

336115

20



336115

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION.

Residencia: Raritan, New Jersey, ESTADOS UNIDOS.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE ETHERES TETRAHIDROFURILICOS".

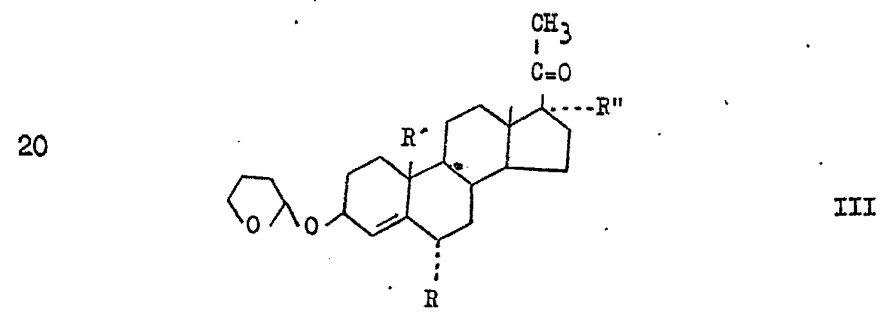
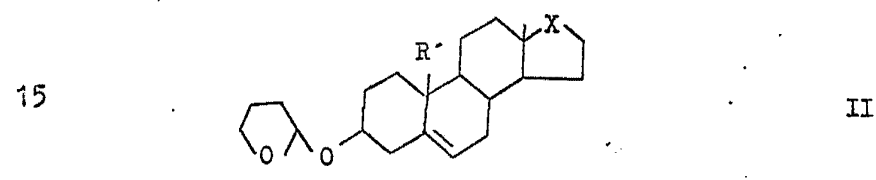
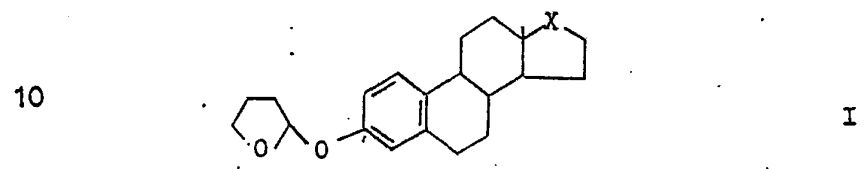
Prioridad: de la solicitud de patente estadouni-
dense No. 530.412 del 28 Febrero 1.966.

IG.



1 Este invento se refiere a éteres tetrahidrofurílicos
esteroideos y al procedimiento para su preparación. Más
particularmente, el presente invento se refiere a 3-(tetra
hidro-2'-fural) éteres y 17-(tetrahidro-2'-fural) éteres
5 de esteroides y al procedimiento para su preparación.

Los nuevos compuestos del presente invento están re-
presentados por las fórmulas siguientes:



