalización de éter-pentano, funde a 117-118 $^{\circ}$ .

EJEMPLO 29

10. 1,5 g de lactona del  $\Delta^1$ -3-oxo-4,5-oxido-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -( $\beta$ -carboxietilo)-androsteno en 500 ml de dioxano se radian durante 72 horas en un quemador de baja presión (temperatura 26-29 $^{\circ}$ ), la solución se evapora entonces en vacío y se elabora como indicado en el ejemplo 23. El extracto de sosa cáustica representa la lactona del  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -( $\beta$ -carboxietilo)-A-nor-B-homo-androsteno; después de recristalización de cloruro metilénico-éter funde a 185-186 $^{\circ}$   $[\alpha]_D^{25} = +85^{\circ}$ .

20. Mediante hidratación catalítica según las indicaciones en el ejemplo 6 se obtiene de ésta la lactona del 3,6-dioxo-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -( $\beta$ -carboxietilo)-A-nor-B-homo-androstano, que, después de disolver y precipitar de cloruro metilénico-éter, funde a 193-194 $^{\circ}$ . Los A-nor-B-homo-esteroides obtenidos tienen también eficacia diurética y muestran un efecto anti-aldesterónico.

25. El material de partida se puede obtener de la lactona del  $\Delta^4$ -3-oxo-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -( $\beta$ -carboxietilo)-androsteno mediante oxidación con peróxido de hidrógeno y ulterior deshidratación mediante dióxido de selenio según las indicaciones en el ejemplo 23.



286306 22 MAR 1957

EJEMPLO 30.

La radiación de  $\Delta^1$ -3,20-dioxo-4,5-oxido-pregneno según las indicaciones del ejemplo anterior da el  $\Delta^1$ -3,6,20-A-nor-B-homo-pregneno que en la reducción catalítica de la doble unión en la posición 1,2 da el 3,6,20-trioxo-A-nor-B-homopregnano.

5.

El material de partida de arriba se puede obtener de progesterona por epoxidación y deshidratación con dióxido de selenio según el ejemplo 23.

10.

EJEMPLO 31.

En la radiación de los siguientes materiales de partida, que se obtienen según el ejemplo 23 de las  $\Delta^4$ -3-cetonas correspondientes, se logran los productos de radiación mencionados bajo B:

15.

A.Materiales de partida:	B.Productos de radiación
1-dihidro-4,5-oxido-testololactona	1-dehidro-6-oxo-A-nor-B-homo-testololactona
$\Delta^1$ -3-oxo-4,5-oxido-colesteno	$\Delta^1$ -3,6-dioxo-A-nor-B-homo-colesteno P.F. 97 <sup>g</sup> (de pentano)

20.

$\Delta^1$ -3-oxo-4,5-oxido-espirosteno	$\Delta^1$ -3,6-dioxo-A-nor-B-homo-espirosteno
---	--

EJEMPLO 32.

Si una solución de 1,5 g de  $\Delta^1$ -3,20-dioxo-4,5-oxido-17 $\alpha$ -caproniloxi-pregneno en 500 cm<sup>3</sup> de dioxano se radian según las indicaciones del ejemplo 23 y se elabora, entonces se obtiene del producto de reacción por extracción con sosa cáustica diluída fría como el hielo y acidificación del extracto con ácido clorhídrico el  $\Delta^1$ -3,6,20-trioxo-17 $\alpha$ -caproniloxi-A-nor-B-homo-pregneno.

25.

30.

En forma análoga se puede transformar el  $\Delta^1$ -3,20-dioxo-4,5-oxido-17 $\alpha$ -metilo-pregneno en el  $\Delta^1$ -3,6,20-

286306



trioxo-17 $\alpha$ -metilo-A-nor-B-homo-pregneno.

