

RAN 4104/29



1965

328558

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROIDES 20-OXIGENADOS CARBOCICLICOS DE LA SERIE 17BETA-PREGNANICA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de esteroides de la serie 17beta-pregnánica. Más particularmente, este invento comprende un procedimiento para la preparación de un esteroide 20-oxigenado carbocíclico de la serie 5. 17beta-pregnánica que tiene relación cis entre el grupo metílico C₁₈ y la cadena lateral C₁₇, procedimiento que comprende las etapas de hacer reaccionar un 17-oxo-esteroide carbocíclico de la

**POOR
QUALITY**



328558

- serie androstánica, en el que todos los grupos oxo en posición que no sea la 17 están protegidos, con etiliditri fenilfosforano y en tratar con hidroboro y luego con peróxido de hidrógeno el $\Delta^{17(20)}$ -pregneno así obtenido. Si se desea, un 20-hidroxi-19-nor-pregna-1,3,5-trieno así obtenido puede someterse a una reducción de Birch y a la subsiguiente hidrólisis y oxidación del producto de la reducción. El 20-hidroxi-esteroide de la serie 17beta-pregnánica obtenido puede también, si se desea, oxidarse por medios convencionales (por ejemplo, por tratamiento con trióxido crómico) para convertirlo en el correspondiente 20-oxo-esteroide de la serie 17beta-pregnánica.
- 5.
 - 10.

- Se conocen varias síntesis para la preparación de 17-oxo-esteroides de la serie androstánica. Por otra parte, muchos compuestos activos y deseables contienen un sustituyente 17beta-acético o 17beta-(1'-hidroxi-etílico). En la práctica se conocen una variedad de métodos para convertir los 17-oxo-esteroides de la serie androstánica en 17beta-acetil-esteroides o 17beta-(1'-hidroxi-etil)-esteroides, es decir, en 20-oxo- o 2-hidroxi-esteroides de la serie 17beta-pregnánica; pero estos métodos de la práctica anterior adolecen de rendimientos escasos, reactivos costosos, manipulación difícil de los materiales, multiplicidad de etapas, etc.
- 15.
 - 20.

El procedimiento de este invento da grandes rendimientos y es de fácil realización. Importancia crítica en un procedi-

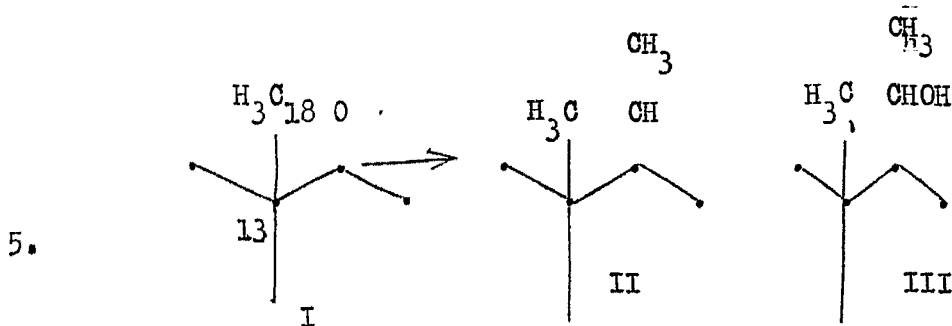


328558

- miento del tipo aquí expuesto tiene, desde luego, la obtención de la esteroconfiguración correcta en el producto final deseado. Se sabe que en los esteroides de la serie pregnánica los compuestos más deseables tienen una relación cis entre el
5. grupo metílico C₁₈ y la cadena lateral en C₁₇; es decir, tanto el grupo metílico C₁₈ como la cadena lateral C₁₇ se hallan en posición beta respecto al plano de la molécula del esteroide. El procedimiento de este invento es particularmente ventajoso porque de manera fácil da excelente rendimiento de
 10. 20-hidroxi-esteroides de la serie pregnánica con relación cis entre el grupo metílico C₁₈ y la cadena lateral C₁₇. Sorprendentemente, esto ocurre aún con los esteroides que tienen la configuración innatural 9beta,10alfa, es decir, con los esteroides que
 15. tienen una unión cíclica cis B/C. En consecuencia, un aspecto particularmente preferido de este invento implica la conversión de 9beta,10alfa-17-oxo-esteroides de la serie androstánica en esteroides 9beta,10alfa-20-oxygenados de la serie 17beta-pregnánica que tienen relación cis entre el grupo metílico C₁₈ y la cadena lateral en C₁₇. Las primeras etapas del procedimiento
 20. de este invento se ilustran más detalladamente con el diagrama que sigue:



328558



10.