25

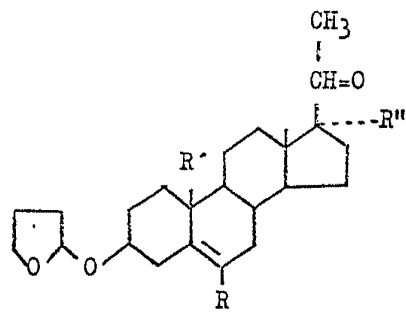
336115



20 E

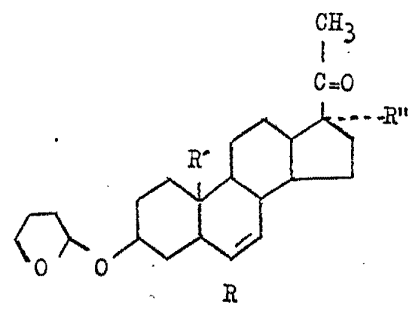
1

5



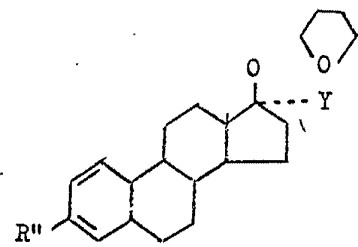
IV

10



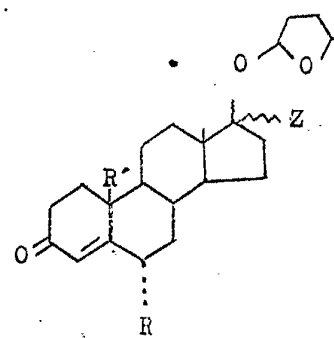
V

15



VI

20



VII

25

336115



1 En las fórmulas anteriores, R representa hidrógeno,
2 metilo, etilo, cloro o fluor, R' representa hidrógeno o
3 metilo, R'' representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi infe-
4 rior o alciloxi inferior, X representa CHOH o C=O, Y re-
5 presenta hidrógeno o etinilo, Z representa hidrógeno o
6 acetilo y ζ representa la configuración β cuando Z es
7 acetilo y la configuración α cuando Z es hidrógeno:

8 Los nuevos compuestos del presente invento se prepa-
9 ran haciendo reaccionar en un disolvente un esteroide
10 3-hidroxilado o 17-hidroxilado con 1 equivalente por lo
11 menos de 2,3-dihidrofurano o un tetrahidro-2'-fural éster
12 y una cantidad catalítica de un ácido. Una vez completada
13 la reacción, se neutraliza el ácido. Los productos de
14 reacción pueden recristalizarse en un disolvente, que
15 contenga preferiblemente trazas de un producto alcalino
16 adecuado tal como piridina. Cuando el producto de reac-
17 ción contiene un grupo ceto, la cetona puede reducirse a
18 hidroxilo por reacción con borohidruro sódico:

19 Los compuestos del presente invento son útiles co-
20 mo intermediarios en reacciones realizadas en condicio-
21 nes no ácidas, puesto que el grupo tetrahidrofural éster
22 actúa protegiendo el grupo hidroxilo al cual sustituye.
23 Por hidrólisis ácida se regenera el grupo hidroxilo. Ade-
24 más, los compuestos de fórmulas II y III son eficaces
25 agentes anticonceptivos.



1 Los siguientes ejemplos describen la invención con
más detalle y su objeto es ilustrativo y no limitativo.

EJEMPLO I

3-(Tetrahidro-2'-furoxi)-1,3,5(10)-estratrien-17-ona

5 En un erlenmeyer de 50 ml se colocan 2,7 g de estro-
na, 15 ml de dicloroetano, 1,75 g de 2,3-dihidrofurano y
aproximadamente 1/2 gota de ácido clorhídrico concentra-
do. Se tapa el matraz con suavidad con un tapón de polie-
tileno y se hace girar mientras se calienta a 50°C. A con-
10 tinuación se tapa el matraz fuertemente y se deja en re-
poso durante 12 horas a 50°C. Se enfría la solución, se
alcaliniza por adición de 0,1 ml de N-etilmorfolina y se
sacude en un embudo de decantación con 15 ml de cloruro
de metileno y 60 ml de agua amoniacal. La capa orgánica
15 se filtra a través de carbonato potásico anhidro y se con-
centra a vacío dando un jarabe amarillo que cristaliza.
El producto crudo se recrystaliza en metanol-agua conte-
niendo una gota de piridina para dar 2,8 g (83 %) de
3-(tetrahidro-2'-furoxi)-1,3,5(10)-estratrien-17-ona en
20 forma de cristales blancos ligeramente coloreados de li-
la, p.f. 121-123°.

EJEMPLO II

3 β -(Tetrahidro-2'-furoxi)- Δ^5 -androsten-17-ona

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I pero par-
tiendo de androstenolona y llevando a cabo la reacción

336115



1 durante $2\frac{1}{2}$ horas, se obtiene, por recristalización en
etanol-agua una primera masa cristalina con un rendi-
miento del 81 % de 3β -(tetrahidro-2'-furoxi)- Δ^5 -an-
drosten-17-ona en forma de cristales blancos esponjo-
5 sos, p.f. 164-167°.