Los materiales de partida se obtienen partiendo del  $\Delta^4$ -3,20-dioxo-17 $\alpha$ -caproniloxi-pregneno, resp.  $\Delta^4$ -3,20-dioxo-17 $\alpha$ -metilo-pregneno mediante oxidación con peróxido

5. de hidrógeno, seguido de deshidratación con dióxido de selenio según las indicaciones del ejemplo 23.

EJEMPLO 33.

10. 1,5 g de  $\Delta^1$ -3-oxo-4,5-oxido-7 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -acetoxi-androsteno en 500 cm<sup>3</sup> de dioxano se radian como descrito en el ejemplo 23, con lo que se obtiene el  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-7 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androsteno.

15. En forma análoga se transforma el  $\Delta^1$ -3-oxo-4,5-oxido-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetil-17 $\beta$ -hidroxi-androsteno en el  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetilo-17 $\beta$ -hidroxi-A-nor-B-homo-androsteno.

20. El  $\Delta^1$ -3-oxo-4,5-oxido-7 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -acetoxi-androsteno y el  $\Delta^1$ -3-oxo-4,5-oxido-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetilo-17 $\beta$ -hidroxi-androsteno se obtienen por ejemplo por reacción del  $\Delta^1,4$ -3-oxo-7 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -acetoxi-androstadieno y  $\Delta^1,4$ -3-oxo-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetilo-17 $\beta$ -hidroxi-androstadieno con perácido benzoico según las indicaciones en el ejemplo 1.

EJEMPLO 34.

25. En la hidratación catalítica según las indicaciones en el ejemplo 6 se obtienen de los compuestos mencionados bajo A los productos de hidratación descritos bajo B:



286306

A. Materiales de partida	B. Productos de hidratación
$\Delta^1$ -3,6,20-trioxo-17 $\alpha$ -caproniloxi-A-nor-B-homo-pregneno	3,6,20-trioxo-17 $\alpha$ -caproniloxi-A-nor-B-homo-pregnano
$\Delta^1$ -3,6,20-trioxo-17 $\alpha$ -metilo-A-nor-B-homo-pregneno	3,6,20-trioxo-17 $\alpha$ -metilo-A-nor-B-homo-pregnano
5. $\Delta^1$ -3,6-dioxo-7 $\alpha$ -17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androsteno	3,6-dioxo-7 $\alpha$ -17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androstano
$\Delta^1$ -3,6-dioxo-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetilo-17 $\beta$ -hidroxi-A-nor-B-homo-androsteno	3,6-dioxo-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetilo-17 $\beta$ -hidroxi-A-nor-B-homo-androstano.

EJEMPLO 35

10. 1,5 g de  $\Delta^1$ -3,20-dioxo-4,5-oxido-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-21-acetoxi-pregneno se radian según las indicaciones en el ejemplo 23 y se elabora, con lo que se obtienen el  $\Delta^1$ -3,6,20-trioxo-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-21-acetoxi-A-nor-B-homo-pregneno y el  $\Delta^1$ -3,6,20-trioxo-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-A-nor-B-homo-pregneno formado por hidrólisis parcial durante la extracción con sosa cáustica del anterior.
- 15.

Según las indicaciones en el ejemplo 6 se pueden transformar los productos de radiación descritos mediante hidratación catalítica en el 3,6,20-trioxo-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-21-acetoxi-A-nor-B-homo-pregnano y el 3,6,20-trioxo-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-A-nor-B-homo-pregnano.

- 20.
- El material de partida empleado más arriba se obtiene del  $\Delta^{1,4}$ -3,20-dioxo-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-21-acetoxi-pregnadieno por reacción con perácido benzoico según las indicaciones en el ejemplo 1.
- 25.

EJEMPLO 36

30. 1,8 g del derivado 17,20;20,21-bis-metilenodioxo de prednisolona se dejan reposar en la oscuridad, a temperatura de ambiente, durante 7 días en una solución



286306

de perácido benzoico en 100 cm<sup>3</sup> de cloroformo. La solución de reacción se diluye a continuación con éter y consecuti-

5. vamente se lava con solución acuosa de yoduro potásico y tiosulfato sódico, agua, solución de hidrogenocarbonato sódico y nuevamente con agua. Después de evaporar se obtienen 1,4 g de una mezcla que contiene el derivado 17,20;20,21-bismetilenodioxi de la 4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ - y 4 $\beta$ ,5 $\beta$ -oxido-prednisolona.