En el diagrama anterior se exponen únicamente los átomos de carbono en las posiciones 13, 17, 18, 20 y 21. El resto de las moléculas carbocíclicas del esteroide no se ilustra. La conversión de I a II se efectúa por tratamiento de I

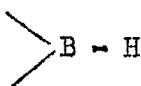
15.

con etilidentrifenilfosforano. La conversión de II a III se efectúa tratando II con hidroboro y luego con peróxido de hidrógeno. La expresión "hidroboro" que aquí se usa se

20.

refiere a una fracción molecular constituida por un átomo de boro trivalente y un átomo de hidrógeno. La fracción molecular tiene, en consecuencia, dos valencias libres y puede representarse como sigue:

30
328558



5. Puede ser suministrada, por ejemplo, por borano (la expresión "borano" que aquí se usa se entiende que significa BH_3 en todas sus formas; por ejemplo, borano propiamente dicho, diborano o complejo) o por alquilborano inferior o dialkilborano inferior.
10. La conversión de I \longrightarrow II \longrightarrow III puede efectuarse empleando como material de partida 17-oxo-esteroides de la serie androstánica. Sin embargo, cualquier grupo oxo distinto del que se halla en la posición 17 en el material de partida 17-oxo-esteroide (I) debe ser protegido antes del tratamiento
15. con el etilidentrifenilfosforano.
20. La presencia de enlaces dobles en la molécula del 17-oxo-esteroide que sirve de material de partida (por ejemplo, entre C_2 y C_3 , entre C_6 y C_7 , etc.) conduce al ataque de estos enlaces dobles por el tratamiento con hidroboro/peróxido de hidrógeno, con su consiguiente hidratación, sin interferencia con la deseada introducción de la cadena lateral hidroxietílica. Sin embargo, dado que los productos finales así obtenidos contienen un sustituyente hidroxicíclico, ello constituye un aspecto de este invento, y un aspecto separado de este invento es usar como material de partida un 17-oxo-esteroide carbocí-



328558

clico no olefínico de la serie androstánica.

La expresión "olefínico" que aquí se usa indica una insaturación no aromática entre dos átomos de carbono. La expresión "no olefínico" comprende así tanto los esteroides saturados plenamente como los esteroides insaturados aromáticamente, por ejemplo los esteroides que tienen un anillo A aromático.

Teniendo en cuenta que los substituyentes tales como los que contienen una fracción molecular carbonílica (por ejemplo, los grupos carboxílicos y sus ésteres, las amidas y los grupos alcanofílicos) y los nitrilos resultarían afectados por el tratamiento con borano del procedimiento de este invento, es preferible que el 17-oxo-esteroide de la serie androstánica utilizando como material de partida no contenga substituyentes de tal índole. En el caso de otros substituyentes que se hallan en los esteroides con actividad farmacológica (como alquilo inferior, halo, hidroxilo, grupos etérgos como alcoxi inferior y tetrahidropiranioloxi, etc.), substituyentes que no se afectan por los tratamientos implicados, el procedimiento de este invento es, desde luego, apropiado. Así, el material de partida 17-oxo-esteroide carbocíclico de la serie androstánica puede contener cierto número de substituyentes en la molécula sin que ello estorbe al procedimiento de este invento. Por ejemplo, puede tener: grupos de alquilo inferior, grupos



328558

de hidroxilo, grupos de alcoxilo inferior, tetrahidropirani-
xilo, átomos de halógeno, etc., en las posiciones 1, 2, 3, 4,
5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 18 y/o 19.

Como se ha indicado antes, los grupos oxo en otra

5. posición que la 17 de los 17-oxo-esteroides que sirven de material de partida deben protegerse antes del tratamiento con etilidentrifenilfosforano. Es conveniente proteger al principio todo substituyente oxo de dicha índole que esté presente y mantener el substituyente en su posición protegida durante
10. toda la secuencia reaccional, regenerando el substituyente oxo, si se desea, únicamente después que se obtenga el deseado esteroide 20-oxigenado de la serie 17beta-pregnánica. Por otra parte, si se desea, el grupo protector puede ser dissociado después del tratamiento con etilidentrifenilfosforano, para obtener
15. el $\Delta^{17(2)}$ -esteroide representado por la fórmula parcial II expuesta antes. El grupo protector puede ser insertado y dissociado por medios ya conocidos. Así, los grupos oxo presentes en otras posiciones que la 17 pueden reducirse selectivamente a grupos hidroxílicos. Cuando se desea, los grupos oxo
20. pueden luego regenerarse por un medio convencional de oxidación; por ejemplo, mediante oxidación con trióxido crómico en una solución ácida, tal como la de ácido acético glacial. Si se desea, esto puede combinarse con la oxidación simultánea del substituyente 20-hidroxi, obtenido por el procedimiento de



328558

este invento, a fracción molecular 20-oxo. Los grupos oxo presentes en otras posiciones que la 17 pueden también protegerse por acetilización, es decir, por reacción con un alcandiol inferior, a fin de obtener un substituyente alquilendioxi inferior, que a continuación, si se desea, puede eliminarse por medios ya de sí conocidos, por ejemplo mediante hidrólisis ácida suave, lo que da el substituyente oxo deseado.

La primera etapa del procedimiento de este invento implica la reacción de un 17-oxo-esteroide carbocíclico de la serie androstánica, en el que todos los grupos oxo en otras posición que la 17 están protegidos, con etilidientrifenilfosforano, para formar un $\Delta^{17(20)}$ -pregneno, representado por la fórmula parcial II anterior. Esta reacción se efectúa apropiadamente en un disolvente orgánico neutro, no cetónico. Disolventes orgánicos que pueden utilizarse son, por ejemplo: los éteres (por ejemplo, los éteres de alquilo inferior como el éter dietílico, el dioxano o el tetrahydrofurano); los hidrocarburos aromáticos, como el benceno, el xileno o el cumeno; las di-alkilo inferior-alcanoilo inferior-amidas, como la dimetilformamida o la dimetilacetamida; o el sulfóxido de dimetilo. En especial se prefiere efectuar la reacción con etilidientrifenilfosforano en el mismo disolvente en que se formó el etilidientrifenilfosforano. Dado que el etilidientrifenilfosforano se forma convenientemente en sulfó-



328558

xido de dimetilo, este último compuesto es también un disolvente preferido para la reacción del 17-oxo-esteroide con etilidentrifenilfosforano.