EJEMPLO III

17β -(Tetrahidro-2'-furoxi)- Δ^4 -androsteno-3-ona

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I pero par-
tiendo de testosterona se obtiene, después de recrista-
lización en metanol-agua, una primera cosecha con un
rendimiento del 56 % de 17β -(tetrahidro-2'-furoxi)-
 Δ^4 -androsteno-3-ona en forma de fragmentos de prismas
rectangulares, p.f. 137-144°.

EJEMPLO IV

15 3β -(Tetrahidro-2'-furoxi)- 6α -metil- 17α -acetoxi-4-pregnen-
20-ona

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I pero par-
tiendo de 6α -metil- 17α -acetoxi- Δ^4 -pregnenolona y dejan-
do que la reacción se produzca a la temperatura ambiente
20 después de calentar inicialmente, se obtiene después de
recristalización en hexano frío seguido de metanol-agua
un rendimiento del 42 % de 3β -(tetrahidro-2'-furoxi)-
 6α -metil- 17α -acetoxi-4-pregnen-20-ona en forma de pris-
mas gruesos y pequeños, p.f. 151-158°. El espectro RMN
25 de este producto corrobora la presencia del doble enla-

336115



1 ce en posición 4.

EJEMPLO V

3-Metoxi-17 α -etinil-17 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-1,3,5(10)-
estratrieno

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I pero partiendo de 3-metoxi-17 α -etinil-1,3,5(10)-estratrienol, se obtiene después de dos recristalizaciones en metanol acuoso una primera masa cristalina, con un rendimiento del 20 %, de 3-metoxi-17 α -etinil-17 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-
10 1,3,5(10)-estratrieno en forma de polvo blanco coposo, p.f. 52,5-54,5°.

EJEMPLO VI

6 α -Metil-17-(tetrahidro-2'-furoxi)-progesterona

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I pero partiendo de 6 α -metil-17-hidroxiprogesterona y dejando un tiempo de reacción de 24 horas, se obtiene por trituración con éter frío, seguida de recristalización en metanol acuoso, una primera masa cristalina con un rendimiento del 7½ % de 6 α -metil-17-(tetrahidro-2'-furoxi)-proges-
20 terona en forma de agujas, p.f. 164-166,5°.

Utilizando el procedimiento de los Ejemplos I a VI pero partiendo de los compuestos hidroxilados apropiados, se preparan:

19-nor-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)- Δ^5 -androst-17-ona,
25 19-nor-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)- Δ^5 -androst-17 β -ol,

336115



- 1 17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-4-pregnen-20-ona,
 17 α -caproxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-4-pregnen-20-ona,
 6 α -etil-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-4-pregnen-
 20-ona,
- 5 6 α -cloro-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-4-pregnen-
 20-ona,
 6 α -fluor-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-4-pregnen-
 20-ona,
- 10 19-nor-6 α -metil-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-4-
 pregnen-20-ona,
 17 α -etinil-17 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-1,3,5(10)-estra-
 trien-3-ol,
 17 α -etinil-3-fenoxi-17 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-1,3,5(10)-
 estratrieno,
- 15 3-fenoxi-17 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-1,3,5(10)-estratrieno,
 6 α -metil-17 β -(tetrahidro-2'-furoxi)- Δ^4 -androsten-3-ona,
 6 α -fluor-17 β -(tetrahidro-2'-furoxi)- Δ^4 -androsten-3-ona,
 6 α -cloro-17 α -(tetrahidro-2'-furoxi)- Δ^4 -androsten-3-ona,
 6-metil-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-5-pregnen-
 20-ona,
- 20 6-etil-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-5-pregnen-20-
 ona,
 6-cloro-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-5-pregnen-
 20-ona,
- 25 6-fluor-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-5-pregnen-

