

331176

13



RAN 4104/42

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",  
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.  
residente en BASILEA (Suiza).

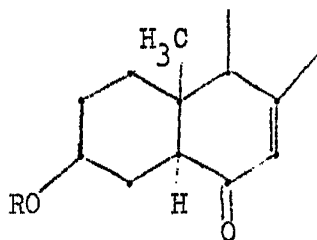
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos esteroides y a  
un procedimiento para su preparación.

El procedimiento establecido por este invento  
comprende tratar un esteroide de la fórmula parcial

5.



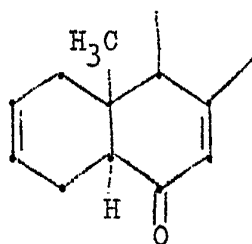
I



en la que R representa el radical de un ácido sulfónico orgánico, tal como toluensulfonilo o metansulfonilo,

con una base, para formar un esteroide de la fórmula parcial

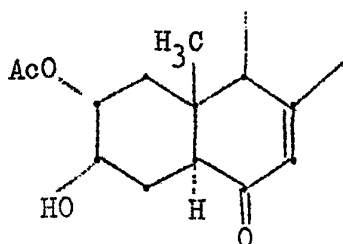
5.



II

10. y, si se desea, hacer reaccionar el producto así obtenido con yodo y una sal argéntica de la fórmula  $AgOAc$ , en un ácido carboxílico acuoso de la fórmula  $AcOH$ , para formar un esteroide de la fórmula parcial

15.



III

20.

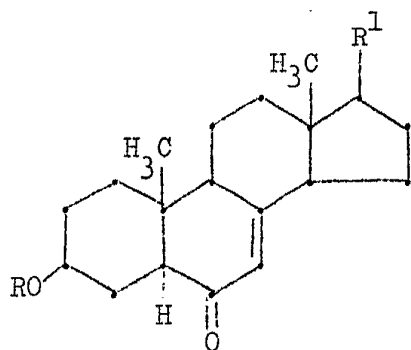
en la que Ac representa el radical de un ácido



carboxílico alifático inferior o de un ácido carboxílico inferior halogenado.

Los esteroides de la fórmula general

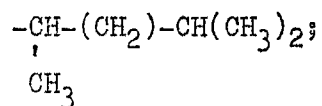
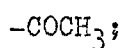
5.



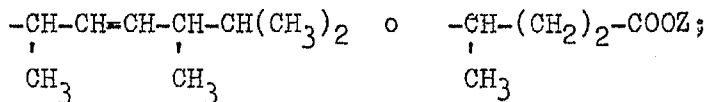
IV

10.

en la que R tiene el significado expuesto antes y R<sup>1</sup> representa un radical de la agrupación



15.



(donde Z es hidrógeno o alquilo)



o un radical  $\begin{matrix} \text{-CH-CHO} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$  en forma libre o modificada funcionalmente,

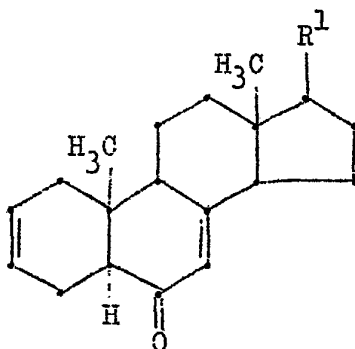
representan un material de partida preferido en el procedimiento de este invento.

5 El radical alquílico representado en los grupos anteriores por el símbolo Z es, por ejemplo, un radical alquílico inferior como metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo.

10. Un grupo aldehídico modificado funcionalmente es, por ejemplo, un acetal. Un radical de un ácido carboxílico alifático inferior, o de un ácido carboxílico alifático inferior halogenado, representado por el símbolo Ac es, por ejemplo, el radical acetílico, propionílico, cloroacetílico, trifluoroacetílico o tricloroacetílico.

15. Cuando se usa un esteroide la fórmula IV como material de partida, se obtienen esteroides de las fórmulas respectivas

20.



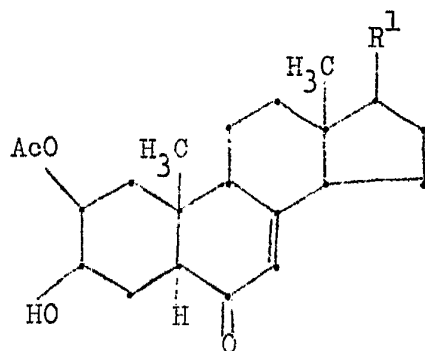
V

25.

y



5.



