

RAN 4104/44



336.691
336691

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 10ALFA-ESTEROIDES"
a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en
BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a 10alfa-esteroides y a un procedimiento para su preparación. Más particularmente, este invento se refiere a 10alfa-esteroides que tienen un grupo 11-oxo o un grupo 11-hidroxi y a un método para prepararlos

5. a partir de 11-oxo-9beta,10alfa-esteroides.

Con la expresión "10alfa-esteroide", tal como aquí se emplea, se significa un esteroide que difiere de la serie normal (los cuales manifiestan la configuración 8beta,9alfa,10beta,14alfa) por la configuración en el átomo de carbono 10,

10. o sea por tener la configuración 8beta,9alfa,10alfa,14alfa.

**POOR
QUALITY**

336691

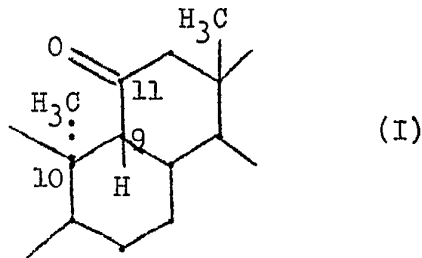


En consecuencia, la expresión "9beta,10alfa-esteroide" se refiere a un esteroide que presenta en los átomos de carbono 9 y 10 una configuración contraria a la de los esteroides de la serie normal, o sea la configuración 8beta,9beta,10alfa;

5. 14alfa.

El procedimiento según este invento se caracteriza por transponerse 7 un 9beta,10alfa-esteroide de la fórmula parcial.

10.



15. al 10alfa-esteroide correspondiente, por tratamiento con ácidos o bases.

La transposición se efectúa de conveniencia en un disolvente orgánico inerte, como alcoholes, en especial alcanoles inferiores (por ejemplo, metanol o etanol); éteres,

20. en especial éteres (di)alquílicos inferiores (como el éter dietílico) y éteres heterocíclicos de 5 o 6 miembros (como el dioxano o el tetrahydrofurano); o en ácidos carboxílicos, en



336691

especial ácidos alcanóicos inferiores (como el ácido acético).

Los ácidos que pueden emplearse para efectuar la transposición de este invento son los ácidos, tanto orgánicos como inorgánicos, que tienen acidez suficiente para la

5. enolización del grupo 11-ceto. Ejemplos de ácidos de esta índole son los ácidos minerales (como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico), los ácidos sulfónicos (como el ácido p-toluensulfónico) o el ácido fórmico.

Las bases que pueden emplearse incluyen bases

10. inorgánicas, como los hidroxidos alcalinos (por ejemplo, el hidróxido potásico o el hidróxido sódico), o bases orgánicas, como los alcóxidos inferiores alcalinos (por ejemplo, metóxido o etóxido potásicos o sódicos y butóxido potásico terciario), o también hidroxidos de benciltrialkilamonio
15. inferior, como el hidróxido de benciltrimetilamonio.

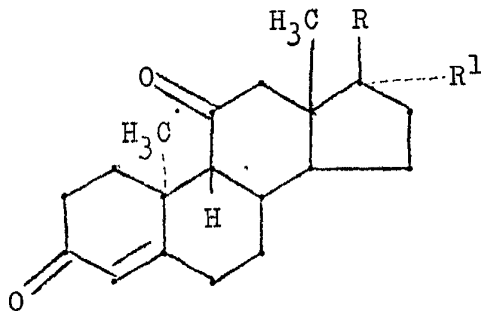
La temperatura con que se realice la transposición no es crítica; sin embargo, la transposición se efectúa preferentemente a la temperatura ambiente.

- Los 10alfa-esteroides obtenidos pueden trans-
20. formarse ulteriormente. Por ejemplo, el grupo 11-ceto puede ser reducido a grupo 11-hidroxi, el cual puede ser luego acilado.

Se emplean con preferencia como compuestos de partida para el procedimiento de este invento los 9beta,10alfa-esteroides de la fórmula general



336691



(II)

5.

en la que

R significa un grupo hidroxílico libre, esterificado o eterificado, un grupo acetilico o un grupo hidroxiacetílico (cuyo grupo hidroxílico puede también estar esterificado o eterificado),

10.

R¹ significa hidrógeno, alquilo, alkenilo o alquínilo y (en el caso de que R represente un grupo acetilico o hidroxiacetílico) también un grupo hidroxílico libre, esterificado o eterificado,

15.

mientras que

R y R¹, juntos, son oxo,

asi como los compuestos en los cuales los grupos 3-, 17- y/o 20-ceto, e igualmente los grupos 17- y 21-hidroxi, pueden hallarse en forma protegida.

20.