10. 1,4 g de la mezcla de arriba se radian en 170 cm<sup>3</sup> de dioxano durante 14 horas con una lámpara de mercurio de baja presión. Después de elaborar según las indicaciones en el ejemplo 23 se obtienen 420 mg del derivado 17,20;20,21-bismetilenodioxi del  $\Delta^1$ -3,6,20-trioxo-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-A-nor-B-homo-pregneno, que después de filtra-  
15. ción a través de silicagel, decoloración con carbón animal y cristalización de acetona-éter de petróleo funde a 210-230° bajo descomposición;  $[\alpha]_D^{25} = -7^{\circ}$  (c = 0,7)  
Espectro UV:  $\lambda_{max} = 236$  resp. 310 m $\mu$  ( $\epsilon = 8000$  ó 6080).

EJEMPLO 37

20. 1000 tabletas cada una con 5 mg de material activo

Componentes :

	3,6,20-trioxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-pregnano	5,0 g
25.	Lactosa	70,0 g
	Gelatina	3,0 g
	Fécula de trigo	40,0 g
	Fécula de maranta	15,0 g
	Estearato de magnesio	0,7 g
30.	Talco	<u>6,3 g</u>
		140,0 g



22  
286306

Elaboración

La mezcla del material activo con la lactosa y la fécula de trigo se humecta con una solución de gelatina al 10 % para obtener así una masa fácilmente

5. plástica. Esta se granula en la forma conocida y después de secar a 40° se pone mediante tamices al tamaño de granulado usual. Al granulado secado se le agrega la fécula de maranta, el estearato de magnesio y el talco, se mezcla y se prensa a tabletas de 7 mm de diámetro.

10. EJEMPLO 38

1000 tabletas, cada una con 1 mg de material activo

Componentes

	$\Delta^1$ -3,6,20-trioxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-pregneno	1,0 g
15.	Lactosa	53,0 g
	Gelatina	1,0 g
	Fécula de trigo	39,5 g
	Estearato de magnesio	0,3 g
	Talco	5,2 g
20.		<hr/> 100,0 g

La elaboración es como descrita en el ejemplo 37.

EJEMPLO 39

1000 tabletas, cada una con 1 mg de material activo

25. Componentes

	$\Delta^1$ -3,6-dioxo-17 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -hidroxi-A-nor-B-homo-androsteno	1,0 g
	Lactosa	50,0 g
30.	Acido salicílico coloidal con fécula hidrolizada	5,0 g



286306

Fécula de trigo	20,0 g
Fécula de maranta	9,0 g
Estearato de magnesio	0,7 g
Talco	4,3 g
	<hr/>
	90,0 g

5.

La elaboración como descrita en el ejemplo 37.

EJEMPLO 40

En la forma descrita en el ejemplo 37-39 se pueden preparar tabletas, cada una con 25 mg de lactina del  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -( $\beta$ -carboxietilo)-A-nor-B-homo-androsteno o con 1 - 5 mg del material activo descrito en los ejemplos siguientes.

10.

EJEMPLO 41

1000 lengüetas, cada una con 1 mg de material activo

15.

Componentes

$\Delta^1$ -3,6,20-trioxo-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-A-nor-B-homo-pregneno	1 g
Lactosa	100 g
Sacarosa	229 g
Acido estearínico	3 g
Talco	17 g
	<hr/>
	350 g

20.

Elaboración

La mezcla del material activo con la lactosa se humecta con una solución acuosa de la sacarosa y se granula en la forma usual. Después de secar se mezcla el granulado tamizado con ácido estearínico y talco y se prensan las lengüetas.

25.