336115



- 1 20-ona,
- 19-nor-6-metil-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-
- 5-pregnen-20-ona,
- 19-nor-6-etil-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-5-
- 5 pregnen-20-ona,
- 19-nor-6-cloro-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-5-
- pregnen-20-ona,
- 19-nor-6-fluor-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-5-
- pregnen-20-ona,
- 10 6-metil-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-4,6-preg-
- nen-20-ona,
- 6-etil-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-4,6-pregnen-
- 20-ona,
- 6-cloro-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-4,6-preg-
- 15 nen-20-ona,
- 6-fluor-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-4,6-preg-
- nen-20-ona,
- 19-nor-6-metil-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-4,6-
- pregnen-20-ona,
- 20 19-nor-6-etil-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-4,6-
- pregnen-20-ona,
- 19-nor-6-cloro-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-4,6-
- pregnen-20-ona,
- 19-nor-6-fluor-17 α -acetoxi-3 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-4,6-
- 25 pregnen-20-ona,

336 115



- 1 6-metil-3β-(tetrahidro-2'-furoxi)-5-pregnen-20-ona,
- 6-etil-3β-(tetrahidro-2'-furoxi)-5-pregnen-20-ona,
- 6-cloro-3β-(tetrahidro-2'-furoxi)-5-pregnen-20-ona,
- 6-fluor-3β-(tetrahidro-2'-furoxi)-5-pregnen-20-ona,
- 5 6-metil-3β-(tetrahidro-2'-furoxi)-4,6-pregnen-20-ona,
- 6-etil-3β-(tetrahidro-2'-furoxi)-4,6-pregnen-20-ona,
- 6-cloro-3β-(tetrahidro-2'-furoxi)-4,6-pregnen-20-ona,
- 6-fluor-3β-(tetrahidro-2'-furoxi)-4,6-pregnen-20-ona,

EJEMPLO VII

10 3β-(tetrahidro-2'-furoxi)-5-androsten-17-ona

En un kitasato de 250 ml se mezclan 11,6 g de androstenolona, 50 ml de 1,2-dimetoxietano seco, 11,7 g de benzoato de tetrahidro-2'-furoxi y una gota de ácido clorhídrico concentrado. Se hace girar el kitasato

15 mientras se calienta a 50°C y después se tapa y se deja en reposo durante 15 horas a 50°C. Para neutralizar los ácidos se añaden 8 ml de N-etilmorfolina, seguido de 50 ml de agua amoniacal. La mezola se refrigera durante 1 hora y después se filtra, lavando el polvo micro-

20 cristalino de color blanco crema con agua amoniacal. Por recristalización en etanol al 95 % se obtiene una primera masa cristalina con un rendimiento del 73 % de 3β-(tetrahidro-2'-furoxi)-5-androsten-17-ona en forma de agujas blancas, p.f. 164-167°.

25

336 115



1

EJEMPLO VIII

17 β -(Tetrahidro-2'-furoxi)-1,3,5(10)-estratrien-3-ol

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo VII, pero partiendo de estradiol y utilizando una cantidad equimolecular de benzoato de tetrahidro-2'-furoxi, se obtiene después de cristalización en acetona y recristalización en metanol acuoso, 6 % de 17 β -(tetrahidro-2'-furoxi)-1,3,5(10)-estratrien-3-ol, p.f. 188-194°.

EJEMPLO IX

10 3-(Tetrahidro-2'-furoxi)-1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol

20 Se colocan en un matraz de 50 ml, 1 g de 3-(tetrahidro-2'-furoxi)-estratrien-17-ona (preparada por el procedimiento del Ejemplo I), 0,3 g de borohidruro sódico y 20 ml de etanol absoluto conteniendo una gota de trietilamina. La mezcla se calienta a 40° al mismo tiempo que se hace girar el matraz. A continuación se deja la mezcla en reposo a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se añaden 25 ml de agua y precipita un aceite que solidifica rápidamente. Por cristalización en solución acuosa de metanol se obtiene una primera masa cristalina con un rendimiento del 56 % de 3-(tetrahidro-2'-furoxi)-1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol en forma de cristales hidratados, p.f. 89-96°.