Los grupos ceto pueden protegerse de cualquiera

336691

de los modos conocidos en el ramo de los esteroides, por ejemplo mediante conversión en grupos cetálicos, como el grupo etilencetálicos (o etilendioxílico). Los esteroides que

5. contienen la agrupación 17alfa-hidroxi-20-ceto-21-hidroxi- pueden protegerse por conversión en sus derivados 17alfa, 20; 20,21-bis(metilendioxilicos, por ejemplo mediante tratamiento con formaldehído en medio ácido.

- Un grupo hidroxílico esterificado representado por los símbolos R y R¹, lo mismo que un grupo hidroxílico esterificado en posición 11 y/o 21, se deriva preferentemente de un ácido carboxílico alifático o cicloalifático saturado o insaturado, aralifático o aromático con 1 a 20 átomos de carbono. Ejemplos de tales ácidos son: el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido pivalico, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido caprónico, el ácido enántico, el ácido oleico, el ácido palmitico, el ácido esteárico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido cítrico, el ácido benzoico y el ácido fenilacético.
- 10.
- 15.

- Un grupo hidroxílico esterificado representado por los símbolos R y R¹, lo mismo que un grupo hidroxílico esterificado en posición 21, se deriva preferentemente de un grupo alifático, cicloalifático o aralifático con 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos son metilo, etilo, propilo, butilo terciario, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo. Como ejemplos de grupos 17-hidroxílicos e-
- 20.
- 25.



336691

terificados pueden mencionarse además el grupo ciclopenten--(1)-iloxílico, el grupo 1'-etoxiciclopentiloxílico y el grupo tetrahidropiraniioxílico.

- La reducción del grupo 11-ceto en los 10alfa-esteroides obtenidos según este invento puede realizarse por técnicas generalmente conocidas. Por ejemplo, la reducción puede efectuarse con un hidruro complejo de metal alcalino metal del grupo III (como el hidruro de litio-aluminio o el borohidruro sódico), en cuyo caso se obtienen predominantemente compuestos 11beta-hidroxílicos. La reducción puede efectuarse con aluminio o el borohidruro sódico), en cuyo caso se obtienen predominantemente compuestos 11beta-hidroxílicos. La reducción puede efectuarse también con un metal alcalino (en particular, con litio) en amoníaco líquido;
5. en este caso se obtienen predominantemente compuestos 11alfa-hidroxílicos. Antes de la reducción del grupo 11-ceto es conveniente proteger los otros grupos ceto existentes en la molécula; esta protección puede lograrse mediante cetalización (por ejemplo, por transformación en un etiloncetal). En tal caso es
10. conveniente llevar a cabo la transposición del 9beta,10alfa-esteroide de la fórmula II en presencia del agente de cetalización (por ejemplo, etilenglicol/ácido p-toluensulfónico). Después de la formación del grupo 11-hidroxílico, los grupos protectores pueden disociarse por técnicas generalmente conocidas; por ejemplo, mediante tratamiento de un
- 15.
- 20.
- 25.

336691

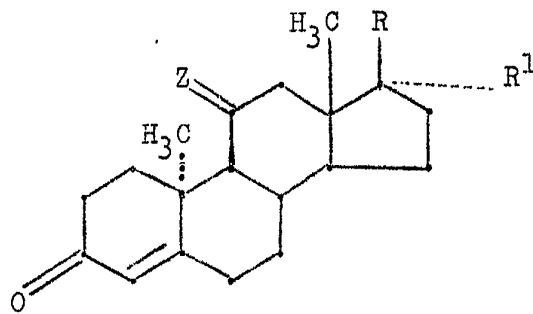


cetal con ácidos, como los ácidos minerales.

La acilación de un grupo 11-hidroxílico puede igualmente realizarse por técnicas generalmente conocidas. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar el producto 11-hidro-
5. xílico con un derivado de ácido reactivo (por ejemplo, un cloruro o anhídrido de ácido), en presencia de un agente aceptor de ácido (por ejemplo, piridina o un hidróxido alcalino).

Cuando se usan como materiales de partida en el
10. procedimiento de este invento 9beta 10alfa-esteroides de la fórmula II, se obtienen productos representados generalmente por la fórmula

15.



(III)

20. en la que



336691

Z es oxo o un grupo alfa- o beta-hidroxílico, libre o esterificado, y un átomo de hidrogeno; mientras que

R y R¹ tienen el significado expuesto antes,

5. Un grupo preferido lo constituyen los compuestos de la fórmula general III en los que la función oxígeno de un grupo acetílico representado por el símbolo R' se halla en forma protegida o un grupo hidroxílico y un átomo de hidrógeno.

10. Los 10alfa-esteroides obtenibles según este invento tienen en parte acción hormonal (por ejemplo, anabólica o gestágena) y constituyen productos intermediarios para la síntesis de compuestos de utilidad farmacológica.

