

332460

Ran 4104/19-1



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

por "Un procedimiento para la preparación de desA-andrós-
tan-(o pregnan)-onas y desA-androst-(o pregn)9-en-5-onas",
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. A.G.,
residente en BASILEA (Suiza)

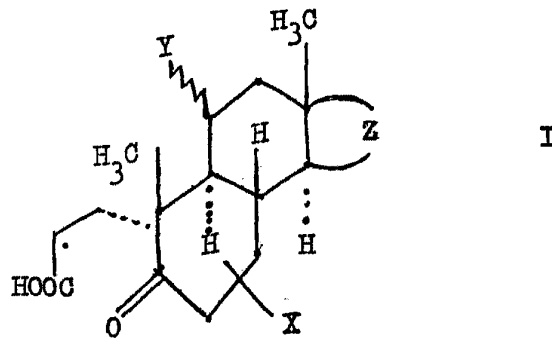
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a unos intermediarios quí-
micos y a procedimientos útiles en la preparación de este-
roides, Los esteroides naturales tienen una configuración
estereoquímica 9alfa,10beta. Los compuestos esteroides que
5. tienen la configuración innatural 9beta,10alfa constituyen
una clase de compuestos de valor farmacéutico que, aún
cuando muchos de ellos son conocidos en la práctica, no



- pueden obtenerse por medios químicos totalmente clásicos. En efecto, los únicos métodos conocidos para obtener esteroides que tengan la configuración innatural 9beta,10alfa implican por lo menos una reacción fotoquímica. Tales reacciones fotoquímicas implican irradiación con luz ultravioleta de gran intensidad por períodos de tiempo prolongados y, en comparación con las reacciones puramente químicas, son muy ineficaces y dan sólo pequeños rendimientos.
- 5.
10. Un objeto del invento que aquí se expone es proporcionar intermediarios y procedimientos que permiten la preparación de 9beta,10alfa-esteroides sin necesidad de valerse de una reacción fotoquímica. También es objeto de este invento proporcionar nuevos intermediarios y
15. procedimientos que permitan la ulterior exploración de esteroides dotados de la configuración innatural 9beta,10alfa.
- Los nuevos intermediarios y procedimientos de este invento son valiosos y suministran una nueva vía sintética de naturaleza química completamente clásica, es decir, que no implica ninguna reacción fotoquímica, para convertir los esteroides que tienen la configuración normal en compuestos esteroides que tienen la configuración innatural 9beta,10alfa.
- 20.
25. El procedimiento de este invento se caracteriza por pirolizarse un ácido 5-oxo-3,5-seco-A-norandrostan-3-óico o 5-oxo-3,5-A-norpregnan-3-óico de la fórmula

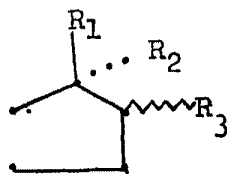


5.

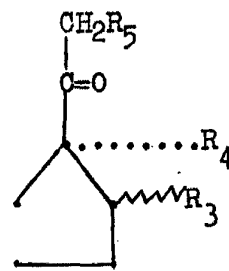
en la que Y es hidrógeno o un grupo partiente; X es hidrógeno, alquilo inferior, alquiltio inferior y alcanoilto inferior en la posición 6, o bien hidrógeno, alquilo inferior, alquiltio inferior, alcanoilto inferior y halógeno en la posición 7; y Z representa una agrupación de la fórmula Ia o Ib

10.

15.



Ia



Ib

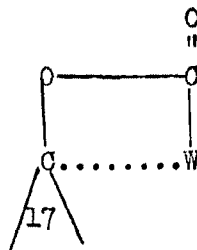
donde R_1 es hidróxilo o alcanoiloxilo inferior; donde



- R_1 es hidroxilo o alcanciloxido inferior, R_2 es hidrógeno o alquilo inferior, mientras que R_1 y R_2 , tomados juntos, son 17beta-OH, lactona de ácido 17alfa-alcancico inferior u oxo; R_3 es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo o alcanciloxilo inferior; R'_3 es hidrógeno, alquilo inferior, flúor, hidroxilo o alcanciloxilo inferior; R_4 es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo o halógeno; y R_5 es hidrógeno, hidroxilo o halógeno,
10. o una sal alcalinometálica de dicho ácido, en presencia de un disolvente orgánico básico.