25

336 115



1

EJEMPLO X3 β -(Tetrahidro-2'-furoxi)-5-androsten-17 β -ol

En un matraz de 125 ml se colocan 4,4 g de 3 β -
(tetrahidro-2'-furoxi)-5-androsten-17-ona (preparada
5 por el método del Ejemplo II o del Ejemplo VII), 0,4 g
de borohidruro sódico y 50 ml de etanol absoluto que
contiene una gota de trietilamina y se calienta a 60°
durante 1/2 hora, seguido de precipitación con 120 ml
de agua amoniacal. Después de recristalización en solu
10 ción acuosa de metanol se obtienen 2,6 g de 3 β -(tetra-
hidro-2'-furoxi)-5-androsten-17 β -ol en forma de agujas
fibrosas, capilares, blancas, p.f. 146,5-147,5°.

En resúmen, la Patente de Invención que se solici-
ta, recaerá sobre las siguientes:

15

20

25

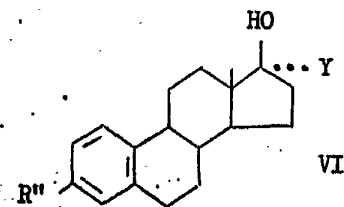
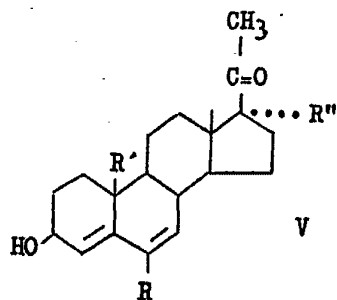
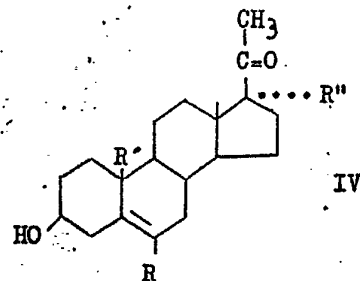
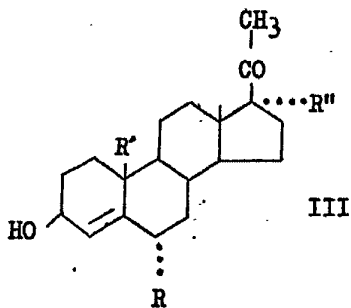
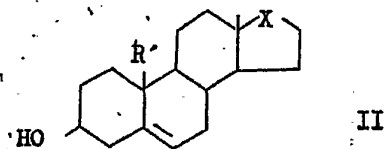
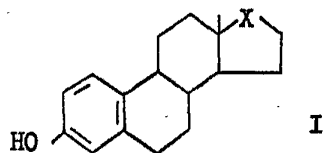
336115



REIVINDICACIONES

1 1. Un procedimiento para la preparación de
 éteres tetrahidrofurílicos, y particularmente de mono-
 (tetrahidro-2'-fúril) éteres de alcoholes o fenoles este-
 roideos, caracterizado por hacer reaccionar alcoholes o
 5 fenoles esteroideos por lo menos con un equivalente de
 2,3-dihidrofurano o un éster tetrahidro-2'-fúrilico y una
 cantidad catalítica de un ácido.

 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-
 10 racterizado por el hecho de que dichos alcoholes esteroi-
 deos son compuestos de fórmula:



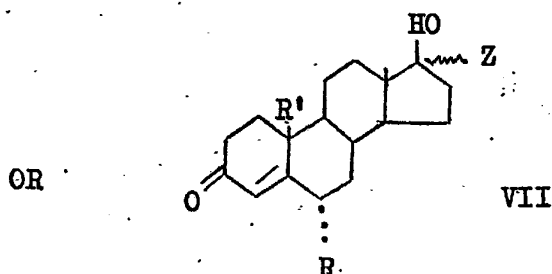
25

336115

26 ENE 1977



1



donde R es hidrógeno, metilo, etilo, cloro o fluor, R' es hidrógeno o metilo, R'' es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o aciloxi inferior, X es CH-OH o C=O, Y es hidrógeno o etinilo, Z es hidrógeno o acetilo y β representa la configuración β cuando Z es acetilo y la configuración α cuando Z es hidrógeno.