VI

donde  $R^1$  y Ac tienen el mismo significado expuesto antes.

10. La conversión de un esteroide de la fórmula parcial I y de la fórmula IV, respectivamente, en un esteroide de la fórmula parcial II y la fórmula V, respectivamente, se efectúa de modo adecuado calentando el material de partida en presencia de una base, de preferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.
- 15.

- Bases aptas para esta finalidad son, por ejemplo, las bases orgánicas como la piridina, la colidina, la lutidina o la dimetilanilina, o las bases inorgánicas como el carbonato lítico y el bromuro lítico. A menos que la propia base sirva de disolvente, el material de partida puede disolverse en un disolvente apropiado, por ejemplo en dimetilformamida o dimetilacetamida. En una modalidad preferida del invento, la reacción se lleva a cabo en dimetilacetamina y en presencia de carbonato lítico.
- 20.



- El delta<sup>2,7</sup>-dieno de la fórmula parcial II y la fórmula V, respectivamente, puede hacerse reaccionar ulteriormente para formar un esteroide de la fórmula parcial III y la fórmula IV, respectivamente. Con tal fin, el delta<sup>2,7</sup>-dieno se calienta con yodo y una sal argéntica de la fórmula AgOAc en un ácido carboxílico acuoso de la fórmula AcOH (el símbolo Ac tiene aquí el significado ya expuesto antes), a temperatura hasta la de reflujo de la mezcla reaccional. De preferencia, la mezcla reaccional se calienta a 40-80°.
- 5.
10. Los esteroides suministrados por este invento representan intermediarios para la preparación de esteroides de actividad hormonal, por ejemplo esteroides que manifiestan influencia en la metamorfosis de los insectos, tal como la ecdisona y sus análogos.

15. EJEMPLO 1

- Se calienta a 120°, durante 5 horas, 4 g de 3beta-tosiloxi-delta<sup>7</sup>-colestén-6-ona en 200 cc de dimetilformamida con 1 g de bromuro lítico y 1,5 g de carbonato lítico. Se enfría la mezcla, se la vierte en agua helada, se la acidifica ligeramente con ácido clorhídrico y se la filtra. Se disuelve el precipitado en cloruro de metileno, se lava la solución orgánica con agua, se la seca y se la concentra. Se obtiene así delta<sup>2,7</sup>-colestadién-6-ona. Epsilon<sub>244</sub> = 12,600; I.R.: 1665 (C=O), 1660 (C=C), y 1625 (C=C) cm<sup>-1</sup>. El material de
- 20.



partida se produce así:

5. A 0°, se añaden 15 g de ácido p-toluensulfónico a una solución de 11 g de 3beta-hidroxi-delta<sup>7</sup>-colestén-6-ona en 250 cc de piridina. Se agita la mezcla reaccional a la temperatura ambiente, durante 24 horas, y luego se la vierte en agua helada. Se separa por filtración el precipitado resultante, se le disuelve en cloruro de metileno, se lava con agua la solución orgánica, se seca ésta y se la evapora hasta sequedad. Del residuo, después de recristalización en éter diisopropílico, se obtiene 3beta-tosiloxi-delta<sup>7</sup>-colestén-6-ona, de punto de fusión 153-154°.
- 10.

#### EJEMPLO 2

15. 2,2 g de 3beta-tosiloxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadién-6-ona se calientan a 200° en 10 cc de dimetilánilina, durante 20 minutos. Después del enfriamiento, se vierte la solución reaccional en ácido sulfúrico diluido, se separa por filtración el precipitado y se recoge éste en cloroformo. Se lava la fase orgánica hasta neutralidad, se la seca y se la concentra. Se obtiene delta<sup>2,7,22</sup>-5alfa-ergostatrién-6-ona. El material de partida se prepara así:
- 20.

Se disuelven en 2.1 cc de metanol 11,7 g de 3beta-acetoxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadién-6-ona y se calienta la solución en ebullición durante 30 minutos con 11,7 g de carbonato



potásico. Después del enfriamiento, se vierte la mezcla en agua, se lava la fase orgánica, se seca ésta y se la concentra.