Los productos de este procedimiento pueden hallar empleo como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que contengan los productos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico inerte apropiado, orgánico o inorgánico, apto para aplicación enteral, percutánea o parenteral, como por ejemplo agua, gelatina, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialkilenglicoles, vasolina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsu-



336691

- las), forma semisólida (por ejemplo, de pomadas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Eventualmente pueden estar esterilizados y/o contener materias coadyuvantes, como agentes de conservación, agentes de estabilización, agentes humectantes o agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica, o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, otras materias de utilidad terapéutica.
- 5.

- En los ejemplos que siguen, las temperaturas
10. están indicadas en grados centígrados. Los valores de rotación se tomaron en dioxano.



336691

EJEMPLO 1.

- Con empleo de un separador de agua, se hirvió en reflujo durante 30 horas una mezcla de 1,0 g de 9beta, 10alfa-androst-4-en-3,11,17-triona, 20 cc de benceno, 5 cc de etilenglicol y 100 mg de ácido p-toluensulfónico. Para completar la reacción, se añadieron 2,5 cc más de etilenglicol y 50 mg más de ácido p-toluensulfónico y se prosiguió la ebullición durante 8 horas todavía. Se enfrió la solución reaccional, se la trató con 1 cc de trietilamina y se la sacudió bien. Después de agregar solución de bicarbonato sódico, se extrajo con éter. Los extractos se lavaron con solución de bicarbonato sódico, se secaron sobre potasa, se filtraron y se evaporaron. El residuo (1,33 g de aceite) cristalizó al ser rociado con éter. La recrystalización en benceno/hexano/éter dio 0,680 g de 3,3; 17,17-bis-(etilendioxi)-10alfa-androst-5-en-11-ona bruta, de punto de fusión 188-190°, en forma de cristales amarillentos. Se disolvió en benceno este producto y se filtró la solución por una columna de 7 g de óxido de aluminio. El eluato (647 mg de aceite), se recrystalizó en benceno/hexano, lo cual dio 4,2 mg de 3,3;17,17-bis-(etilendioxi)-10alfa-androst-5-en-11-ona analíticamente pura, en forma de rosetas incoloras. De las aguas madres, por cromatografía en 50 g de gel de sílice (elución con benceno/éter 10:1) y cristalización, pudieron obtenerse otros 303 mg, de punto de fusión 191-193° (en benceno/hexano); $[\alpha]_{589}^{25} = -150^{\circ}$.



336691

EJEMPLO 2.

5. Se hirvió en reflujo durante 20 horas una mezcla de 100 mg de 9beta,10alfa-androst-4-en-3,11,17-triona, 10 cc de tolueno y 50 mg de ácido p-toluensulfónico. Después del enfriamiento, se diluyó con éter y se lavó con solución de bicarbonato sódico y con agua. El residuo (106 mg), obtenido de manera semejante a la del ejemplo 1, se purificó por cromatografía en óxido de aluminio y luego se cristalizó, lo que dio 10alfa-androst-4-en-3,11,17-triona, de punto de fusión 177-178° (en acetona/hexano); $[\alpha]_{589}^{25} = -163^{\circ}$.

EJEMPLO 3.

15. A una solución de 2,0 g de 9beta,10alfa-androst-4-en-3,11,17-triona en 80 cc de benceno se añadieron 10 cc de etilenglicol y 200 mg de ácido p-toluensulfónico. La mezcla resultante se calentó en ebullición durante 3 horas con empleo de un separador de agua. El producto bruto (2,42 g de aceite) obtenido después de la elaboración final (efectuado tal como se ha descrito en el ejemplo 1)

20. se cromatografió en 240 g de óxido de aluminio con benceno/éter (9:1) como eluente. La 17,17-etilendioxi-10alfa-androst-4-en-3,11-diona bruta así obtenida se recrystalizó en benceno/hexano, lo que dio prismas de punto de fusión 175-176° (en benceno/hexano); $[\alpha]_{589}^{25} = -249^{\circ}$.



336691

EJEMPLO 4.

- Se disolvieron en 32 cc de benceno 1,65 g de 9beta,10alfa-pregn-4-en-3,11,20-triona y, después de añadir 16 cc de etilenglicol y 160 mg de ácido p-toluensulfónico, se hirvió la solución en reflujo durante 22 horas con empleo de un separador de agua. El producto bruto (2,3 g de aceite) obtenido después de la elaboración final (análoga a la del ejemplo 1) se cromatografió en 150 g de gel de sílice. Combinando los eluatos de benceno/éter (10:1) (fracciones 8 a 11, de 150 cc cada una) se obtuvieron después de evaporación 1,557 g de 3,3:20,20-bis(etilendioxi)-10alfa-pregn-5-en-11-ona olcosa. La fracción 10 (321 mg) cristalizó al cabo de 5 días a 0° en éter/hexano y dio 158 mg de 3,3:20,20-bis(etilendioxi)-10alfa-pregn-5-en-11-ona, de punto de fusión 146-148° (en acetona/hexano); $[\alpha]_{589}^{25} = -104^{\circ}$.