15. Tal como aquí se usa, la expresión "alkilo inferior" comprende los grupos hidrocarburos saturados lo mismo de cadena recta que de cadena ramificada, como metilo, etilo, propilo, isopropilo y análogos. "Halógeno" comprende todos los cuatro halógenos, o sea yodo, bromo, cloro y flúor.

La expresión "(lactona de ácido 17beta-OH, 17alfa-alcancico inferior)" se refiere a una configuración en el átomo de carbono C-17 que se representa así:





donde W es alquilo inferior, por ejemplo polimetileno como el etileno, el propileno o análogos,

Respecto a los substituyentes en las posiciones 6 y 7, los compuestos preferidos son los que tienen hidrógeno o alquilo inferior en posición 6 o 7 y los que tienen halógeno en la posición 7.

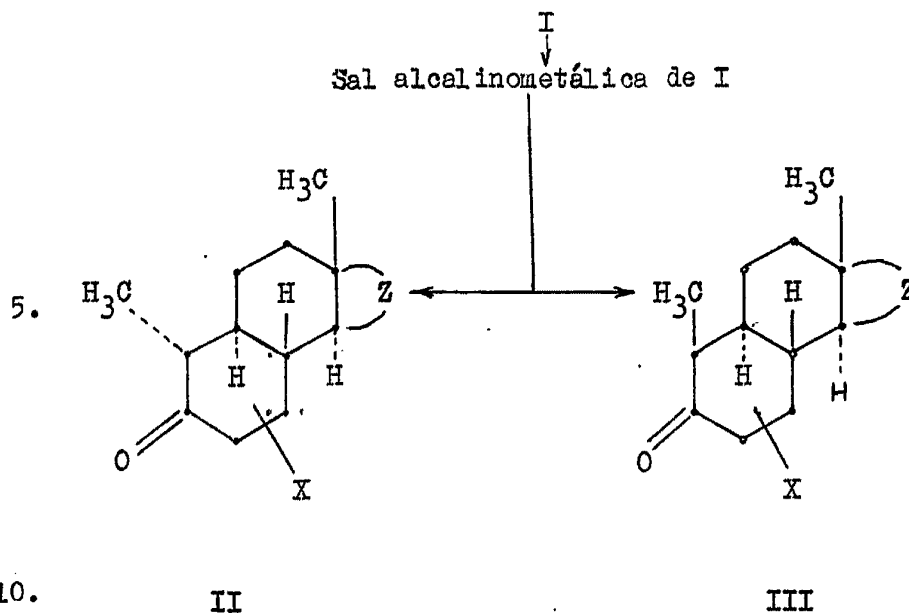
La expresión "grupo partiente" se refiere a grupos hidroxílicos esterificados, capaces de ser eliminados de la molécula por cualquier medio convencional de eliminación. Los grupos partientes se derivan apropiadamente de ácidos inorgánicos como el ácido fosfórico, de ácidos carboxílicos orgánicos como el ácido antraquinon-beta-carboxílico o de ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo los ácidos toluensulfónicos, especialmente el ácido p-toluensulfónico; de ácidos sulfónicos de alquilo inferior, como el ácido metansulfónico, y de ácidos nitrofenil-sulfónicos, en especial el ácido p-nitrofenilsulfónico. Se prefiere en especial como grupo partiente en la posición 11 un grupo alquilsulfoniloxílico inferior, como el grupo mesiloxílico.

La pirólisis pueden llevarse a cabo calentando (de preferencia, a la presión atmosférica) una solución de una sal alcalinometálica, tal como la sal sódica o la litica, de un ácido 3-óico de la fórmula I en un disolvente orgánico básico. El disolvente orgánico básico debe, desde luego, ser uno que se halle en estado líquido



- a la temperatura con que se efectue la pirólisis. Así pues, la pirólisis puede efectuarse a temperatura hasta el punto de ebullición del disolvente orgánico básico que se utilice. Disolventes orgánicos básicos apropiados son, por ejemplo, los disolventes orgánicos que contienen nitrógeno, como la piridina, la piperidina, la isoquinolina, la quinolina, la trietanolamina o análogos. Es conveniente calentar a temperatura entre unos 200°C y unos 300°C, y de preferencia entre unos 230°C y unos 260°C. Un disolvente orgánico básico preferido para la pirólisis de una sal de un compuesto de la fórmula I es la quinolina. Si se usa un disolvente orgánico básico que hierva prácticamente por debajo de 200°C a la presión atmosférica, es conveniente llevar a cabo la pirólisis en tubo cerrado o en autoclave.