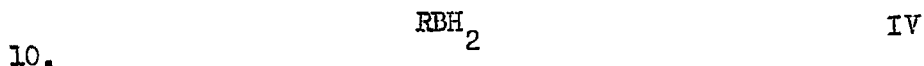
- La reacción del etilidentrifenilfosforano con el
5. 17-oxo-esteroide de la serie androstánica se efectúa apropiadamente a temperatura entre la ambiente y unos 120°C o el punto de ebullición del medio reaccional, siempre que sea inferior. Se ha comprobado que la gama preferible de temperatura para desarrollar la reacción es la de unos 40°C a unos 80°C. Se
 10. logran resultados particularmente buenos cuando la reacción se efectúa entre unos 40°C y unos 60°C, y en consecuencia esta es una gama de temperatura especialmente preferida. La cantidad que se emplee de los reactivos no es crítica, y puede emplearse un exceso de cualquiera de ellos. Sin embargo,
 15. se ha visto que es ventanoso emplear un exceso molar del etilidentrifenilfosforano, y que es especialmente preferible usar por lo menos unos 4 moles del etilidentrifenilfosforano por cada mol del 17-oxo-esteroide que se hace reaccionar.

- La segunda etapa del procedimiento de este invento
20. implica el tratamiento del $\Delta^{17(20)}$ -pregneno obtenido de la primera etapa con hidroboro y luego peróxido de hidrógeno. Esta etapa da un esteroide 20-hidroxi de la serie 17beta-pregnánica, que tiene relación cis entre el grupo metílico C₁₈ y la cadena lateral C₁₇. En el primer aspecto de la



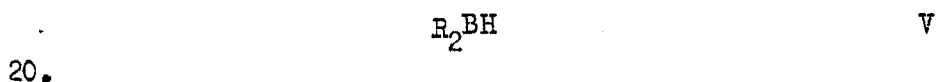
328558

segunda etapa del procedimiento de este invento, se trata con hidroboro un $\Delta^{17(20)}$ -esteroide carbocíclico de la serie 17beta-pregnánica. El hidroboro puede obtenerse, por ejemplo, del borano, el alquilborano o el dialkilborano. La expresión "alquilborano" comprende los compuestos de la fórmula



15. en la que R es un radical hidrocarburo saturado, de cadena recta o ramificado, como alquilo inferior, por ejemplo hexilo terciario (en cuyo caso el compuesto de la fórmula IV es el 2,3-dimetil-2-butilborano).

La expresión "dialkilborano" comprende los compuestos de la fórmula



en la que cada R puede ser igual o diferente y R es un radical hidrocarburo saturado, de cadena recta o ramificada, como alquilo inferior, por ejemplo isoamilo (si ambas R son isoamilo, el compuesto de la fórmula V es el bis-(3-metil-1-butil)-borano).



328558

El tratamiento con hidroboro se efectúa de preferencia en un disolvente orgánico; por ejemplo, en un éter como un éter alquílico inferior, por ejemplo éter dietílico, o en dioxano o tetrahidrofurano. Cuando se usa borano como agente

5. dador del hidroboro, el borano puede añadirse a la mezcla reaccional o engendrarse in situ. La reacción con el borano se efectúa convenientemente a temperatura entre unos -20°C y unos 40°C . De preferencia se realiza a temperatura entre 0°C aproximadamente y la temperatura ambiente. Para facilidad
10. de operación, se prefiere la temperatura ambiente.

- En una modalidad, es conveniente añadir el borano en forma de complejo de borano, por ejemplo con un éter. Se ha comprobado que es particularmente apta una combinación de borano; tetrahidrofurano. Si se usa esta combinación, puede
15. añadirse disuelta en una solución de tetrahidrofurano. Por otra parte, en una modalidad distinta, el borano puede engendrarse in situ por adición de un hidruro y un ácido, de los que uno de ellos, o ambos, pueden contener el elemento boro. Así, puede añadirse a la mezcla reaccional un borohidruro de
20. metal alcalino (como el borohidruro sódico, el borohidruro potásico, el borohidruro lítico, etc.) y un ácido Lewis (como trifluoruro de boro, ácido sulfúrico, etc.), engendrando de este modo borano in situ. Por otra parte, puede añadirse a la mezcla reaccional un hidruro que no contenga boro y un ácido que contenga boro, engendrando de este modo borano in



situ. Como ejemplos de hidruros que no contienen boro cabe mencionar los hidruros de metal alcalino como el hidruro sódico y los hidruros de aluminio y metal alcalino como el hidruro de litio-aluminio. Ejemplos de ácidos Lewis que contienen boro son los trihaluros de boro, por ejemplo el trifluoruro de boro o el tricloruro de boro.

