

329.220

RAN 4104/32



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 1,2-EPOXI-ESTEROI-
DES", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE.,
S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

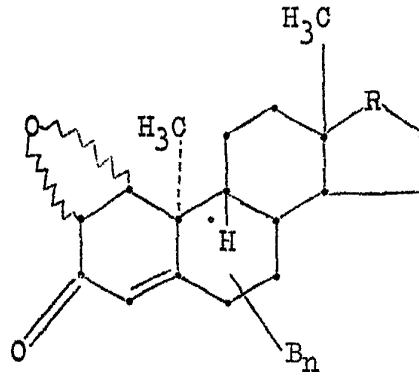
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos esteroides subs-
tituidos en el anillo A, así como a métodos para prepararlos.
Más particularmente, este invento se refiere a 1,2-epoxi-este-
roides y a un método de oxidación selectiva para prepararlos.

5. Los compuestos de este invento, que son útiles como intermedia-
rios químicos, tienen la fórmula



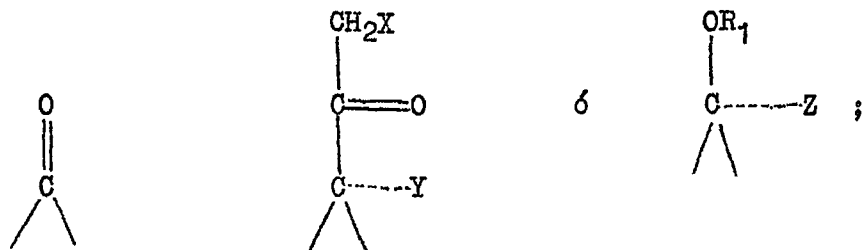
5.



I

en la que B es una insaturación adicional entre los átomos de carbono en las posiciones 6 y 7; n es un número entero por valor de 0 a 1; R es

10.



15.

R_1 es hidrógeno o un sustituyente que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, elegido en el grupo constituido por alquilo, alcanilo, ar-alcanilo o aroilo; X es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o un

20.

sustituyente que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, elegido en el grupo constituido por alcanoiloxilo, ar-alcanoiloxilo o aroiloxilo;

25.

Y es hidrógeno, hidroxilo o un sustituyente que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, elegido en el grupo constituido por alcoxilo, alcanoiloxilo,



ar-alcanciloxilo y aróiloxilo; y Z es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior.

Tal como aquí se usa, "alquilo" denota grupos hidrocar-

5. buros de cadena recta o ramificada, como metilo, etilo, butilo terciario o análogos. La expresión "alcancilo" incluye las fracciones moleculares de ácido alcancarboxílicos, tales como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido caprónico, el ácido enántico,
10. tico, el ácido cáprico o análogos. La expresión "ar-alcancilo" incluye los grupos que contienen una fracción molecular arílica unida a una fracción molecular de un ácido alcancarboxílico. La fracción arílica es de preferencia fenilo. Así pues, la expresión "ar-alcancilo" se refiere a grupos tales
15. como fenil-acetilo y análogos. La expresión "aróilo" se refiere a grupos como benzoilo y análogos. La expresión "halógeno" como significado de X designa todos los cuatros halógenos, es decir, flúor, cloro, bromo o yodo, dándose especial preferencia al flúor. La expresión "alquilo infe-
20. rior" se refiere a grupos hidrocarburos saturados, de cadena recta o ramificada, de preferencia con 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo o análogos. Del mismo modo, la expresión "alquenilo inferior" se refiere a grupos hidrocarburos de cadena recta o ramificada, insaturados olefinicamente,
25. de preferencia con 6 átomos de carbono a lo sumo, como vinilo, alilo, 2'-metililo, 1'-metililo o análogos. La expresión



"alquinilo inferior" se refiere a grupos hidrocarburos de cadena recta o ramificada, insaturados acetilónicamente, de preferencia con 6 átomos de carbono a lo sumo, como etinilo, propinilo, butadinilo o análogos.

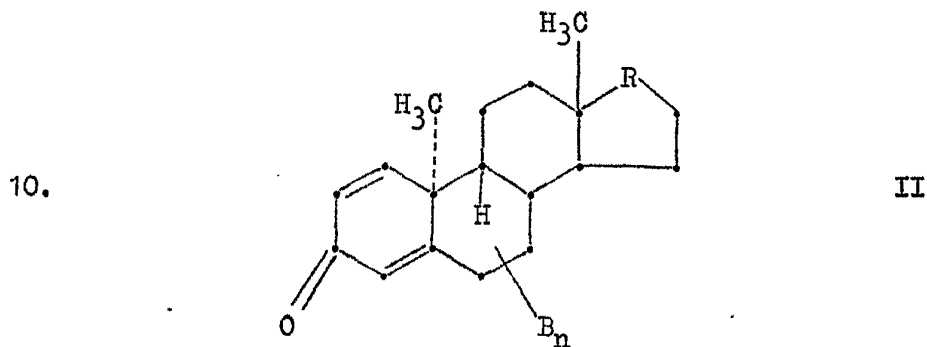
5. Ejemplos de los compuestos de este invento de la fórmula I anterior son:

- 1) la 1alfa,2alfa-epoxi-9beta,10alfa-pregna-4,6-dien-3,20-diona,
- 2) la 1alfa,2alfa-epoxi-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-diona,
10. 3) la 1beta,2beta-epoxi-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona,
- 4) la 1beta,2beta-epoxi-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona,
- 5) la 1beta,2beta-epoxi-17alfa-hidroxi-9beta,10alfa-pregna-4,6-dien-3,20-diona,
15. 6) la 1beta,2beta-epoxi-17alfa-acetoxi-9beta,10alfa-pregna-4,6-dien-3,20-diona,
- 7) la 1beta,2beta-epoxi-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona,
20. 8) la 1beta,2beta-epoxi-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona,
- 9) la 1beta,2beta-epoxi-17alfa-vinil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona,
- 10) la 1beta,2beta-epoxi-17alfa-(2'-metilil)-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona y
- 25.



11) la 1alfa,2alfa-epoxi-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10
alfa-androsta-4,6-dien-3-ona.

Los compuestos de este invento de la fórmula I anterior pueden prepararse por una nueva epoxidación selectiva de los 9beta,10alfa-esteroides de la fórmula



15. en la que B, n y R tienen el significado que se ha expuesto antes.

Si se desea, los productos de la fórmula I en que n es 1 pueden hidrogenarse selectivamente para formar compuestos de la fórmula I en los que n es 0.

La epoxidación selectiva se lleva a cabo utilizando

20. peróxido de hidrógeno en presencia de álcali. El peróxido de hidrógeno se utiliza apropiadamente en forma de solución acuosa y se ha comprobado que es particularmente ventajosa una solución acuosa al 30%. Como álcali se usan de preferencia un hidróxido de metal alcalino, como el hidróxido sódico

25. o el hidróxido potásico.



La epoxidación se efectúa apropiadamente en disolventes orgánicos, como hidrocarburos aromáticos o alifáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, éter de petróleo o análogos); alcoholes (por ejemplo, alcanoles inferiores como el metanol, el etanol o análogos); éteres, como el dioxano, el tetrahydrofurano o análogos; cetona, como las alcanonas inferiores (por ejemplo, acetona o análogos); o mezclas de tales disolventes. La epoxidación se lleva a cabo de manera apropiada a la temperatura ambiente o de preferencia, por debajo de 10. la temperatura ambiente, por ejemplo a temperatura de unos -10°C a unos 0°C .

La agrupación 1,2-epoxi puede presentar (como se ha indicado en la fórmula I por medios de líneas onduladas) la configuración $1\alpha, 2\alpha$ o la configuración $1\beta, 2\beta$, y ambos 15. grupos de compuestos están dentro del ámbito de este invento.

Los derivados 6(7)-dihidro, o sea los compuestos de la fórmula I en que n es 0, pueden prepararse, no solo por epoxidación selectiva de un material de partida 6(7)-dihidrotal como se ha descrito antes, sino también a partir de los 20. 1,2-epoxi- $\Delta^{4,6}$ -9beta, 10alfa-esteroides de la fórmula I, por hidrogenación. Esta hidrogenación selectiva se efectúa preferentemente mediante hidrogenación catalítica con catalizadores de metal noble, como el paladio.

Los 1,2-epoxi-9beta, 10alfa-esteroides de la fórmula I son intermediarios valiosos para la preparación de 25.



- 7 -

- 9beta, 10alpha-esteroides 1- y/o 2-substituidos farmacológicamente activos. Se los puede convertir en estos últimos compuestos por apertura reductiva o substitutiva del anillo epóxido (por ejemplo, por tratamiento con hidruro de
5. litio-aluminio o con compuestos que tienen hidrógeno ácido, como los haluros de hidrógeno, los mercaptanos, los tioácidos o el cianuro de hidrógeno). Así pues, la apertura del anillo epóxido puede efectuarse con litio en amoniaco líquido (por ejemplo, por el tratamiento de la patente sudafricana
 10. N° 63/5165) o con hidruro de litio-aluminio. Esta disociación reductiva da un compuesto 1,3-dihidroxi. La reoxidación selectiva del grupo 3-hidroxi así formado convirtiéndolo en el grupo 3-ceto se efectúa luego por medio de dióxido de manganeso en ácido acético glacial o cloroformo. El grupo
 15. 1-hidroxi puede entonces, si se desea, someterse a otras reacciones, con lo que se obtienen otros 1-substituyentes. Las reacciones de los 1,2-epoxi-esteroides de este invento para formar esteroides 1-substituidos y la utilidad de tales esteroides 1-substituidos se describen con más detalle en nuestra
 20. solicitud núm. 329.219 depositada en la misma fecha que ésta. En analogía con los métodos descritos en la citada solicitud copendiente respecto a la conversión de los 1,2-epoxi-esteroides de la serie 9beta, 10alpha-androstánica, los 1,2-epoxi-esteroides de la serie 9beta, 10alpha-pregnánica pueden
 25. convertirse en esteroides 1-sibstituidos de la serie 9beta, 10alpha-



