



294 198

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA DISOCIACION REDUCTIVA DE UN ANILLO OXIDO EN LOS CETOESTEROIDES", a favor de la firma alemana E. MERCK A.G., domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- Este invento se refiere a un procedimiento para la disociación reductiva de un anillo óxido en los cetosteroides, el cual consiste en transformar un 1alfa,2alfa-óxido-3-ceto-esteroide de la serie de androstánica, por tratamiento con un metal alcalino o alcalinotérreo en amoníaco líquido o en una amina primaria o secundaria, en el correspondiente 1alfa-hidroxi-3-ceto-esteroide. Según el invento, esta reacción puede eventualmente efectuarse también en presencia de un alcohol, de preferencia un alcohol alifático inferior, y/o de otro disolvente inerte.
- 5.
- 10.

294198



Según el invento es además posible esterificar o eterificar de manera ordinaria el hidroxisteroide obtenido.

5. Ha resultado sorprendente que sea posible preparar los 1alfa-hidroxi-3-ceto-esteroides con una reacción tan sencilla y llana.

10. Al transformarse un 1alfa,2alfa-óxido-3-ceto-esteroide en las condiciones de reacción del invento, se conserva el grupo 3-ceto. Esto ha resultado sorprendente porque por los trabajos en J. Am. chem. Soc., volumen 78, páginas 6302 y siguientes (1956), y volumen 80, página 6117 (1958) se sabía que, en las condiciones de reacción utilizadas en el procedimiento según este invento, los grupos ceto en posición 3 se reducen a los correspondientes grupos alcohólicos secundarios. Debía suponerse, por lo tanto, que con el procedimiento según el invento no se originarían 1alfa-hidroxi-3-ceto-esteroides, sino más bien los correspondientes 1alfa,3-dihidroxi-esteroides, tal como es también el caso, por ejemplo, en la reducción con LiAlH_4 .

15. Se sabía, desde luego, que los epóxidos pueden reducirse a alcoholes por medio de metales alcalinos en amoníaco líquido o en aminas y que este método es también factible en la serie esteroidea (véase J. Chem. Soc. (London) volumen 1957, página 4604). Pero en la literatura no está descrita ninguna reacción de esta índole que pueda realizarse en presencia de un grupo ceto, pues como es sabido las cetonas, de ordinario, se reducen a los respectivos alcoholes en las condiciones de reacción utilizadas. Además de eso, tampoco podía preverse que la reacción transcurriera uniformemente conduciendo a un 1alfa-hidroxi-esteroide y

20.

25.

30.



294198

no a una mezcla de 1- y 2-hidroxi-esteroides, tanto más cuanto que lo mismo el 2-hidroxi-esteroide obtenible en teoría como el 1-hidroxi-esteroide originado en realidad, representan alcoholes secundarios.

5. La reducción según el invento puede efectuarse en amoniaco líquido o en una amina primaria o secundaria. Aunque en principio todas las aminas primarias y secundarias son aptas para la realización de la reacción, en general se emplean más convenientemente las aminas que no contienen más de 10 átomos de carbono y por lo general tampoco más de 2 grupos amino. De preferencia se utilizan la n-propilamina, la isopropilamina, la n-butilamina, la isobutilamina, la butilamina secundaria, la di-n-propilamina, la diisopropilamina, la dietilamina, la anilina, la monometilanilina o la ciclohexilamina.
- 10.
15. Las temperaturas empleadas para la reacción son convenientemente de -100° a $+100^{\circ}$ C. En concepto de metal alcalino o alcalinotérreo se prefiere emplear el litio, el sodio, el potasio o el calcio. La proporción molecular de esteroide de partida a metal alcalino o alcalinotérreo es por lo general de 1:1 a 1:15.
20. También es posible realizar la reducción en presencia de un alcohol. Para ello se emplea con ventaja un alcohol alifático inferior, como el metanol o el etanol. Aquí también las temperaturas empleadas para la reacción son del orden que se ha indicado antes. Los disolventes empleados, o sea el amoniaco líquido o una amina primaria o secundaria, son asimismo los que ya se han indicado antes. Pueden emplearse también otros disolventes inertes, por ejemplo
25. éter, tetrahidrofurano, dioxano o hidrocarburos como el ben-
- 30.