Quando para la primera etapa del procedimiento de este invento se ha usado un material de partida no olefínico, debe usarse un mol por lo menos de hidroboro (calculado como BH) por cada mol del $\Delta^{17(20)}$ -pregneno que se trata. Si el 17-oxo-esteroide de partida contienen uno o más enlaces dobles, debe usarse una cantidad de hidroboro proporcionalmente mayor para permitir la hidroboración de estos enlaces dobles. Con 17-oxo-esteroides no olefínicos como material de partida, es conveniente usar entre un mol y unos dos moles de hidroboro por cada mol de $\Delta^{17(20)}$ -pregneno. Se ha comprobado que es particularmente ventajoso, por ejemplo, usar entre 1 y 1 1/2 moles de borano por cada mol de $\Delta^{17(20)}$ -pregneno.

A continuación del tratamiento con hidroboro, se ajusta la mezcla reaccional a un pH superior a 7, es decir, se la hace alcalina. Esto puede realizarse convenientemente por adición de un hidróxido alcalino, como la sosa cáustica,



328558

- o por adición de una sal de una base fuerte con un ácido débil o por adición de una solución tampón apropiada, o por cualquier otro medio convencional. Luego se añade peróxido de hidrógeno a la mezcla reaccional. El peróxido de hidrógeno debe usarse en cantidad por lo menos equimolar (respecto a un material de
5. partida 17-oxo-esteroide no olefínico; más si se usa como material de partida en la primera etapa un 17-oxo-esteroide que contenga uno o más enlaces dobles; véase lo expuesto antes respecto a la cantidad de hidrógeno que ha de usarse), pero se le puede usar en exceso si se desea. El peróxido de hidrógeno
10. se añade convenientemente en forma de una solución acuosa. El tratamiento con peróxido de hidrógeno puede efectuarse a la temperatura ambiente, pero se realiza convenientemente a temperaturas más bajas, por ejemplo alrededor de 0°C.

- Como se ha señalado antes, las dos primeras etapas
15. de la secuencia reaccional del procedimiento de este invento dan 20-hidroxi-esteroides carbocíclicos de la serie 17beta-pregnánica. Esta configuración 17beta deseada se obtiene aún empleando como material de partida 17-oxo-esteroides de la serie androstánica que tengan configuración innatural 9beta,10alfa. Así, por ejemplo
20. mediante el procedimiento de este invento puede convertirse la 3beta-hidroxi-5alfa-androstan-17-ona (isoandrosterona) en 5alfa-pregnan-3beta,20-diol, la 3alfa-hidroxi-5beta,9beta,10alfa-androstan-17-ona en 5beta,9beta,10alfa-pregnan-3alfa,20-diol



328558

- y la estrona en 3-hidroxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol. Del mismo modo, los derivados de estrona en los que el grupo 3-hidroxi está esterificado, por ejemplo los éteres 3-alcoxi inferior correspondientes a la estrona, pueden
5. ser convertidos en 3-alcoxi inferior-19-nor-pregna-1,3,5(10)-trien-20-ol. El procedimiento de este invento es aplicable a la preparación de muchos otros 20-hidroxi-esteroides valiosos de la serie 17beta-pregnánica a partir de los correspondientes 17-oxo-esteroides carbocíclicos de la serie androstánica. Además
 10. de someterse a la oxidación, como se ha descrito antes, los 20-hidroxi-esteroides de la serie 17beta-pregnánica obtenida por el procedimiento de este invento puede también esterificarse, por ejemplo mediante los métodos convencionales de esterificación, como el tratamiento con un anhídrido de alcanóilo inferior o un
 15. haluro de alcanóilo inferior (de preferencia el bromuro o el cloruro), en presencia de piridina. Tal tratamiento conduce también a la esterificación de otros grupos hidroxílicos presentes en el núcleo esteroide; por ejemplo, el tratamiento de
 20. un compuesto 3,20-dihidroxi con anhídrido acético o cloruro de acetilo en piridina da el correspondiente compuesto 3,20-diacetoxi.

El 19-nor-pregna-1,3,5(10)-trien-3,20-diol, los correspondientes éteres de 3,20-dialcanóiloxi inferior, los correspondientes éteres de 3-alcoxi inferior y los éteres 20-alca-



328558

empleando un agente oxidante convencional, como trióxido crómico en acetona, ácido acético, dimetilformamida o piridina. La hidrólisis se realiza de preferencia a la temperatura de reflujo del medio reaccional.