-pregnánica. Estos últimos compuestos son igualmente útiles en virtud de su actividad hormonal o antihormonal.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, de este invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

Se mantuvo a 25° durante 18 horas una mezcla de

10. 10,0 g de 9beta, 10alfa-pregna 1,4,6-trien-3,20-diona, 200 cc de metanol, 10 cc de lejía de sosa cáustica al 10% y 20 cc de peróxido de hidrógeno al 30%. Se neutralizó con 14,5 cc de ácido acético, se virtió en agua helada y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno, lavados con agua hasta neutralidad, se secaron con sulfato sódico

15. y luego se evaporó el disolvente en vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice. Los eluatos de éter/éter de petróleo (1:1), puros según el cromatograma de capa delgada, se combinaron y se recristalizaron con cloruro de metileno/éter

20. isopropílico. La 1beta,2beta-epoxi-9beta,10alfa-pregna-4,6-dien-3,20-diona fundió a 151-152°; $[\alpha]_D^{25} = -613^{\circ}$ (dioxano) espectro ultravioleta: λ_{max} 293 milimicras, $\epsilon = 20,500$.



E J E M P L O 2.

- Se mantuvo a 25° durante 16 horas una mezcla de 1,0 g de 9beta,10alfa-pregna-1,4-dien-3,20-diona, 20 cc de metanol, 4 cc de peróxido de hidrógeno al 30% y 4 cc de lejía potásica metanólica 1-n. Después de elaborar como en el ejemplo 1 y de cromatografiar en gel de sílice, se obtuvo 1,beta,2beta-epoxi-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-diona, de punto de fusión 158-160°. $[\alpha]_D^{25} = 163^\circ$; espectro ultravioleta
10. λ_{\max} 246 milimicras, epsilon = 13,700.

E J E M P L O 3.

- Se disolvió en 30 cc de tolueno 1,0 g de 1beta,2beta-epoxi-9beta,10alfa-pregna-4,6-dien-3,20-diona, y después de añadir 300 mg de catalizador de carbonato cálcico paladiado, se hidrogenó a presión normal. Después de la absorción de 100 cc de hidrógeno, se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado hasta sequedad. El residuo, 20. recristalizado en cloruro de metileno/éter, dió la 1beta,2beta-epoxi-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-diona, que resultó idéntica al compuesto obtenido según el ejemplo 2.



EJEMPLO 4.

- Una solución de 1,0 g de 17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-1,4,6-trien-3-ona en 20 cc de metal se trató a 0° con 1 cc de lejía de sosa cáustica al 10% y 2 cc de peróxido de hidrógeno al 30% y se mantuvo a dicha temperatura durante 3 horas. Después de la elaboración como en el ejemplo 1, se obtuvieron 1,05 g de producto bruto, que, cristalizado de cloruro de metileno/éter isopropílico, dió 1 beta,2beta-epoxi-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona pura, de punto de fusión 160°; $[\alpha]_D^{25} = -760°$; espectro ultravioleta: $\lambda_{max} 293$ milimicras, $\epsilon = 20.000$.

15. EJEMPLO 5.

- A partir de 1,0 g de 17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-1,4,6-dien-3-ona se obtuvo, por el método que se ha descrito en el ejemplo 4, la 1beta,2beta-epoxi-17beta-hidroxi-9alfa,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona, de punto de fusión 155-156°. Espectro ultravioleta: $\lambda_{max} 293$ milimicras, $\epsilon = 20.500$. $[\alpha]_D^{25} = -780°$.