EJEMPLO 5.

- De manera análoga a la del ejemplo 2, se isomerizaron con ácido p-toluensulfónico en tolueno 100 mg 9beta,10alfa-pregn-4-en-3,11,20-triona. Después de cromatografía en óxido de aluminio con éter de petróleo/benceno (1:9), benceno y benceno/éter (9:1) y cristalización a par-

= 13 =

336691



tir de acetona/hexano, se obtuvo 10alfa-pregn-4-en-3,11,20-triona, de punto de fusión 202-203°; $[\alpha]_{589}^{25} = -169^{\circ}$.

EJEMPLO 6.

5. A una solución de 2,40 g de 17,20,20,21-bis-(metilendioxi)-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,11-diona en 150 cc de metanol se añadió una solución de 5,2 g de hidróxido potásico en 37 cc de agua. Se mantuvo la mezcla dos horas a la temperatura ambiente y luego se la vertió sobre agua helada y se la extrajo con cloruro de metileno. El extracto
10. orgánico se lavó con agua hasta neutralidad, se secó con sulfato sódico y se le eximió del disolvente por evaporación en vacío. Se cromatografió el residuo en 100 g de gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/acetona (98:2).
15. Las fracciones definidas (0,91 g) de la cromatografía de capa delgada se recrystalizaron dos veces en acetona/hexano y se obtuvo 17,20,20,21-bis-(metilendioxi)-10alfa-pregn-4-en-3,11-diona, de punto de fusión 193-194°; $[\alpha]_{589}^{25} = -277^{\circ}$.

20. El material de partida se preparó de la manera siguiente:

25. A una solución de 0,50 g de 17,21-dihidroxi-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,11,20-triona en 25 cc de cloroforno se añadieron 10 cc de solución de formaldehído al 40% y 10 cc de ácido clorhídrico concentrado y se agitó



336691

la mezcla a la temperatura ambiente durante 5 horas. Luego se la virtió en agua helada y se la extrajo tres veces con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se lavaron hasta neutralidad con solución saturada de carbonato sódico y con agua, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron en vacío. El residuo (0,70 g). se cromatografió en 30 g de gel de sílice. Las fracciones obtenidas con cloruro de metileno/acetona

5. (98:2) dieron, después de recristalización en acetona/hexano, 17,20,20,21-bis-(metilendioxi)-9beta,10alfa-progna-4-en-3,11-diona, de punto de fusión 218-220°; $[\alpha]_{589}^{25} = -91^{\circ}$.

EJEMPLO 7.

15. En una solución recién preparada de 1,5 g de litio en 100 cc de amoníaco líquido se añadió, a gotas en el curso de 5 minutos, con agitación y reflujo, una solución de 2,0 g de 3,3;17,17-bis(etilendioxi)-10alfa-androst-5-en-11-ona (producida tal como se ha expuesto en el ejemplo 1) en 25 cc de tetrahidrofurano. Se lavó con 25 cc de tetrahidrofurano
20. y se agitó durante 10 minutos todavía la solución reaccional, de color azul. En el curso de los 30 minutos siguientes se añadió una mezcla de 15 cc de metanol en 100 cc de éter, lo que originó una suspensión de color gris claro. Después de añadir a la mezcla reaccional 15 g de cloruro amónico



336691

sólido y seco, se destiló el amoníaco. La solución etérea resultante se lavó con agua por tres veces, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Cristalizando el residuo una vez en benceno/hexano, se obtuvieron 1,615 g de 3,3;17,17-
5. -bis(etilendioxi)-11alfa-hidroxi-10alfa-androst-5-eno, de punto de fusión 198-199^o; $[\alpha]_{589}^{25} = -152^{\circ}$.

EJEMPLO 8.

Procediendo de modo análogo al del ejemplo 7,
10. se redujo con 1 g de litio en 100 cc de éter 1,0 g de 3,3;20,20-bis(etilendioxi)-10alfa-pregn-5-en-11-ona (producida de manera semejante a la expuesta en el ejemplo 4) en 50 cc de tetrahidrifurano. Cristalizando en éter/hexano el producto bruto, se obtuvieron 855 mg de 3,3;20,20-
15. -bis(etilendioxi)-11alfa-hidroxi-10alfa-pregn-5-eno, de punto de fusión 171-172^o; $[\alpha]_{589}^{25} = -96^{\circ}$.

EJEMPLO 9.