294198

ceno, el tolueno o el éter de petróleo.

La elaboración final de la solución reaccional obtenida se efectúa de la manera ordinaria, por ejemplo mediante descomposición con agua, con un ácido mineral o con cloruro amónico y aislamiento consecutivo por extracción, cromatografía y/o cristalización.

5.

Según el invento es además posible esterificar o esterificar los grupos hidróxilos de los hidroxisteroides obtenidos por medio de la reducción antes expuesta. Para la esterificación entran en consideración los derivados reactivos corrientes de los alcoholes que dan éteres compatibles fisiológicamente. En concepto de alcoholes de esta índole cabe mencionar aquí: el metanol, el etanol, el propanol, el isopropanol, el n-butanol, el iso-butanol, el butanol terciario, el ciclopentanol y el ciclohexanol.

10.

15.

Como derivados de los alcoholes que son aptos para la esterificación puede emplearse, por ejemplo, sus correspondientes yoduros, bromuros, cloruros, metansulfonatos, p-toluensulfonatos o derivados diazoicos (por ejemplo, el diazometano). Comagentes de condensación, puede activar la esterificación los ácidos, en particular los ácidos ansolvo, como BF_3 o NaBF_4 , o las bases, como por ejemplo los alcoholatos o el hidruro lítico. Sumamente favorables han resultado las bases argénticas, como el óxido de plata, el hidróxido de plata o el carbonato de plata.

20.

25.

Como agentes de esterificación son utilizables todos los ácidos, o respectivamente sus derivados aptos para esterificar, que dan ésteres compatibles fisiológicamente. Por ejemplo, pueden emplearse los ácidos siguientes, o sus derivados aptos para esterificar: ácidos carboxílicos como

30.



5. el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido valerianico, el ácido isovalerianico, el ácido trimetilacético, el ácido tercibutilacético, el ácido caprónico, el ácido enántico, el ácido caprílico, el ácido palmítico, el ácido undecilénico, el ácido benzoico, el ácido hexahidrobenczoico, los ácidos ciclopentil-, ciclohexil-, o aril-acéticos y -propiónicos como el ácido fenilacético o ciclohexilpropiónico; los ácidos etéreos, por ejemplo el ácido p-butoxibenczoico, o los ácidos heterocíclicos como el ácido furancarboxílico-(2) o el ácido nicotínico, Derivados aptos para esterificar son, además de los ácidos libres, por ejemplo sus haluros, anhídridos, derivados tiólicos y cetenos y — para los métodos de transesterificación — los ésteres alquílicos inferiores. Siempre que, además del grupo 1alfa-hidroxi, se hallen en la molécula otros grupos hidroxi secundarios, se convierten también éstos, al mismo tiempo, en la eterificación o respectivamente esterificación.

20. El procedimiento es aplicable, en términos muy generales, a todos los 1alfa,2alfa-óxido-3-ceto-esteroides de la serie androstánica. En consecuencia, los oxidoesteroides empleados como material de partida para el procedimiento de este invento pueden estar substituídos de la manera más diversa, por ejemplo en los átomos de carbono 2, 4 25. 9, 11, 16 ó 17. Substituyentes favoritos son, por ejemplo, los grupos alquilo, como los metilo o etilo, los grupos alquilideno, como los metileno o etilideno, los substituyentes halogenados, por ejemplo flúor, los grupos hidróxilos, que también pueden hallarse esterificados, eterificados o en 30. forma de acetal, y asimismo los grupos carbonilo. Estos úl-



204190

5. timos, siempre que no se trate de grupos 3-ceto, pueden ser reducidos en las condiciones de lamreacción. Tal reducción puede ser deliberada. Si es preciso impedirla, resulta conveniente proteger los correspondientes grupos carbonilo por degradación funcional. Por consiguiente, los grupos carbonilo pueden hallarse protegidos, por ejemplo, en forma de acetal, de éter enólico o de enamina.