5. Los 3-alcoxi inferior-19-nor-pregna-2,5(10)-dien-20-oles intermediarios valiosos, y además de ser convertibles en 3-oxo- Δ^4 -pregnenos por tratamiento con ácidos minerales, tal como se ha descrito antes, pueden convertirse también en 3-oxo- $\Delta^{5(10)}$ -pregnenos por hidrólisis en condiciones más débiles
 10. que las descritas antes y oxidación. Esta hidrólisis puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido débil (por ejemplo, un ácido orgánico como un ácido alcanico inferior, por ejemplo el ácido acético) o un ácido alcandioico inferior (por ejemplo, ácido oxálico, o adípico) o por uso de
 10. un ácido mineral (por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, etc.) o un ácido sulfónico (por ejemplo, ácido mentansulfónico, toluensulfónico, etc.) diluidos, que tengan pH alrededor de 2 por lo menos y alrededor de 6 a lo sumo. La hidrólisis a $\Delta^{5(10)}$ -pregnenos se efectúa de preferencia
 15. alrededor de la temperatura ambiente. La oxidación del compuesto 20-ol así obtenido a compuesto 20-oxo puede realizarse en las mismas condiciones que se han descrito antes.
- Las 19-nor-pregn-5(10)-en-3,20-dionas y los 19-nor-pregn-5(10)-en-3-on-20-oles así obtenibles son útiles por sí
20. mismos como intermediarios químicos y también como agentes



JUN. 1966

328558

- noiloxi inferior de los éteres 3-alcoxi inferior son compuestos nuevos, obtenidos por el procedimiento de este invento y se hallan dentro del ámbito de este invento. Tales compuestos constituyen valiosos intermediarios para la preparación
5. de la 19-norprogesterona. Los compuestos que contienen un grupo 3-alcanoiloxi inferior pueden hidrolizarse para convertirlos en los correspondientes compuestos 3-hidroxi. Los 19-norpregna-1,3,5(10)-trien-3,20-dioles pueden esterificarse según métodos conocidos, para formar un éter 3-alcoxi inferior. Estos
 10. éteres 3-alcoxi inferior pueden luego convertirse en 19-norprogesterona. La conversión puede efectuarse sometiendo primeramente el éter 3-alcoxi inferior de 19-norpregna-1,3,5(10)-trien-3,20-diol a una reducción de Birch, efectuada apropiadamente por medio de sodio o litio en amoniaco líquido, seguida por tratamiento con etanol, después de lo cual se evapora el amoniaco.
 15. A continuación se añade agua y se extrae con un disolvente orgánico el 3-alcoxi inferior-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol intermedio. Para obtener la 19-norprogesterona deseada, el éter enólico intermedio, con aislamiento o sin aislamiento,
 20. puede luego hidrolizarse y oxidarse (por el orden que se quiera, pero es preferible hidrolizar primeramente). La hidrólisis puede efectuarse por medio de la adición de un ácido mineral con pH no superior a 1, como el cloruro de hidrógeno, y la oxidación del grupo 20-hidroxi a fracción molecular 20-oxo puede efectuarse



328558

progestativos. Se los puede administrar por vía interna (por ejemplo, oral) en forma de formulaciones farmacéuticas convencionales (por ejemplo, de pastillas o cápsulas que contengan los excipientes farmacéuticos usuales). Se los puede

5. usar de la misma manera que los agentes progestativos esteroideos de actividad oral que se conocen.

El 3-hidroxi-19-nor-pregna-1,3,5(10)-17(20)-tetraeno y los correspondientes éteres 3-alquílicos inferiores y ésteres 3-alcanoílicos inferiores obtenidos por el procedimiento de este

10. invento son compuestos nuevos y se hallan dentro del ámbito del invento. Resultan útiles como intermediarios tal como se ha descrito antes, y también como estrógenos. Se los puede administrar por vía interna (por ejemplo, oral) en forma de formulaciones farmacéuticas convencionales (por ejemplo, de pastillas

15. y cápsulas que contengan los excipientes farmacéuticos usuales). Se los puede usar de la misma manera que los estrógenos esteroideos de actividad oral que se conocen.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, del invento. El símbolo THP significa

20. tetrahidropiraniolo. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



328558

EJEMPLO 1

3,0 g de una dispersión al 53,4% de hidruro sódico en aceite mineral (67 milimoles de hidruro sódico) se lavaron tres veces con hexano y se soplaron hasta sequedad bajo nitrógeno. Se añadieron 50 cc de sulfóxido de dimetilo y luego se calentó la mezcla bajo nitrógeno, agitando y a 70-75°, hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno. Al cabo de unos 30 minutos se obtuvo una solución de color verde claro, que fue enfriada hasta la temperatura ambiente. Entonces se añadió rápidamente a la solución enfriada una solución de 27,9 g (67 milimoles) de yoduro de etiltrifenilfosfonio en 100 cc de sulfóxido de dimetilo, lo que dió una solución rojo-oscura de etilidentrifenilfosforano.

A esta solución se añadió rápidamente una solución 5,0 g de éter THP de isoandrostando en 100 cc de tetrahidrofurano seco. Se calentó luego la mezcla reaccional durante la noche, bajo nitrógeno, a 50-55° y agitando, se la enfrió y se la vertió en agua. A continuación se extrajo la mezcla con tres porciones de hexano y los extractos orgánicos combinados se lavaron tres veces con agua, se secaron con sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. La solución concentrada, que contenía un poco de óxido de trifenilfosfina precipitado, se filtro luego en una corta columna de alúmina (de grado I), con hexano, y se obtuvo como eluato éter



328558

Δ ¹⁷⁽²⁰⁾ -5alfa-pregnen-3beta-THP-bruto, de punto de fusión 67-73°, constituido por una mezcla de las formas cis y trans, con predominio de la forma cis.