5. El producto bruto de la saponificación se mantiene a la temperatura ambiente en 200 cc de piridina, con 13,5 g de cloruro de p-toluensulfonilo, durante 24 horas. Luego se diluye con agua la mezcla reaccional, se separa el precipitado y se disuelve éste en cloruro de metileno. Se lava esta solución, se la seca y se la concentra. La 3beta-
10. -tosiloxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadien-6-ona residual cristaliza del éter diisopropílico y funde a 148-149°.

### EJEMPLO 3

15. La delta<sup>2,7</sup>-colestadien-6-ona obtenida de acuerdo con el Ejemplo 1 se disuelve, a 60°, en 250 cc de ácido acético. A continuación se añaden 3,9 cc de agua, 3,1 g de acetato argéntico y 2 g de yodo finamente dividido y se mantiene la mezcla reaccional en agitación enérgica y a 60° durante 5 horas más. Luego se trata la mezcla con un exceso de cloruro sódico, se la agita 5 minutos más y se la filtra. El filtrado, de color rojo oscuro, se concentra en vacío
20. hasta sequedad. Se recoge el residuo en éter, se lava la fase etérea con agua, con solución de bicarbonato y otra vez con agua, se la seca y se la concentra. Después de recrystalizar en éter diisopropílico el residuo aislado,



se obtiene 2beta-acetoxi-3beta-hidroxi-delta<sup>7</sup>-colesteno-6-ona de punto de fusión 215-217°.

#### EJEMPLO 4

5. La delta<sup>2,7,22</sup>-ergostatrieno-6-ona obtenida de acuerdo con el Ejemplo 2, se disuelve a 45°C en 130 cc de ácido acético. Se añaden luego sucesivamente 2,1 cc de agua, 1,8 g de acetato argéntico y 1,09 g de yodo finamente dividido y se mantiene la mezcla reaccional en agitación enérgica a 45° durante 50 minutos. Después de la adición de un exceso de
10. cloruro sódico, se agita la mezcla durante 5 minutos más y se la filtra. Se concentra el filtrado en vacío, hasta sequedad, y se purifica el residuo mediante cromatografía preparatoria de capa delgada. Después de recristalización en éter diisopropílico, se obtiene 2beta-acetoxi-3beta-
15. -hidroxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadieno-6-ona, de punto de fusión 208-210°.

#### EJEMPLO 5

20. Se calientan en ebullición en 100 cc de dimetilacetamida y en atmósfera inerte, 10,6 g de 3beta-metan-sulfonilo-xi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergostadieno-6-ona y 10 g de carbonato lítico, durante 30 minutos. Luego se enfría la mezcla reaccional



- se la diluye con agua y se la extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con ácido clorhídrico 2-n y con agua, y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Luego se separa el disolvente en vacío y se disuelve el residuo en éter de petróleo que contiene
5. 20% de benceno. Se filtra la solución en una columna de 70 g de alúmina (neutra, de actividad III) y se obtiene  $\delta^{2,7,55}$ -5alfa-ergosta-trien-6-ona, de punto de fusión  $153^\circ$  (en metanol); UV:  $\epsilon_{245} = 12.400$ ; IR:  $1674$  (C=O);  $1657$  (C=C) y  $1628$  (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . El material de partida se prepara así:
10. Se disuelven 100 mg de sodio en 200 cc de metanol absoluto. Se añaden 5 g de 3beta-acetoxi- $\delta^{7,22}$ -5alfa-ergosta-dien-6-ona y se calienta la solución a  $50^\circ$  durante 2 horas, en atmósfera inerte. Se deja reposar la mezcla reaccional dos horas más a la temperatura ambiente y luego
15. se la acidifica y se la diluye con agua. El producto de la reacción se extrae con cloroformo y, después de secar y de evaporar el disolvente, se disuelve en 80 cc de piridina absoluta. Se esterifica el alcohol por adición de 5 cc de
20. sulfocloruro de metano a  $0^\circ$ , seguido por agitación durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccional en hielo, se la acidifica con ácido sulfúrico 2-n y se la extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, con solución de carbonato de hidrógeno y con agua y



luego se evapora en vacío. Recristalizando el residuo en acetonitrilo, se obtiene 3beta-metansulfoniloxi-delta<sup>7,22</sup>-5alfa-ergosta-dien-6-ona, en cristales incoloros, de punto de fusión 162° (descomposición); UV: epsilon<sub>244</sub> =

5. 10.400.