Materiales de partida predilectos para el procedimiento de este invento son, por ejemplo:

10. - el 1alfa,2alfa-óxido-androstan-3-on-17beta-ol y sus 17-ésteres,
- el 1alfa,2alfa-óxido-17alfa-metil-androstan-3-on-17beta-ol,
- el 1alfa,2alfa-óxido-17alfa-etil-androstan-3-on-17beta-ol,
15. - el 1alfa,2alfa-óxido-17alfa-alil-androstan-3-on-17beta-ol,
- el 1alfa,2alfa-óxido-17alfa-etinil-androstan-3-on-17beta-ol y
20. - el 1alfa,2alfa-óxido-9alfa-flúor-11beta-hidroxi-17alfa-metil-androstan-3-on-17beta-ol.

25. Los 1alfa,2alfa-óxidoesteroides empleados como material de partida pueden obtenerse a partir de los esteroides insaturados fundamentales, o sea de los 3-ceto-1-androstenos, por tratamiento ordinario con un perácido, por ejemplo con ácido perbenzoico o monoperoxftálico, o bien con peróxido de hidrógeno alcalino.

30. Los hidroxiesteroides obtenibles como productos finales por el procedimiento de este invento, que eventual-



294198

mente pueden estar esterificados o esterificados, se distinguen en parte por una destacada actividad farmacológica. Poseen acción anabólica, andrógena y antoestrógena.

- Los nuevos compuestos pueden utilizarse en la
5. medicina humana y veterinaria en mezcla con los vehículos usuales para medicamentos. Como sustancias vehiculares entran en consideración las materias orgánicas o inorgánicas aptas para aplicación parenteral, enteral o tópica y que no producen reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo
 10. el agua, los aceites vegetales, los polietilenglicoles, las gelatinas, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, el talco, la vaselina, la colesteroína, etc. Para la aplicación parenteral sirven en particular las soluciones, de preferencia las oleosas o acuosas, así como las suspensiones
 15. o las emulsiones. Para la aplicación enteral pueden utilizarse además las pastillas o las grageas, y para el uso tópico, las pomadas o las cremas, que eventualmente se esterilizan o se mezclan con materias auxiliares, como agentes de conservación, de estabilización o humectantes o sales
 20. para modificar la presión osmótica, o con sustancias neutralizadoras.

Las preparaciones farmacéuticas contienen por lo general las materias activas en dosis de 0,5 a 300 mg.



294168

E7J E M P L O 1.

- a) 2 g de 1alfa, 2alfa-óxido-androstan-17beta-ol-3-ona se disuelven en 25 cc de tetrahidrofurano absoluto y se instilan, agitando, en una solución de 0,1 g de litio en 80 cc de amoníaco líquido anhidro. Al cabo de 30 minutos se añaden despacio 30 cc de solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se deja la preparación al descubierto, durante la noche, para que se evapore el amoníaco y luego se la disuelve en cloroformo, se la lava con agua, con solución al 5 % de carbonato de hidrógeno y otra vez con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se le quita el disolvente. El residuo se cromatografía en 80 g de gel de sílice. La androstan-1alfa, 17beta-diol-3-ona originada se eluye con cloroformo/acetona 4:1 y se purifica por cristalización en acetona. Punto de fusión, 253° C; (alfa)_D²⁴ +20° (cloroformo).
- 5.
- 10.
- 15.
- b) 2,1 g de la androstan-1alfa, 17beta-diol-3-ona se dejan en reposo a temperatura ambiente, durante la noche, con 9 cc de piridina absoluta y 9 cc de anhídrido acético. Se deslíe la preparación en 750 cc de agua, se separa por succión el 1,17-diacetato de androstan-1alfa, 17beta-diol-3-ona formado, se le seca y se le recrystaliza en acetona. Punto de fusión, 187° C; (alfa)_D²⁴ +60° (cloroformo).
- 20.



294188

EJEMPLO 2.