Se calentó a 50^o durante 2½ horas una mezcla de 200 mg de 17,20,20,21-bis(metilendioxi)-10alfa-pregn-4-
20. -en-3,11-diona (producida tal como se ha descrito en el ejemplo 6), 4 cc de etilenglicol, 2 cc de cloruro de metileno, 0,6 cc de éster etílico de ácido ortofórmico y 2 mg de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla resultante se virtió sobre solución diluída de carbonato sódico,
25. enfriada con hielo, y se extrajo con cloruro de

336691



- metileno. El extracto se lavó con agua hasta neutralidad, se secó con sulfato sódico y se evaporó en vacío hasta sequedad. La 3,3-etilendioxi-17,20,20,21-bis-(metilendioxi)-10alfa-pregn-5-en-11-ona bruta se recrystalizó en cloruro de metileno/éster isopropílico; punto de fusión, 233-236° (prismas); $[\alpha]_{589}^{25} = -176^{\circ}$. La reducción de este compuesto con litio en amoníaco líquido según el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 7 dio 3,3-etilendioxi-17,20;20,21-bis-(metilendioxi)-11alfa-hidroxi-10alfa-pregn-5-eno, de punto de fusión 233-234°, $[\alpha]_{589}^{25} = -196^{\circ}$.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 10.

- En el curso de 30 minutos, bajo nitrógeno, refrigerando con hielo y agitando, se añadió a gotas una solución de 3,0 g de 3,3;17,17-bis-(etilendioxi)-10alfa-androst-5-en-11-ona (producida tal como se ha descrito en el ejemplo 1) en 50 cc de tetrahidrofurano a una solución de 300 mg de hidruro de litio-aluminio en 30 cc de éter. Terminada la adición, se agitó todavía la mezcla reaccional una hora a 0° y luego, durante 1½ horas, a la temperatura ambiente. El tratamiento con una solución concentrada de lejía de sosa cáustica y sulfato sódico (alrededor de 1:1) dio 3,07 g de 3,3;17,17-bis-(etilendioxi)-11beta-hidroxi-10alfa-androst-5-eno sólido como producto bruto. Punto de fusión, después de recrystalización en benceno/hexano, 236-238° (agujas incoloras), $[\alpha]_{589}^{25} = -122^{\circ}$.
- 15.
- 20.
- 25.

336691



EJEMPLO 11.

5. Siguiendo las indicaciones del ejemplo 10, se redujeron con hidruro de litio-aluminio 3,0 g de 3,3; 20,20-bis-(etilendioxi)-10alfa-pregn-5-en-11-ona (producida tal como se ha expuesto en el ejemplo 4). Después de una sola cristalización en benceno/hexano a 0°, el producto bruto dio 2,214 g de 3,3;20,20-bis-(etilendioxi)-11beta-hidroxi-10alfa-pregn-5-eno, de punto de fusión 170-171°. Este preparado contenía, según la cromatografía de capa delgada, unas huellas todavía de un compuesto fuertemente polar, y en consecuencia se le purificó cromatográficamente en óxido de aluminio. Los eluatos de benceno (en total, 240 mg) dieron, después de dos recristalizaciones en benceno/hexano, 3,3;20,20-bis-(etilendioxi)-11beta-hidroxi-10alfa-pregn-5-eno analíticamente puro (agujas), de punto de fusión 173-174°, $[\alpha]_{589}^{25} = -83^{\circ}$.

EJEMPLO 12.

20. De manera análoga a la del ejemplo 10, se redujo 17,20;20,21-bis-(metilendioxi)-10alfa-pregn-4-en-3,11-diona (producida como se ha descrito en el ejemplo 6) con hidruro de litio-aluminio a 11beta-hidroxi-17,20;20,21-bis-(metilendioxi)-10alfa-pregn-4-en-3-ona. Después de la elaboración final ordinaria, se obtuvo un cristalizado bruto que, disuelto en cloroformo, se agitó con dióxido



336691

- de manganeso durante 3 horas, a 25°. Se separó por filtración la sal de manganeso, se evaporó el filtrado hasta sequedad y se cromatografió el residuo en gel de sílice con cloruro de metileno/acetona (97:3). La 11bota-hidroxi-17,20;20,21-bis-(metilendioxi)-10alfa-11-progn-4-en-3-ona, así obtenida fundió, después de recristalización en acetona/hexano, a 195-197°, [alfa]²⁵_D -179°.

EJEMPLO 13.