- La pirólisis de un ácido 5-oxo-3,5-seco-A-norandrostano-3-óico- o 5-oxo-3,5-seco-A-norpregnan-3-óico de la fórmula I en la que Y es hidrógeno da una mezcla de una 10alfa-desA-androstan-5-ona y una 10beta-desA-androstan-5-ona, o una mezcla de una 10alfa-desA-pregnan-5-ona y una 10beta-desA-androstan-5-ona, o una mezcla de una 10alfa-desA-pregnan-5-ona y una 10beta-desA-pregnan-5-ona, como se ilustra a continuación :



15.

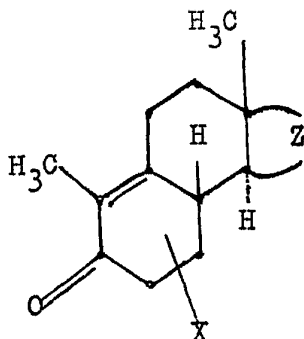
20. donde X y Z tienen el significado que ya se ha expuesto antes.

Los compuestos de la fórmula II son 10alfa-desA-androstan-5-onas o 10alfa-desA-pregnan-5-onas según el significado de Z; y los compuestos de la fórmula III son 10beta-desA-androstan-5-onas o 10beta-desA-pregnan-5-onas.

25. La pirolisis de un compuesto de la fórmula I en que Y es un grupo partiente de una desA-androst-9-en-



-5-ona o una desA-pregn-9-en-5-ona de la fórmula



IV

5.

10.

donde X y Z tienen el significado expuesto antes.

15.

Así pues, la pirólisis de un compuesto de la fórmula I, en que Y es un grupo partiente resulta directamente en la eliminación del grupo partiente situado en la posición 11, así como en una disociación del radical del anillo A unido a la posición 10.

20.

Como se apreciará por la exposición anterior, la reacción de este invento no implica ninguna modificación de los sustituyentes situados en la posición 16 y/o 17 del material de partida. Sin embargo, puede ser deseable proteger algunos de los sustituyentes 16y/o 17 antes de la pirólisis. Los diversos sustituyentes que son posible de ser protegidos están ejemplificados por el grupo 16-hidroxílico, el grupo 17beta-hidroxílico, el grupo 17alfa-hidroxílico o 20-oxo, el grupo 21-hidroxílico o el grupo 17-oxo de un

25.

compuesto de la fórmula I.



- Las fracciones moleculares 16-hidroxi, 17alfa-hidroxi, 17beta-hidroxi o 21-hidroxi pueden protegerse por esterificación y/o eterificación del grupo hidroxílico. Es apto cualquier ácido asequible que forme un éster que más tarde pueda hidrolizarse para regenerar el grupo hidroxílico. Acidos típicos útiles para este fin son los ácidos alcanicos inferiores, por ejemplo el ácido acético, el ácido caproico, el ácido benzoico y el ácido fosfórico, y los ácidos alcan-dicarboxílicos inferiores, por ejemplo el ácido succínico. Asimismo, la protección del substituyente 16alfa-hidroxi, 17alfa-hidroxi o 21-hidroxi puede establecerse formando su orto-éster alquílico inferior, es decir, orto-ésteres de 16alfa, 17alfa- o 17alfa,21-alquilo inferior. Un grupo etéreo protector adecuado es, por ejemplo, el éter tetrahidropiránflico.
- 5.
- 10.
- 15.

- Otros son los éteres arilmetílicos, como por ejemplo los éteres bencílico, benzhidrílico y tritílico, o los éteres alfa-alcoxi inferior-alquílicos inferiores, por ejemplo los éteres metoximetílico o alílico.
- 20.

- En los compuestos que contienen la cadena lateral dihidroxiacetónica en C-17 (por ejemplo, compuestos de la fórmula Ib, en los que R_4 y R_5 son ambos hidroxilo), la cadena lateral en C-17 puede protegerse formando el grupo 17,20; 20,21-bis-metilendioxilico o formando un grupo 17,21-acetálico o vetálico, o formando un 17,21-diéster. El 17,21-acetal o cetal y el 17,21-diéster
- 25.