5. a) 4 g de 1alfa, 2alfa-óxido-17alfa-metil-androstan-17beta-ol-3-ona se reducen como en el Ejemplo 1, a), con litio y amoníaco. El producto bruto se cromatografía en 160 g de gel de sílice, se arrastra de la columna, con cloroformo/acetona, la 17alfa-metil-androstan-1alfa, 17beta-diol-3-ona formada y se la purifica por recristalización en acetona. Punto de fusión, 216° C; (alfa)_D²⁴ +11° (cloroformo).
10. La reacción puede también efectuarse empleando calcio en lugar de litio.
15. b) 1 g de la 17alfa-metil-androstan-1alfa, 17beta-diol-3-ona se hierven en reflujo durante 2 horas con 5 cc de cloroformo y 5 cc de anhídrido acético. Se extrae el disolvente y se cromatografía el producto bruto en gel de sílice. El 1-acetato de 17alfa-metil-androstan-1alfa, 17beta-diol-3-ona obtenido se recristaliza en éter. Punto de fusión 110 a 112° C.
20. c) Procediendo de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 3, b), el producto obtenido según el Ejemplo 2, a), se convierte en el éter 1-metílico de la 17alfa-metil-androstan-1alfa, 17beta-diol-3-ona.

224198



EJEMPLO 3.

5. a) Procediendo de manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se reducen 3 g de 17-propionato de 1alfa,2alfa-óxido-androstan-17beta-ol-3-ona con litio en amoniaco líquido, convirtiendolo en 17-propionato de androstan-1alfa,17beta-diol-3-ona, que se purifica por vía cromatográfica, aunque la mezcla reaccional se descompone ya al cabo de 5 minutos con solución de cloruro amónico.
10. b) 3 g del 17-propionato de androstan-1alfa,17beta-diol-3-ona se disuelven en 7 cc de dimetilformamida y se mezclan con 5,2 g de carbonato argéntico y 5,4 g de yoduro metílico. Se agita la solución 48 horas a temperatura ambiente, se separan luego las sales argénticas por filtración y se acaba la elaboración con cloruro de metileno y
15. agua. El producto bruto se purifica por cromatografía en 120 g de gel de sílice. El éter 1-metílico formado del 17-propionato de androstan-1alfa,17beta-diol-3-ona se arrastra de la columna con benceno/cloroformo 1:4. Después de
20. recristalización en éter/éter de petróleo de punto de fusión 137-138° C; (alfa)_D²² +48° (cloroformo).
25. De manera análoga se obtiene, a partir del 17-acetato de 1alfa,2alfa-óxido-androstan-17beta-ol-3-ona, el 17-acetato de androstan-1alfa,17beta-diol-3-ona (punto de fusión, 230-233° C), que se convierte en el éter 1-metílico correspondiente procediendo de manera análoga al Ejemplo 3, b).
- c) Procediendo de manera análoga a la del Ejemplo 2, b), el 17-propionato de androstan-1alfa,17beta-diol-3-ona obtenido según el Ejemplo 3, a), se convierte en el



294198

17-propionato de 1-acetato de androstan-1alfa, 17beta-diol-3-ona.

E J E M P L O 4.

5. a) Procediendo de manera análoga a la del Ejemplo 3, a), se reducen con litio en amoníaco líquido 1,2 g de 17[Δ (beta-ciclohexil)-propionato] de 1alfa, 2alfa-óxido-androstan-17beta-ol-3-ona (punto de fusión, 154° C), convirtiéndolo en 17[Δ (beta-ciclohexil)-propionato] de androstan-1alfa, 17beta-diol-3-ona, que se aísla por cromatografía en gel de sílice y se recristaliza en acetona. Punto de fusión 220-222° C.
10. b) Procediendo de manera análoga al Ejemplo 3, b), el 17[Δ (beta-ciclohexil)-propionato] de androstan-1alfa, 17beta-diol-3-ona obtenido según el Ejemplo 4, a), se convierte en el correspondiente éter 1-metílico.
15. c) Procediendo de manera análoga a la del Ejemplo 2, b), el 17[Δ (beta-ciclohexil)-propionato] de androstan-1alfa, 17beta-diol-3-ona obtenido según el Ejemplo 4, a), se convierte en el correspondiente 1-acetato.

20.

E J E M P L O 5.