El material de partida se obtuvo de la manera siguiente:

25. Se acidificó a la temperatura ambiente, durante



4 horas, una solución de 15,0 g^{mas} de 17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona y 15,0 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona en 350 cc de dioxano, que contenía 2% de ácido clorhídrico gaseoso. Se añadieron entonces 2,0 g de

5. bicarbonato sódico y, por último, se filtró toda la mezcla en 300 g de óxido de aluminio. Se eluyó con éter/acetato de etilo (1:1), se evaporaron los eluatos hasta sequedad y se recristalizó el cloruro de metileno/éter isopropílico. Se obtuvo 17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-1,4,6-trien-3-ona, de punto de fusión 140°; espectro ultravioleta;
- | | | |
|-----------------------|--------------------------|--------|
| lambda _{max} | 220 milimicras, epsilon= | 15.000 |
| | 252 milimicras, epsilon= | 11.000 |
| | 301 milimicras, epsilon= | 13.000 |

15. E J E M P L O 6.

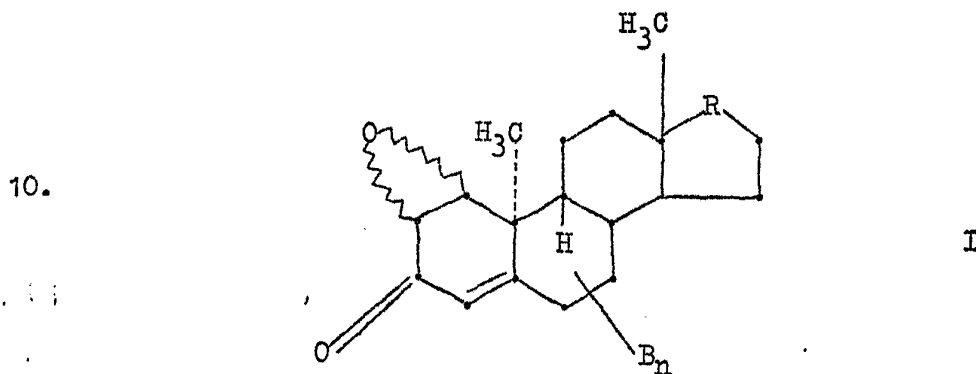
- Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4, se obtuvo a partir de 9beta,10alfa-androsta-1,4,6-trien-3,17-diona el compuesto 1beta,2beta-epoxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3,17-diona, que fundió a 230-232°; $\frac{\alpha}{D}^{25} = -698^{\circ}$. Espectro ultravioleta: lambda_{max} 291 milimicras; epsilon = 21.650.



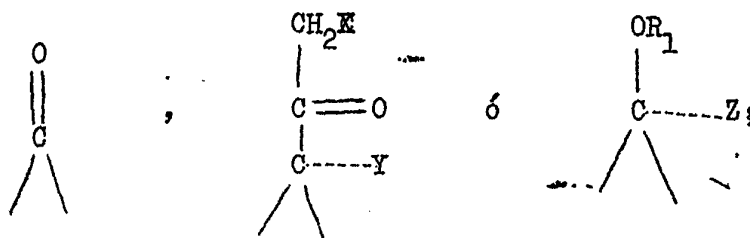
N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza núm. 10075/65, depositada el 19 de Julio de 1.965.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de 1,2-epoxi-
-esteroides de la fórmula I

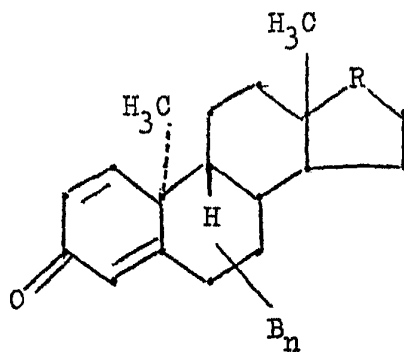


15. en la que B es una insaturación adicional entre las posiciones 6 y 7; \underline{n} es un número entero por un valor de 0 a 1; R es



5. R_1 es hidrógeno o un sustituyente que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, elegido en el grupo constituido por alquilo, alcanoilo, ar-alcanoilo o aroilo; X es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o un sustituyente que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, elegido en el grupo constituido por alcanoiloxilo, ar-alcanoiloxilo o aroiloxilo; Y es hidrógeno hidroxilo o un sustituyente que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, elegido en el grupo constituido por alcoxilo, alcanoiloxilo, ar-alcanoiloxilo y aroiloxilo; y Z es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior,
10. caracterizado porque consiste en tratar un compuesto de la fórmula II
- 15.

20.



II



en la que R, B y n tienen el mismo significado que antes,

con un agente de epoxidación, para así efectuar la epoxidación selectiva del enlace doble 1(2), y, si se desea, en

5. hidrogenar el enlace doble 6(7) en un compuesto obtenido en el que n sea 1.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que la epoxidación selectiva se efectúa por medio del uso de peróxido de hidrógeno en presencia de álcali.
10.

3. Un procedimiento para la preparación de 1,2-epoxi-esteroides.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 14 hojas, foliadas y escritas a máquina por una
15. sola cara.

Madrid, a 6 JUL. 1966

p. a.

JAIMESERN
[Handwritten signature]

Firmado: JOSE RODRIGUEZ