- inhiben el grupo 20-cetónico y reducen al mínimo la posibilidad de su participación en reacciones colaterales indeseadas. Por otra parte, los derivados 17,20; 20,21-bis-metilendioxiclicos convierten en realidad la
5. cetona en un derivado no reactivo. Cuando están presentes tanto un sustituyente 16alfa-hidroxiclico como un sustituyente 17alfa-hidroxiclico, estos grupos pueden protegerse por la formación de un 16alfa,17alfa-acetal o cetal. Los diversos grupos protectores mencionados an
10. tes pueden eliminarse por medios ya de si conocidos, por ejemplo mediante hidrólisis ácida suave.

- En los compuestos en los que no existe un susti -
tuyente 17alfa-hidroxiclico ni un sustituyente 21-hidroxi -
lico, pero existe un grupo 20-oxo, el grupo 20-oxo puede
15. protegerse por la reducción al correspondiente grupo carbinólico (hidroxiclico). Así, por ejemplo, la cadena lateral 17-acetífica puede protegerse por la conversión en cadena lateral 17-(alfa-hidroxiética), La regeneración de la cadena lateral 17-acetífica puede efectuarse sim -
20. plemente por los medios de oxidación convencionales, por ejemplo mediante oxidación con trióxido crómico en un di -
solvente orgánico como el ácido acético glacial. Del mismo modo, en los compuestos que contienen un grupo 17-oxo,
25. este grupo puede protegerse por reducción al correspon -
diente grupo carbinólico (hidroxiclico). Así pues, el gru -
po 17-oxo puede reducirse a fracción molecular 17beta-OH o 17alfa-H, de la cual, cuando se desee, puede regenerar



se la fracción molecular 17-oxo, por oxidación, tal como se ha descrito antes. Además, un grupo 20-hidroxílico o 17beta-hidroxílico puede a su vez protegerse por esterificación, por ejemplo con un ácido alcanoico inferior, tal como el ácido acético, el ácido caproico o análogos; o por eterificación con fracciones moleculares tales como tetrahidropiraniilo, bencilb, benzhidriilo, tritilo, alilo, butilo, terciario o análogas.

Los compuestos de partida de la fórmula I, siempre que no sean conocidos, pueden prepararse por métodos ya de si conocidos; por ejemplo, mediante ozonización de 3-aceto-delta⁴-esteroides naturales.

Los productos de este invento son intermediarios para la síntesis de 9beta,10alfa-esteroides de valor farmacéutico, en los cuales pueden convertirse, por ejemplo mediante halogenación para introducir un enlace doble delta⁹⁽¹⁰⁾ (si no está ya presente), hidrogenación de este último y condensación con metilvinilcetona de un 9beta, 10beta-desA-esteroide así obtenido.



EJEMPLO 1.-

Se neutralizó a punto de fenolftaleína, con solución 1-n de metilato lítico, una solución de ácido 5,17-dioxo-3,5-seco-A-nor-androstan-3-óico en metanol. Se evaporó la solución hasta sequedad, se disolvió el residuo en benceno y se evaporó la solución así obtenida, lo que dió sal lítica del ácido 5,17-dioxo-3,5-seco-A-nor-androstan-3-óico, en forma de un polvo amorfo.

5 g. de esta sal lítica se sometieron a reflujo en 100 cc. de quinolina durante 6 horas. Después del enfriamiento, se filtró la mezcla reaccional, se vertió el filtrado en una mezcla de 150 g de hielo y 100 cc. de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con éter. Se elaboró el extracto etéreo y se le cromatografió en óxido de aluminio. Después de evaporar las fracciones obtenidas con hexano/benceno (5:1), se obtuvo, por adición de hexano, 10alfa-desA-androstan-5,17-diona, de punto de fusión 121,5-122° (cristalizada de acetato de etilo/hexano).