10. a) Se disolvieron en 40 cc de acetona 200 mg de 3,3;17,17-bis-(etilendioxi)-10alfa-androst-5-en-11-ona (producida como se ha descrito en el ejemplo 1), y después de añadir 20 cc de ácido sulfúrico 1-n, se dejó reaccionar la solución primeramente a la temperatura ambiente, durante 20 horas, y luego a 50°, durante 2 horas más. Al evaporar la solución reaccional a la temperatura ambiente hasta unos 25 cc, cristalizaron 123 mg de 10alfa-androst-4-en-3,11,17-triona bruta. La extracción del filtrado con éter dio otros 31 mg del producto de hidrólisis.
15. b) Se hirvieron durante una hora, en una mezcla de 10 cc de ácido acético glacial y 1 cc de agua, 200 mg de 3,3;17,17-bis-(etilendioxi)-10alfa-androst-5-en-11-ona (producida como se ha expuesto en el ejemplo 1).

336691



Por extracción con éter y elaboración final del extracto se obtuvieron 170 mg de 10alfa-androst-4-en-3,11,17-triona bruta.

- c) Se combinaron los productos de reacción de a) y b) y se cromatografiaron en 32 g de óxido de aluminio. Los eluatos (9:1) y (4:1) de benceno/éter (134 mg), recristalizados en acetona/hexano, dieron 10alfa-androst-4-en-3,11,17-triona pura.

EJEMPLO 14.

10.

Se disolvió en 20 cc de acetona 1,0 g de 3,3;17,17-bis-(etilendioxi)-11alfa-hidroxi-10alfa-androst-5-eno (producido tal como se ha expuesto en el ejemplo 7) y, después de la adición de 10 cc de ácido sulfúrico

15.

1-n, se dejó la solución en reposo a la temperatura ambiente, durante 20 horas. Por extracción con éter y elaboración final del extracto se obtuvieron 431 mg de 11alfa-hidroxi-10alfa-androst-4-en-3,17-diona sólida, bruta.

20.

La reextracción con cloruro de metileno de las lavazas obtenidas en la elaboración final dio otros 356 mg de 11alfa-hidroxi-10alfa-androst-4-en-3,17-diona. La cristalización del extracto etéreo en acetona/hexano dio 309 mg de 11alfa-hidroxi-10alfa-androst-4-en-3,17-diona, de punto de fusión 206-207°, $[\alpha]_{589}^{25} = -211^{\circ}$.



336691

EJEMPLO 15.

- Se hidrolizaron 162 mg de 3,3;17,17-bis-(etilendioxo)-11beta-hidroxi-10alfa-androst-5-eno (producido tal como se ha expuesto en el ejemplo 10), mediante cuatro días de reposo a la temperatura ambiente en una mezcla de 16 cc de acetona y 1,6 cc de ácido sulfúrico 3-n. Por extracción con éter tal como se expone en el ejemplo 14 se obtuvieron 109 mg de 11beta-hidroxi-10alfa-androst-4-en-3,17-diona bruta, que, según la cromatografía de capa delgada, contenía un producto secundario ligeramente polar y un producto secundario intensamente polar. Mediante cromatografía en 10 g de óxido de aluminio (elución con benceno/éter 2: y 1:1) y cristalización en acetona/hexano, se obtuvieron 34 mg de 11beta-hidroxi-10alfa-androst-4-en-3,17-diona analíticamente pura, de punto de fusión 232-234°, $[\alpha]_{D}^{25} = -61^{\circ}$.

EJEMPLO 16.

- Se hidrolizaron 500 mg de 3,3;20,20-bis-(etilendioxo)-11alfa-hidroxi-10alfa-pregn-5-eno (producido tal como se ha expuesto en el ejemplo 8), mediante reposo durante 16 horas en una mezcla de 10 cc de acetona y 5 cc de ácido sulfúrico 1-n. La 11alfa-hidroxi-10alfa-pregn-4-en-3,20-diona (392 mg de espuma) obtenida después



336691

de la elaboración final de manera semejante a la del ejemplo 14 se recristalizó para el análisis dos veces en acetona/éter isopropílico y una vez más en éter isopropílico solo. Punto de fusión 167-196°; $[\alpha]_{589}^{25} = -176^{\circ}$.

5. EJEMPLO 17.

Se hirvieron bajo nitrógeno durante 2 horas, en una mezcla de 15 cc de ácido acético glacial y 3 cc de agua, 300 mg de 3,3;20,20-bis-(etilendioxi)-10alfa-pregn-5-en-llona producida tal como se ha expuesto en el ejemplo 4. La elaboración final como en el ejemplo 13 dio 230 mg de producto de hidrólisis bruto que se purificó cromatográficamente en 7 g de óxido de aluminio. Los eluatos de éter de petróleo/benceno (1:9), los de benceno y los de benceno/éter (9:1) (en total, 8 fracciones de 7 cc) dieron en conjunto 95 mg de 10alfa-pregn-4-en-3,11,20-triona. Mediante dos recristalizaciones en acetona/hexano se obtuvo 10alfa-pregn-4-en-3,11,20-triona analíticamente pura, de punto de fusión 202-203°.