25. Se disuelven en 200 cc de dietilamina 3 g de 1alfa, 2alfa-óxido-androstan-17beta-ol-3-ona. Se añaden 1,5 g de recortes de litio a esta solución y se calienta la mezcla reaccional, agitando, a temperatura de ebullición, hasta que se ha disuelto el litio. Luego se instilan 50 cc de etanol, se vierte la preparación en agua, se extrae con cloro-



2.641.98
formo la androstan-1alfa,17beta-diol-3-ona formada, se la purifica por cromatografía en gel de sílice y se la recristaliza en acetona. Punto de fusión, 253°C.

La reacción puede realizarse también sin la adición de alcohol.

5.

E J E M P L O 6.

10. a) 4 g de 1alfa,2alfa-óxido-17alfa-etinil-androstan-17beta-ol-3-ona se reducen tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, a), con litio o sodio en amoníaco. El producto bruto se cromatografía en 180 g de gel de sílice. Para purificación, la 17alfa-etinil-androstan-1alfa,17beta-diol-3-ona obtenida se recristaliza en acetona.

15. b) El compuesto obtenido según el ejemplo 6, a), se convierte de manera conocida, por tratamiento con bromuro de ciclohexilo en presencia de metilato sódico, en el éter 1-ciclohexílico de 17alfa-etinil-androstan-1alfa,17beta-diol-3-ona.

E J E M P L O 7.

20. 1,5 g de 1alfa,2alfa-óxido-17alfa-etil-androstan-17beta-ol-3-ona se reducen de manera análoga a la del ejemplo 1, a), convirtiéndolo en 17alfa-etil-androstan-1alfa,17beta-diol-3-ona.

25. En lugar del amoníaco, puede emplearse también para la reacción una mezcla de anilina y tetrahidrofurano.



294198

EJEMPLO 8.

5. Procediendo de manera análoga a la del Ejemplo 1, a) 18 g de 17-enantato de 1alfa, 2alfa-óxido-9alfa-flúor-androstan-11beta, 17beta-diol-3-ona se convierten en 17-enantato de 9alfa-flúor-androstan-1alfa, 11beta, 17beta-triol-3-ona. Después de acabar la elaboración de la manera usual, se recristaliza la substancia en acetona/éter de petróleo.

EJEMPLO 9.

10. a) Procediendo de manera análoga a la del Ejemplo 1, a), 5 g de 17-nicotinato de 1alfa, 2alfa-óxido-androstan-17beta-ol-3-ona se convierten en 17-nicotinato de androstan-1alfa, 17beta-diol-3-ona.
15. b) Procediendo de manera análoga a la del Ejemplo 3, b), el compuesto obtenido según el Ejemplo 9, a), se convierte en el éter 1-metílico del 17-nicotinato de androstan-1alfa, 17beta-diol-3-ona.
20. c) Procediendo de manera análoga a la del Ejemplo 2, b), el compuesto obtenido según el Ejemplo 9, a), se convierte en el 17-nicotinato de 1-acetato de androstan-1alfa, 17beta-diol-3-ona.

= . =



NOTA **294198**

Hecha la descripción del invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente alemana N^o M 55.036 IVb/12o, depositada el 6 de Diciembre de 1.962.

5.

1. Procedimiento para la disociación reductiva de un anillo óxido en los cetoesteroides, caracterizado por transformarse un 1alfa,2alfa-óxido-3-cetoesteroides de la serie androstánica, por tratamiento con un metal alcalino o alcalinotérreo en amoníaco líquido o en una amina primaria o secundaria, eventualmente en presencia de un alcohol alifático, de preferencia inferior, y/o de un disolvente inerte, en el correspondiente 1alfa-hidroxi-3-ceto-esteroide y, eventualmente, esterificarse o eterificarse, de manera ordinaria, el 1alfa-hidroxi-esteroide obtenido.

10.

15.

2. Procedimiento para la disociación reductiva de un anillo óxido en los cetoesteroides.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de catorce hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, a 5 de Diciembre de 1.963

p. a.

JARRE ISEEN MIRALLES
P.P.
Jarre