20. EJEMPLO 2.-

5,56 g. de sal lítica del ácido 17beta-hidroxi-5-oxo-3,5-seco-A-nor-androstan-3-óico (preparada por tratamiento del ácido libre con metilato lítico 1-n, según el procedimiento del ejemplo 1) se sometieron a reflujo en 100 cc. de quinolina, con una temperatura de baño de 260°, durante 2 horas. Se vertió luego la mezcla reaccional en hielo y



se la recogió en éter. La elaboración del extracto etéreo
dió un residuo amorfo, que se oxidó con 15 cc. de reacti-
vo de Jones en 150 cc. de acetona a 0°. Luego se elaboró
la mezcla reaccional y se sometió el producto bruto obteni-
do a reflujo con 60 cc. de solución 2-n de metilato sódico,
durante 1 hora. La cromatografía del producto de la
reacción, seguida por recristalización en éter/éter de
petróleo, dió 10alfa-des-A-androstan-5,17-diona pura.

Se obtuvo de manera análoga el mismo compuesto par-
tiendo de la sal sódica del ácido 17beta-hidroxi-5-oxo-
-3,5-seco-A-nor-androstan-3-óico.

EJEMPLO 3.-

Se sometieron a reflujo en 100 cc. de quinolina,
durante 7 horas, 4,85 g. de sal lítica del ácido 17beta-
-benzoiloxi-5-oxo-3,5-seco-A-nor-androstan-3-óico (prepa-
rada por tratamiento del ácido libre con metilato lítico
1-n, según el procedimiento del ejemplo 13. Luego se ex-
trajo con éter la mezcla reaccional, se lavó el extracto
con ácido clorhídrico, con solución de hidróxido sódico y
con agua y se rebenzoiló el producto bruto con cloruro de
benzoilo en piridina. La cromatografía en gel de sílice
dió 17beta-benzoiloxi-10alfa-desA-androstan-5-ona, de pun-
to de fusión 110-111° (cristalizada en acetona/hexano),
 $[\alpha]_D^{25} = 48^\circ$ (dioxano).



EJEMPLO 4.-

- Se mezcló con 0,385 g. de carbonato sódico en 15 cc. de agua una solución de 1,5 g. de ácido llalfa-mexoxi-5,20-dioxo-3,5-seco-A-nor-pregnan-3-óico en 45 cc. de metanol y se evaporó hasta sequedad. Se eliminaron los últimos vestigios de agua, mediante la adición de benceno, y se volvió a evaporar hasta sequedad. A la sal residual se añadieron 50 cc. de trietanolamina recién destilada y luego se calentó la mezcla reaccional, durante 3 a 4 horas, en un baño metálico a 215-220°, bajo atmósfera de nitrógeno. La temperatura de la solución reaccional varió entre 190 y 205°. Después del enfriamiento, se diluyó la mezcla reaccional con 1 litro de agua y se la extrajo con éter (10 x 150 cc.). Los extractos etéreos, combinados, se lavaron con agua, con ácido clorhídrico 1-n y otra vez con agua, se secaron y se evaporaron, lo que dió un producto bruto, que, determinado por espectroscopia ultravioleta y por cromatografía gaseosa, demostró contener una cantidad importante de desA-pregn-9-en-5,20-diona. Cuando el tiempo de reacción se prolongó hasta 5 o 6 horas, el rendimiento bajó ligeramente.

- Se sometió a reflujo y agitación durante 2 horas una solución de 2,418 g. del producto bruto obtenido por el procedimiento anterior y 1,4 g. de semicarbáida en 60 cc. de etanol al 95% y 9 cc. de ácido acético glacial. Después del enfriamiento en hielo, se separó el precipi -



tado por filtración y se le lavó con etanol. La evaporación de las aguas madres y la cristalización en 10 cc. de etanol al 95% dieron producto adicional. Combinadas ambas partes, se suspendieron en 100 cc. de etanol al 95%, se sometieron a reflujo durante una hora y se concentraron hasta un volumen de 50 cc. Después se enfrió en un baño de hielo y se filtró, lo que dió disemicarbazona de desA-pregn-9-en-5,20-diona, que no funde por debajo de 340°, aunque manifiesta ligera descomposición por encima de 270°.