EJEMPLO 18.

20. Se disolvieron en 40 cc de acetona 2,0 g de 3,3;20,20-bis-(etilendioxi)-11beta-hidroxi-10alfa-pregn-5-eno (producido tal como se ha expuesto en el ejemplo 11) y, después de adición de 20 cc de ácido sulfúrico 1-n, se dejó



336691

reaccionar la solución a la temperatura ambiente, durante 16 horas, y luego a 50°, durante 6 horas más. La elaboración final dio 1,363 g de producto de hidrólisis.

Después de cromatografía en 70 g de óxido de aluminio

5. (elución con benceno/éter 4:1 y 2:1) y cristalización en acetona/hexano, se obtuvo 11beta-hidroxi-10alfa-pregn-4-en-3,20-diona, de punto de fusión 213-215°, $[\alpha]_{589}^{25} = -39^{\circ}$.

10. EJEMPLO 19.

Se calentó a 90°, durante 75 minutos, una solución de 0,70 g de 17,20,20,21-bis-(metilendioxi)-10alfa-pregn-4-en-3,11-diona (producida tal como se ha expuesto en el ejemplo 6) en 35 cc de ácido fórmico al 60%,

15. se enfrió la mezcla reaccional hasta la temperatura ambiente, se la virió en agua helada y se la extrajo con cloruro de metileno. Después de socar con sulfato sódico y de evaporar el disolvente, se obtuvieron 0,7 g de aceite, que se agitó bajo nitrógeno con una mezcla de 0,7 g de carbonato potásico, 35 cc de metanol y 8,5 cc de agua, durante
20. 90 minutos y a la temperatura ambiente. Por extracción con cloruro de metileno y elaboración final del extracto, se obtuvieron 0,6 g de producto cristalino, que se cromatógrafió en 30 g de gel de sílice. Las fracciones de éter/a-
25. cetona (95:5) dieron 310 mg de 17,21-dihidroxi-10alfa-pregn-4-en-3,11,20-triona pura, de punto de fusión 222-224° (en acetona/hexano), $[\alpha]_{589}^{25} = -91^{\circ}$.

336691



EJEMPLO 20.

De manera análoga al procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 19, se obtuvo, a partir de 3,3-etilendioxibis-11alfa-hidroxi-17,20;20,21-bis-(metilendioxibis)-10al-

5. da-pregn-5-eno (producido como se ha descrito en el ejemplo 9), la 11alfa,17,21-trihidroxi-10alfa-pregn-4-eno-3,20-diona, de punto de fusión 264-266° (en acetona), $[\alpha]_{589}^{25} = -205^{\circ}$.

10. EJEMPLO 21.

Se disolvieron en 45 cc de ácido fórmico al 60% 0,9 g de 11beta-hidroxi-17,20,20,21-bis-(metilendioxibis)-10alfa-pregn-4-eno-3-ona (producida tal como se ha expuesto en el ejemplo 12) y se calentó la solución a 60° durante

15. 2 horas. Se vertió la solución resultante en agua helada, se la extrajo con acetato de etilo y se la lavó con solución de bicarbonato sódico y con agua hasta neutralidad. Se obtuvieron 0,8 g de un producto cristalino, que se cromatografió en gel de sílice. Las fracciones

20. de éter/acetona (95:5) dieron 350 mg de 11beta,17,21-trihidroxi-10alfa-pregn-4-eno-3,20-diona pura, de punto de fusión 239-240° (en acetona/hexano), $[\alpha]_{589}^{25} = -67^{\circ}$ (en dioxano).

EJEMPLO 22.

25. Se disolvieron en 5 cc de acetona 100 mg de 11alfa-hidroxi-10alfa-androst-4-eno-3,17-diona (producida



336691

tal como se ha expuesto en el ejemplo 14) y se oxidó esta solución con 0,20 cc de solución de Jones (J. Chem. Soc. 1946, 39) durante dos días y medio, a la temperatura ambiente.

- La extracción con cloruro de metileno y la elaboración final del extracto dieron 87 mg de un producto bruto cristalino, que se purificó por cromatografía en 4,5 g de óxido de aluminio (elución con benceno/éter 9:1 y 4:1) y cristalización en acetona/hexano. Se obtuvieron así 34 mg de 10alfa-androst-4-en-3,11,17-triona, que, por la cromatografía de capa delgada, el punto de fusión y el punto de fusión mixta resultó idéntica al producto del ejemplo 13.

EJEMPLO 23.

15. Se oxidaron con reactivo de Jones, de manera análoga a la del ejemplo 22, 100 mg de 11beta-hidroxi-10alfa-androst-4-en-3,17-diona (producida como se ha expuesto en el ejemplo 15). La 10alfa-androst-4-en-3,11,17-triona obtenida resultó, por la cromatografía de capa delgada, el punto de fusión y el punto de fusión mixta, idéntica al producto del ejemplo 13.