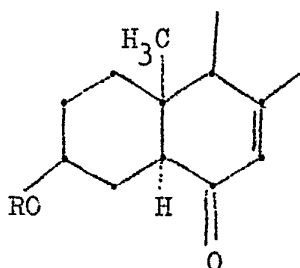


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de las solicitudes de patentes alemana nº Sch 37774 IVb/12 y suiza nº 4336/66 del 24 de Septiembre de 1965 y 24 de Marzo de 1966, respectivamente, existiendo en ellas unidad de invención.

1. Un procedimiento para la preparación de esteroides, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula parcial

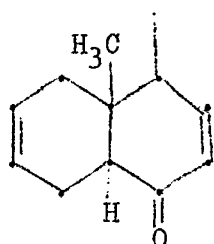
10.



I

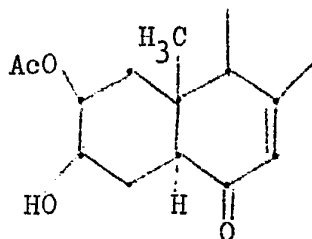
15.

en la que R representa el radical de un ácido sulfónico orgánico,  
con una base, para formar un esteroide de la fórmula parcial



II

5. y, si se desea, hacer reaccionar el producto así obtenido con yodo y una sal argéntica de la fórmula  $\text{AgOAc}$  en un ácido carboxílico acuoso de la fórmula  $\text{AcOH}$  para formar un esteroide de la fórmula parcial



III

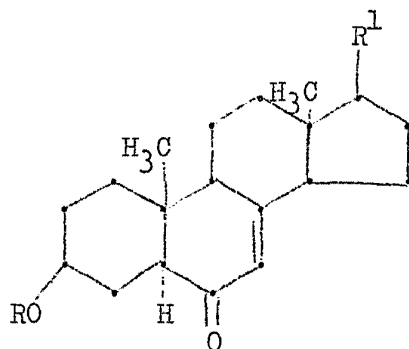
- 10.
15. en la que  $\text{Ac}$  representa el radical de un ácido carboxílico alifático inferior o de un ácido carboxílico alifático inferior halogenado.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el se usan como material de partida esteroides de la fórmula



general

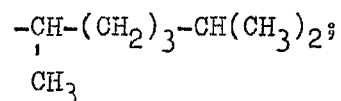
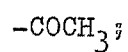
5.



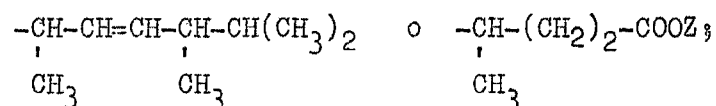
IV

10.

en la que R tiene el significado anterior y R<sup>1</sup> representa un radical de la agrupación



15.



(donde Z es hidrógeno o alquilo)

o un radical -CH-CHO en forma libre o modificada funcionalmente.

20.



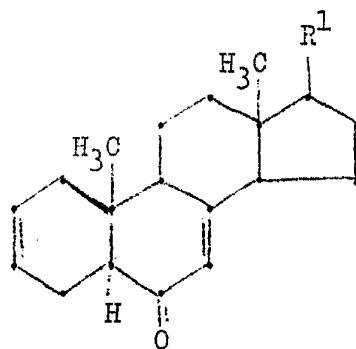


3. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que se usa como material de partida un esteroide de la fórmula I y IV, respectivamente, en las que R representa el radical p-toluensulfonílico o metansulfonílico.

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se trata un compuesto de la fórmula IV con carbonato lítico en dimetilacetamida, para formar un compuesto de la fórmula V.

10. 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

15.

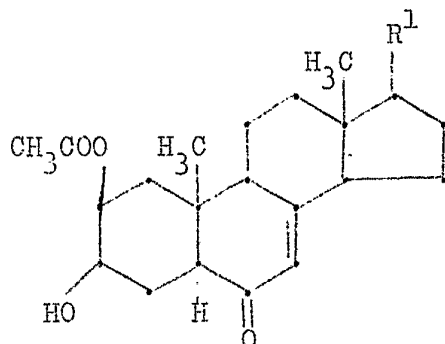


V

20. en la que R<sup>1</sup> tiene el significado expuesto en la reivindicación 1, con yodo y acetato argéntico, en ácido acético acuoso, para formar un compuesto de la fórmula



5.



VII

6. Un procedimiento para la preparación de esteroides.

10.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 de Septiembre 1966

p.a.

JAIMÉ ISERN

P. P.

Firmado, ROQUE SANZ HERRERO