Una solución de 1,87 g. de la disemicarbazona así formada, en 75 cc. de ácido acético, 25 cc. de agua y 6,5 cc. de ácido pirúvico 1,66-n se calentó durante 2 minutos a 40°, y luego se dejó una noche a la temperatura ambiente. A continuación se la diluyó con 1,5 litros de éter, se la lavó con agua, con carbonato sódico acuoso 2-n y otra vez con agua, se la secó y se la evaporó. El residuo cristalino se disolvió casi por completo en 50 cc. de heptano caliente y se filtró, y luego se evaporó el filtrato. Esta última operación se repitió con el residuo y 20 cc. de heptano, y el residuo así obtenido, recristalizado en éter, dió desA-pregn-9-en-5,20-diona, que fundió a 113-113,5°

$$\alpha_D^{25} = 54,1^\circ \text{ (c = 1 en cloroformo)}$$

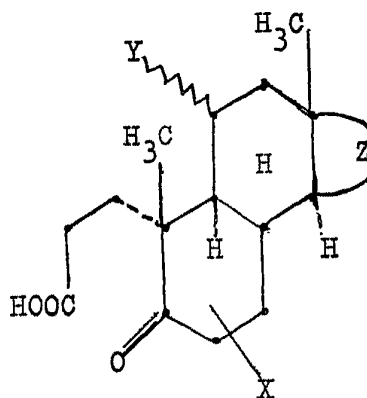


N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense nº 499.094 del 20 de octubre de 1965:

- 1.- Un procedimiento para la preparación de
5. desA-androstan-(o pregnan)-5-onas y desA-androst-(o pregn)-9-en-5-onas, caracterizado por pirolizarse un ácido 5-oxo-3,5-seco-A-norandrostan-3-óico o 5-oxo-3,5-seco-A-norpregnan-3-óico de la fórmula

10.



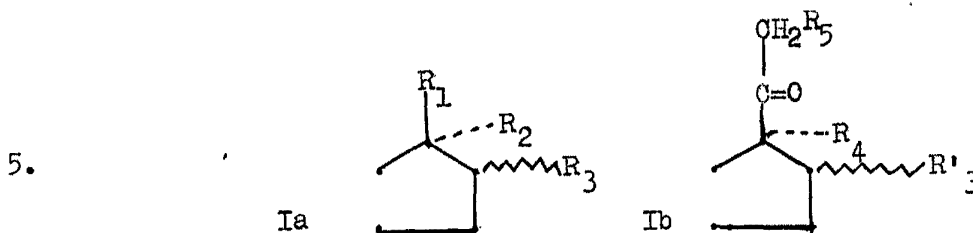
I

15.

en la que I es hidrógeno o un grupo partiente;
X es hidrógeno, alkilo inferior, alkiltio inferior y alcanoiltio inferior en la posición 6, o bien hidrógeno, alkilo inferior, alkiltio



inferior, alcenoiltio inferior y halógeno en la posición 7; y Z representa una agrupación de las fórmulas Ia o Ib



10. donde R_1 es hidroxilo o alcenoiloxilo inferior; R_2 es hidrógeno o alkilo inferior, mientras que R_1 y R_2 , tomados juntos, son 17beta-OH, lactona de ácido 17alfa-alcenoico inferior u oxo; R_3 es hidrógeno, alkilo inferior, hidroxilo o alcenoiloxilo inferior; R'_3 es hidrógeno, alkilo inferior, fluor, hidroxilo o alcenoiloxilo inferior;
15. R_4 es hidrógeno, alkilo inferior, hidroxilo o halógeno; y R_5 es hidrógeno, hidroxilo o halógeno,

- o una sal alcalinometálica de dicho ácido, en presencia
20. de un disolvente orgánico básico.



2.- Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por someterse a pirólisis una sal sódica o lítica de un compuesto de la fórmula I.

5. 3.- Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por emplearse quinolina como disolvente orgánico básico.

10. 4.- Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por protegerse mediante eterificación o esterificación, antes de la pirólisis un grupo 16,17- o 21-hidroxílico en un compuesto de partida de la fórmula I.

15. 5.- Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por protegerse un grupo 20-oxo en un material de partida de la fórmula I, antes de la pirólisis, por reducción al correspondiente carbinol, seguida por eterificación o esterificación del grupo 20-hidroxílico.

20. 6.- Un procedimiento para la prearación de desA-androstan-(o pregnan)-5-onas y desA-androst-(o pregn)-9-en-5-onas.

Según se describe y reivindica en la presente me-



- 19 -

moria que consta de 19 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 19 OCT. 1966

p.a.

JAIMESERN

P. P.

MLA.