EJEMPLO 24.

25. Por medio de 0,1 cc de solución de Jones se oxidaron a la temperatura ambiente, durante dos días y medio, 50 mg de 11alfa-hidroxi-10alfa-pregn-4-en-3,20-



336691

- diona en 2,5 cc de acetona. La elaboración final dio 50 mg de producto bruto, que se purificó por cromatografía en 3 g de óxido de aluminio. Los eluatos de benceno/éter (9:1) y (4:1) dieron en total 21 mg de 10alfa-pregn-4-en-3,11,20-triona. Después de cristalización en acetona/hexano, se obtuvo de ella un producto que, por cromatografía de capa delgada, punto de fusión y punto de fusión mixta, resultó idéntico a la sustancia obtenida según el ejemplo 17.
- 5.
10. EJEMPLO 25.
- Se oxidaron a la temperatura ambiente durante 20 horas, con 0,2 cc de solución de Jones, 100 mg de 11beta-hidroxi-10alfa-pregn-4-en-3,20-diona (producida tal como se ha expuesto en el ejemplo 18) en 5 cc de acetona. El
15. producto bruto de la oxidación (108 mg) dio, después de purificación cromatográfica en 5,5 g de óxido de aluminio con benceno/éter (9:1) y (4:1), un producto que resultó idéntico a la 10alfa-pregn-4-en-3,11,20-triona obtenida según el ejemplo 17, a juzgar por la cromatografía de capa delgada, el punto de fusión y el punto de fusión mixta.
20. EJEMPLO 26.
- Se acetilaron 100 mg de 11alfa-hidroxi-10alfa-pregn-4-en-3,20-diona (producida tal como se ha expuesto en el ejemplo 16) por reposo durante dos horas y media

= 26 = 336691



en 1 cc de piridina y 1 cc de anhídrido acético. La elaboración final dio 121 mg de producto bruto (ceroso), que se purificó cromatografiándolo en 3,6 g de óxido de aluminio. Los eluatos de benceno/éter (9:1), (4:1) y (2:1) dieron, después de la evaporación, un total de 80 mg de llalfa-acetoxi-10alfa-pregn-4-en-3,20-diona, de punto de fusión 104-109° (en benceno/hexano); $[\alpha]_{589}^{25} = -171^{\circ}$.



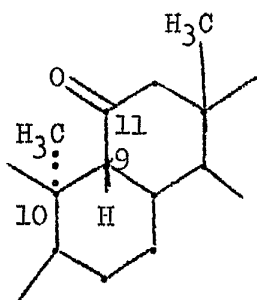
336691

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 1981/66 del 11 Febrero 1966

1. Procedimiento para la preparación de 10alfa-esteroides, caracterizado por transponerse un 9beta,10alfa-esteroide de la fórmula parcial

10.



(I)

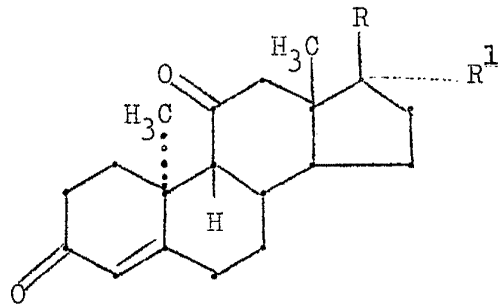
15. por tratamiento con ácidos o bases, en el respectivo 10alfa-esteroide, reducirse, si se quiere, el grupo 11-ceto a grupo 11-hidroxílico y, si se quiere, acilarse éste.



336691

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como material de partida un 9beta,10alfa-esteroide de la fórmula general

5.



(II)

10.

en la que

R significa un grupo hidroxílico libre, esterificado o eterificado, un grupo acetílico o un grupo hidroxiaetílico (cuyo grupo hidroxílico puede también estar esterificado o eterificado);

15.

R¹ significa hidrógeno, un grupo alquílico, alkenílico o alquinílico y (cuando R representa un grupo acetílico o hidroxiaetílico) también un grupo hidroxílico libre, esterificado o eterificado;

20.

mientras que

R y R¹, juntos, son oxo,

así como un compuesto de esta índole en el que los grupos

336691



3-, 17- y/o 20-ceto, e igualmente los grupos 17 y 21-hidroxi, pueden hallarse en forma protegida.

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por disociarse los grupos protectores existentes en los grupos 3-, 17- y/o 20-ceto o 17- y/o 21-hidroxi de un 10alfa-esteroide obtenido.

4. Procedimiento para la preparación de 10alfa-esteroides.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 29 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 10 de Febrero 1967

p.a.


JAIME ISERN


Firmado: JOSE RODRIGUEZ