5. Para evitar las complicaciones del diastereoisomerismo, se hidrolizó este material convirtiéndolo en el alcohol 3beta libre, de la manera siguiente:

500 mg de éter Δ ¹⁷⁽²⁰⁾ -5alfa-pregnen-3beta-THP

10. bruto se disolvieron en 15 cc de ácido clorhídrico 0,2-n en etanol y se dejó la solución a la temperatura ambiente durante 1.1/2 horas. Luego se diluyó esta solución con éter, se la lavó dos veces con NaHCO₃ al 5%, se la secó con Na₂SO₄ y se la evaporó. Cristalizando el residuo en metanol, se obtuvo cis- Δ ¹⁷⁽²⁰⁾ -5alfa-pregnen-3beta-ol, en forma de agujas finas, de punto de fusión 153-154°.

15. A una solución de 500 mg de cis- Δ ¹⁷⁽²⁰⁾ -alfa-pregnen-3beta-ol en 20 cc de tetrahidrofurano seco se añadieron, bajo nitrógeno y agitando, 3 cc de una solución aproximadamente 1-molar de borano en tetrahidrofurano. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1 hora, se añadieron

20. a gotas, cautamente, 12 cc de solución al 10% de NaOH. Se enfrió entonces la mezcla hasta 0° y se añadieron en el curso de 10 minutos y agitando 8 cc de peróxido de hidrógeno al 30%. Al cabo de 1 hora más a 0°, se añadieron agua y acetato de etilo, se separó la capa orgánica resultante, se la

25. lavó con NaHSO₃ al 10% y con agua, se la secó con Na₂SO₄ y se



328558

la evaporó para obtener el producto, 5alfa-pregnen-3beta, 20alfa-diol. El cromatograma de capa delgada mostró solo vestigios de impurezas.

EJEMPLO 2

5. A una solución de 67 milimoles de etilidentrifenilfosforano en sulfóxido de dimetilo, preparada tal como se ha expuesto en el Ejemplo 1, se añadió una solución de 3,88 g de isoandrosterona en 100 cc de sulfóxido de dimetilo. Luego se calentó la mezcla reaccional a 55-60°, agitando y bajo
10. nitrógeno, durante 5 horas (transcurrido cuyo tiempo la cromatografía en capa delgada indicó la presencia de solo vestigios del material de partida), se la enfrió y se la vertió en agua. Después de extraer la mezcla reaccional con tres porciones de éter, se lavaron repetidamente con agua los extractos
15. etéreos combinados, se secaron éstos con Na₂SO₄ y se evaporaron. A continuación se disolvió el residuo en una cantidad mínima de hexano/benceno (3:1) caliente y se filtró en 120 g de alúmina (de grado III) con 3000 cc del disolvente anterior. El eluato, constituido por el producto y óxido de trifenilfosfina,
20. se suspendió entonces en 200 cc de éter, se filtró y se evaporó, lo que dió un residuo que, cristalizado en metanol, proporcionó cis- $\Delta^{17(20)}$ -5alfa-pregnen-3beta-ol, de punto de fusión 153-154°.



328558

- Se formó una mezcla de 100 mg de cis- $\Delta^{17(20)}$ -5alfa-pregnen-3beta-ol y 62 mg de NaBH_4 en tetrahidrofurano. A esta mezcla se añadieron 0,26 cc de complejo de BF_3 : éter. Elaborando luego la mezcla reaccional según el procedimiento del ejemplo 5 anterior, se obtuvo como producto 5alfa-pregnan-3beta,20alfa-diol.
- 5.

EJEMPLO 3

- A una solución de 231 milimoles de etiliden-trifenilfosforano en 600 cc de sulfóxido de dimetilo se añadió una solución de 15,5 g de éter metílico de estrona en 400 cc de benceno. Luego se calentó la mezcla a 45° bajo nitrógeno, durante la noche, y después de templar con agua helada se aisló el producto, 3-metoxi-cis-19-norpregna-1,3,5(10),17(20)-tetraeno, por extracción con éter de petróleo, se le purificó en una columna de alúmina y se le cristalizó en éter-metanol; punto de fusión, 78° - 79°.
- 10.
- 15.

- Se disolvieron en 150 cc de tetrahidrofurano 5 g de 3-metoxi-cis-19-norpregna-1,3,5(10),17(20)-tetraeno y se trató la solución con 10 cc de una solución 1-molar de borano en tetrahidrofurano, a la temperatura ambiente y bajo nitrógeno, durante 3 horas. Después de oxidación con 25 cc de NaOH al 10% y 20 cc de H_2O_2 al 30%, a 0° y durante 1 hora. se aisló el producto, 3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20alfa-ol,
- 20.



328558

por extracción con éter, se le purificó en una columna de alúmina y se le cristalizó en éter/éter de petróleo; punto de fusión, 104-105°.

EJEMPLO 4

5. A una solución de 210 milimoles de etiliden-trifenilfosforano en 300 cc de sulfóxido de dimetilo se añadieron 14 g de estrona en 300 cc de sulfóxido de dimetilo. Después de calentar a 65° y bajo nitrógeno durante la noche, se templó la mezcla reaccional con agua helada, se aisló el producto,
10. cis-19-norpregna-1,3,5(10),17(20)-totran-3-ol, por extracción con éter, y se le purificó en una columna de gel de sílice y mediante cristalización en etanol/agua, punto de fusión, 138-139°.
15. 7 g de cis-19-norpregna-1,3,5(10),17(20)-tetraen-3-ol en 200 cc de tetrahidrofurano se hidroboraron de la manera ordinaria con 15 cc de una solución 1-molar de BH_3 , seguido por adición de 40 cc de NaOH al 10% y 30 cc de H_2O_2 . El producto, 19-norpregna-1,3,5(10)-trien-3,20alfa-diol, se aisló por extracción con éter, se purificó en una columna
20. de alumina y se cristalizó en éter/éter de petróleo, punto de fusión, 183°-184°.