286306

EJEMPLO 42

100 ampollas de aceite, cada una con 25 mg/ml de material activo

Componentes

- 5. 3,6-dioxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androsteno 2,5 g
- Alcohol bencílico 10 ml
- Aceite de sésamo 90 ml

El material activo se disuelve en alcohol bencílico y la solución agitada se diluye con aceite de sésamo caliente esterilizado. 1 ml de esta solución, que contiene los componentes en la proporción cuantitativa arriba indicada, se llena en ampollas y éstas se esterilizan durante 1,5 horas a 160°.

EJEMPLO 43.

15. 100 ampollas de aceite, cada una con 10 mg/ml de material activo

Componentes

- 20.  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androsteno 1,0 g
- Aceite de sésamo neutro estabilizado 100 ml

Elaboración

En un matraz de 100 ml se disuelve el material activo en 5-10 ml de acetona pura y la acetona se evapora. El residuo se disuelve en aceite de sésamo esterilizado mediante calentamiento durante 2 horas a 180° y la solución se filtra a través de un filtro de vacío de cristal. 1 ml del filtrado se llena en ampollas y éstas se esterilizan mediante calentamiento durante 1½ horas a 160°.

EJEMPLO 44.

30. En la forma descrita en los ejemplos 42 y 43

286306



se pueden preparar ampollas de aceite que contienen cada una 10 - 25 mg de  $\Delta^{1,5}$ -3-oxo-6,17 $\beta$ -diacetoxi-A-nor-B-homo-androstadieno,  $\Delta^1$ -3,6-dioxo-17 $\beta$ -acetoxi-19-nor-A-nor-B-homo-androsteno,  $\Delta^1$ -3,6,20-trioxo-17 $\alpha$ -caproniloxi-A-nor-B-homo-pregneno o 3,6-dioxo-7 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -acetoxi-A-nor-B-homo-androstano.

N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a las solicitudes de patentes suizas núms. 3533/62 de 23 marzo 1962, 9844/62 de 17 agosto 1962 y 14422/62 de 7 diciembre 1962 y 2880/63 de 7 marzo 1963; siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento de obtención de A-nor-B-homo-esteroides"; caracterizándose por lo siguiente:

20. 1<sup>a</sup>.- Procedimiento de obtención de A-nor-B-homo-esteroides, caracterizado porque los 3-oxo-4,5-esteroides se radian con luz ultravioleta y, si se desea los 3,6-dioxo-A-nor-B-homo-esteroides se transforman de modo conocido en sus derivados funcionales y/o sales metálicas y, si se desea, se hidratan los  $\Delta^5$ -3-oxo-6-aciloxi-A-nor-B-homo-esteroides obtenidos.

25. 2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque la radiación se efectúa en un disolvente orgánico.

30.

286306



- 3<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la radiación se efectúa en dioxano.
5. 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque los 3,6-dioxo-A-nor-B-homo-esteroides obtenidos se tratan con medios acilantes y los 6-enolacilatos obtenidos se aíslan.
10. 5<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque los 6-enolacilos obtenidos se hidratan catalíticamente a 3-oxo-A-nor-B-homo-esteroides saturados, insustituídos en 6.
15. 6<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque los 3,6-dioxo-A-nor-B-homo-esteroides formados se transforman con sales de cobre-2, en sus complejos de cobre.
- 7<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque los A-nor-B-homo-esteroides obtenidos se hidratan con grupos hidroxílicos y/o cetónicos funcionalmente modificados.
20. 8<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque como materiales de partida se emplean los 3-oxo-4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ - o -4 $\beta$ ,5 $\beta$ -esteroides.
25. 9<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque como materiales de partida se emplean los 3-oxo-4,5-óxido-androstanos o -19-nor-androstanos o sus derivados 1-dehído.
30. 10<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque como materiales de partida se emplean los 3-oxo-4,5-óxido-pregnanos o 19-nor-pregnanos o sus derivados 1-dehído.