3. Un procedimiento para la preparación de éteres tetrahydrofurílicos y particularmente de 17 α -aciloxi inferior-6-metil-3 β -(tetrahydro-2'-furoxi)-4-pregnen-20-ona, que consiste en hacer reaccionar el correspondiente compuesto 3-hidroxiado con 2,3-dihydrofurano o un éster tetrahydro-2'-furílico.

4. Un procedimiento para la preparación de éteres tetrahydrofurílicos y particularmente de 17 α -acetoxi-6-metil-3 β -(tetrahydro-2'-furoxi)-4-pregnen-20-ona, que consiste en hacer reaccionar el correspondiente compuesto 3-hidroxiado con 2,3-dihydrofurano o un éster tetrahydro-2'-furílico.

5. Un procedimiento para la preparación de éteres



- 1 tetrahidrofurílicos y particularmente de 17α -etnil- 3β
-metoxi-17-(tetrahidro-2'-furoxi)-1,3,5(10)-estratrieno,
que consiste en hacer reaccionar el correspondiente com-
puesto 17-hidroxilado con 2,3-dihidrofurano o un éster
5 tetrahidro-2'-furílico.
6. Un procedimiento para la preparación de éteres
tetrahidrofurílicos y particularmente de 6α -metil- 17α -
(tetrahidro-2'-furoxi)-progesterona, que consiste en ha-
cer reaccionar el correspondiente compuesto 17-hidroxila-
do con 2,3-dihidrofurano o un éster tetrahidro-2'-furíli-
co.
10
7. Un procedimiento para la preparación de éteres
tetrahidrofurílicos y particularmente de 3-(tetrahidro-
2'-furoxi)-2'-1,3,5(10)-estratrien-17-ona, que consiste
15 en hacer reaccionar el correspondiente compuesto 3-hidro-
xilado con 2,3-dihidrofurano o un éster tetrahidro-2'-fu-
rílico.
8. Un procedimiento para la preparación de éteres
tetrahidrofurílicos y particularmente de 3β -(tetrahidro-
2'-furoxi)- Δ^5 -androstén-17-ona, que consiste en hacer
20 reaccionar el correspondiente compuesto 3-hidroxilado con
2,3-dihidrofurano o un éster tetrahidro-2'-furílico.
9. Un procedimiento para la preparación de éteres
tetrahidrofurílicos y particularmente de 17β -(tetrahi-
dro-2'-furoxi)- Δ^4 -androstén-3-ona, que consiste en ha-
25

336115



1 cer reaccionar el correspondiente compuesto 17-hidroxi-
lado con 2,3-dihidrofurano o un éster tetrahydro-2'-fu-
rílico.

5 10. Un procedimiento para la preparación de éteres
tetrahydrofurílicos y particularmente de 3-(tetrahydro-
2'-furoxi)-1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol, que consiste en
hacer reaccionar el correspondiente compuesto 3-hidroxi-
lado con 2,3-dihidrofurano o un éster tetrahydro-2'-furi-
lico.

10 11. Un procedimiento para la preparación de éteres
tetrahydrofurílicos y particularmente de 3 β -(tetrahydro-
2'-furoxi)- Δ^5 -androstén-17 β -ol, que consiste en hacer
reaccionar el correspondiente compuesto 3-hidroxilado con
2,3-dihidrofurano o un éster tetrahydro-2'-furi-
lico.

15 12. Un procedimiento para la preparación de éteres
tetrahydrofurílicos y particularmente de 17 β -(tetrahydro-
2'-furoxi)-1,3,5(10)-estratrien-3-ol, que consiste en
hacer reaccionar el correspondiente compuesto 17-hidroxi-
lado con 2,3-dihidrofurano o un éster tetrahydro-2'-furi-
lico.

20 13. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ETHERES TETRAHI-
DROFURILICOS".

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la

336115

26 ENE



1. presente Memoria descriptiva que consta de diecisiete pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 26 de Enero 1.967

5

BERNARDO UNGRIA
p.p.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be "Bernardo Ungria", written in a cursive style. The signature is positioned below the typed name and is underlined.

10

15

20

25

336 115