328558

EJEMPLO 5

5. A una solución de 65 milimoles de etiliden-trifenilfosforano en 100 cc de dimetilformamida se añadieron 5 g de 3,3-etilendioxi-5beta,9beta,10alfa-androstan-17-ona en 100 cc de sulfóxido de dimetilo. Se calentó la mezcla reaccional a 65°, bajo nitrógeno, durante 4 horas, se la templó con agua helada, se aisló el producto, 3,3-etilendioxi-cis- $\Delta^{17(20)}$ -5beta,9beta-10alfa-pregneno, por extracción con éter de petróleo y se le purificó en una columna de alúmina.
10. 3 g de 3,3-etilendioxi-bis- $\Delta^{17(20)}$ -5beta,9beta,10alfa-pregneno se hidroboraron en 100 cc de tetrahidrofureano con 12 cc de una solución 1-molar de BH_3 , seguido por 25 cc de NaOH al 10% y 15 cc de H_2O_2 al 30%. El producto, 3,3-etilendioxi-5beta,9beta,10alfa-pregnan-20alfa-01, se aisló por extracción con éter.
- 15.

El material de partida se obtuvo así:

- 10 g de 5beta,9beta,10alfa-androstan-3-on-17beta-01 se depositaron en 400 cc de benceno que contenian 50 cc de etilenglicol y 1,5 g de ácido p-toluensulfónico. Se calentó la mezcla reaccional en reflujo con una trampa de Dean-Strak, durante la noche, y luego se aisló del benceno el producto, 3,3-etilen-dioxi-5beta,9beta,10alfa-androstan-17beta-01.
- 20.

8 g de 3,3-etilendioxi-5beta,9beta,10alfa-androstan-17beta-01 se oxidaron en 350 cc de dimetilformamida con 8 g



328558

de CrO_3 y 3 cc de H_2SO_4 . El producto, 3,3-etilendioxi-5beta,9alfa,10alfa-androstan-17-ona, se aisló por extracción con éter.

EJEMPLO 6

5. Se disolvieron en 20 cc de ácido acético al 95% 202 mg de 5alfa-pregnan-3beta-20alfa-diol obtenido según el Ejemplo 2. Se añadió luego una solución de 150 cc de CrO_3 en 20 cc de HOAc al 95% y se mantuvo la mezcla reaccional a 15° durante 1 hora. Después de añadir una gota de metanol, se concentró en vacío la mezcla reaccional, se añadieron éter y agua, se separó la capa etérea, se la lavó con NaHCO_3 al 5% hasta neutralidad, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo, cristalizado en etanol, dio como producto 5alfa-pregnan-3,20-diona, de punto de fusión 195-197°.
- 10.

15. EJEMPLO 7

- 2 g de 3-metoxi-19-norpregna-1,3,5-(10)-trien-20-ol obtenido según el ejemplo 3 se oxidaron con 2 g de CrO_3 y 0,5 cc de H_2SO_4 en 100 cc de dimetilformamida. Mediante extracción con éter, se aisló el producto, 3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ona, de punto de fusión 134-136°.
- 20.



EJEMPLO 8

- A una solución de 1 g de 3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20alfa-ol, obtenido según el Ejemplo 3, en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto, se añadieron por destilación 100 cc de amoníaco. Se agregó luego 1 g de litio y, a los 30 minutos de terminarse la adición, se agregaron a la mezcla reaccional 15 cc de etanol. Cuando hubo desaparecido la coloración azul, se añadieron 50 cc de H₂O, se evaporó el amoníaco, se extrajo el residuo con acetato de etilo y se le lavó hasta neutralidad. Después de secar y evaporar el disolvente, se sometió el producto bruto, 3-metoxi-19-norpregna-2,5(10)-dien-20alfa-ol, a reflujo con 20 cc de ácido clorhídrico 4-n; se virtió la mezcla en salmuera saturada, se extrajo con acetato de etilo, se lavó hasta neutralidad, se secó y se evaporó. El material bruto, purificado en una columna de alúmina, dió 19-nor-pregn-4-en-3-on-20alfa-ol.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 9

- El 3-metoxi-19-nor-pregna-2,5(10)-dien-20alfa-ol bruto obtenido por el procedimiento del ejemplo 8 anterior se disolvió en 50 cc de metanol y se añadió a esta solución una solución de 1,5 g de dihidrato de ácido oxálico en 10 cc de agua. Luego se dejó reposar la mezcla reaccional a la tempera-
- 20.



328558

tura ambiente durante 1 hora, se le añadió éter y salmuera saturada, se lavó el extracto etéreo con solución al 5% de bicarbonato sódico, se secó y se evaporó, con lo que se obtuvo 19-nor-pregn-5(10)-en-3-on-20alfa-ol.

5. EJEMPLO 10

Se disolvieron en 10 cc de ácido acético glacial 500 mg de 19-nor-pregn-5(10)-en-3-on-20alfa-ol y se añadió a esta solución una solución de 200 mg de CrO_3 en 1,5 cc de agua. Luego se dejó la mezcla reaccional en reposo a la temperatura ambiente durante 1 hora y se le añadieron unas gotas de metanol. A continuación se diluyó con éter la mezcla reaccional, se lavó la capa etérea con solución al 5% de bicarbonato sódico, hasta neutralidad, y después de secar se evaporó el disolvente, lo que dió 19-nor-pregn-5(10)-en-3,20-diona.

10.
15.

EJEMPLO 11

0,5 g de 19-nor-pregn-4-en-3-on-20alfa-ol se oxidaron con 0,5 g de CrO_3 y 0,1 cc de H_2SO_4 en 30 cc de dimetilformamida. El producto, 19-norprogesterona, se aisló por extracción con éter; punto de fusión, 143-145° después de cristalización en metanol.

20.



1966

328558

EJEMPLO 12

5. 5 g de 19-norpregna-1,3,5(10)-trien-3,20alfa-diol obtenido según el Ejemplo 4 se oxidaron con 5 g de CrO_3 y 1 cc de H_2SO_4 en 200 cc de dimetilformamida. El producto, 19-norpregna-1,3,5(10)-trien-3-ol-20-ona, se aisló por extracción con éter; punto de fusión, 243-245°.

EJEMPLO 13

10. 2 g de 3,3-etilendioxi-5beta,9beta,10alfa-pregnan-20alfa-ol se oxidaron por tratamiento con 2 g de CrO_3 y 0,5 cc de H_2SO_4 en 100 cc de dimetilformamida. El producto, 3,3-etilendioxi-5beta,9beta,10alfa-pregnan-20-ona, se aisló por extracción con éter.

15. 1,5 g de 3,3-etilendioxi-5beta,9beta,10alfa-pregnan-20-ona se depositaron en 30 cc de ácido acético acuoso al 70% durante 1 hora, a 60°. El producto, 5beta,9beta,10alfa-pregnan-3,20-diona, se aisló por extracción con CH_2Cl_2 ; punto de fusión, 112-114°.

EJEMPLO 14

20. Se acetiló por tratamiento con anhídrido acético en piridina el 5alfa-pregnan-3beta,20alfa-diol



328558

obtenido según el Ejemplo 1, se dejó reposar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante una noche y se cristalizó en metanol el producto, diacetato de 5alfa-pregnen-3beta,20alfa-diol, de punto de fusión

5. 163-165°.

- . . -



JUN. 1965

328558

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 468.974 del 1 de Julio 1965.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de esteroides 20-oxygenados carbocíclicos de la serie 17beta-pregnánica, que tienen relación cis entre el grupo metílico C₁₈ y la cadena lateral C₁₇, caracterizado porque comprende las etapas de hacer reaccionar un 17-oxo-esteroide carbocíclico de la serie androstánica, en el que todos los grupos oxo en posición que no sea la 17 están protegidos, con etilidentrifenilfosforano; tratar con hidroboro y luego peróxido de hidrógeno el $\Delta^{17(20)}$ -pregneno así obtenido; y, si se desea, esterificar un 19-nor-pregna-1,3,5(10)-trien-3,20-diol obtenido, para formar un éter 3-alquílico inferior, someter un éter 20-hidroxi-19-nor-pregna-1,3,5,(10)-trien-3-alquílico inferior obtenido a una reducción de Birch y subsiguientemente hidrolizar y oxidar el producto de la reducción.
10. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que la reacción con el etilidentrifenil-fosforano se realiza en un medio disolvente que comprende sulfóxido de dimetilo.
15. 20.



1968

328558

3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el tratamiento con hidroboro se efectua con borano, en un medio disolvente que comprende tetrahidrofurano.
5. 4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el medio reaccional se ajusta a pH mayor de 7 a continuación del tratamiento con hidroboro y antes del tratamiento con peróxido de hidrógeno.
10. 5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el 17-oxo-esteroide de la serie androstánica es un 9beta,10alfa-17-oxo-androstano.
6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el 17-oxo-esteroide de la serie androstánica es un 19-nor-17-oxo-androstano.
15. 7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el 17-oxo-esteroide de la serie androstánica es un 19-nor-17-oxo-androsta-1,3,5-trieno.
20. 8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que comprende el someter un 3-alcoxi inferior-20-hidroxi-19-nor-pregna-1,3,5(10)-trieno obtenido a una reducción de Birch y subsiguientemente hidrolizar y oxidar el producto de la reducción para formar 19-nor-progesterona.
25. 9. Un procedimiento como se define en la reivindicación 8, caracterizado en que la hidrólisis se efectua con un ácido alcanico inferior, un ácido alcandioico inferior o un ácido mineral con un pH entre 2 aproximadamente y 6 aproximadamente.



1966

328558

10. Un procedimiento para la preparación de esteroides 20-oxigenados carbocíclicos de la serie 17beta-pregnánica,

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 31 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 JUN. 1966

p.a.

JAIME ISERN

E. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA