



RAN 4104/47

337468

337468

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de 17-etiliden-esteroides.

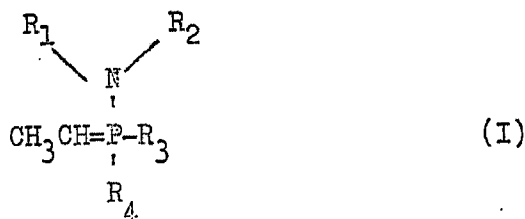
El procedimiento de este invento comprende hacer reaccionar un 17-oxo-esteroide o 17-oxo-desA-esteroide carbocíclico, en el que todos los grupos oxo situados en posición distinta de la 17 están protegidos, con un compuesto de la fórmula

5.

POOR
QUALITY

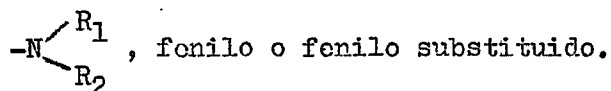


337468



5.
10.

en la que cada uno de los símbolos R_1 y R_2 es, independientemente, alquilo inferior o fenil-alquilo inferior, mientras que R_1 y R_2 , tomados conjuntamente, son oxa-alquileno inferior o alquileno inferior; y cada uno de los símbolos R_3 y R_4 es, independientemente, una fracción molecular de la fórmula



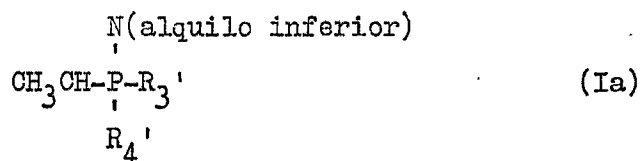
15.
20.

Tal como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" se refiere a fracciones moleculares de hidrocarburo lo mismo lineal que de cadena ramificada, como metilo, etilo, butilo terciario, etc. La expresión "oxa-alquileno inferior" se refiere a fracciones moleculares como $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, en cuyo caso R_1 y R_2 , tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos en la fórmula I, constituyen morfolino. Del mismo modo, la expresión "alquileno inferior" abarca las agrupaciones polimetilénicas como tetrametileno y pentametileno, en cuyo caso R_1 y R_2 , tomados conjuntamente con el átomo



337468

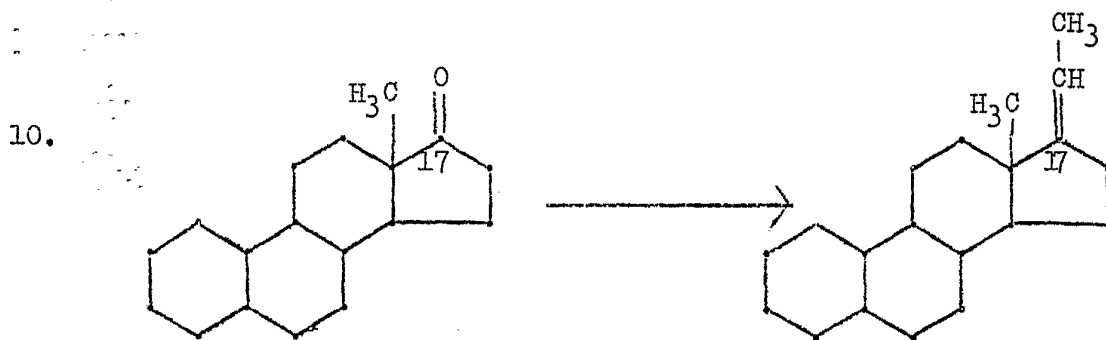
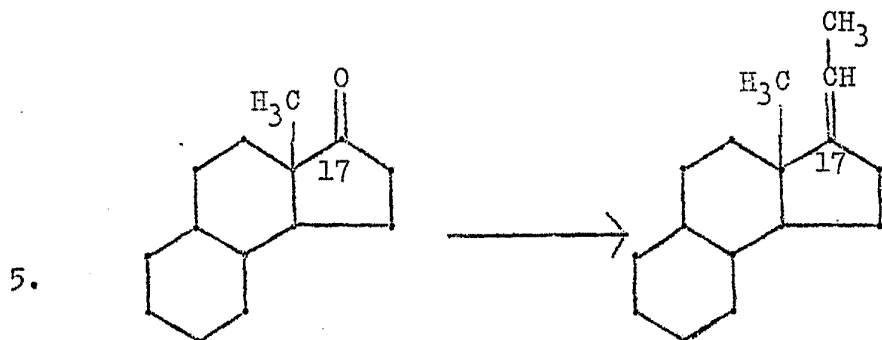
de nitrogeno, forman respectivamente pirrolidino y piperidino. Fracciones moleculares de fenilo substituido abarcadas por los símbolos R_3 y R_4 en la fórmula I son, por ejemplo, las fracciones moleculares de fenilo substituido por halógeno (como cloro o bromo), alcoxilo inferior (como metoxilo) o dialquilamino inferior (como dimetilamino). Compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en los que R_3 y R_4 son un grupo de amino, de imino o de fenilo insubstituido. De los compuestos en los que R_3 y/o R_4 es fenilo substituido, se prefieren los de las fracciones moleculares fenílicas substituidas en para. Compuestos de la fórmula I particularmente preferidos son los de la fórmula



15. donde cada uno de los símbolos R_3' y R_4' es, independientemente, $\text{N(alquilo inferior)}_2$ o fenilo.

El procedimiento de este invento se ilustra con las formas estructurales siguientes, en las que los detalles expuestos se refieren unicamente a la posición 17.

337468



15. En las fórmulas esqueléticas anteriores no se indican los sustituyentes ni las configuraciones estéricas en las



337468

posiciones 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 14-, 15- y 16.

- El procedimiento de este invento puede llevarse a cabo empleado como materias de partida 17-oxo-esteroides de la serie androstánica o de la serie desA-androstánica; sin embargo, todos los grupos oxo en posición que no sea la 17 deben ser protegidos antes de aplicarse el procedimiento de este invento. La presencia de enlaces dobles en la molécula del 17-oxo-esteroide o 17-desA-esteroide empleado como material de partida (por ejemplo, entre C₂ y C₃, entre C₆ y C₇, etc.) conduce a su ataque en las reacciones consecutivas que se utilizan para convertir la fracción molecular 17-etilidénica en una fracción molecular 17-acetífica. Este ataque produce, en ciertas circunstancias, substituyentes cíclicos, y de ahí que el uso de materiales de partida que contengan una insaturación olefínica constituye uno de los aspectos de este invento y que un aspecto individualizado y preferido es usar como material de partida un 17-oxo-esteroide carbocíclicos y no olefínico de la serie desA-androstánica o de la serie androstánica.
5. La serie androstánica o de la serie desA-androstánica; sin embargo, todos los grupos oxo en posición que no sea la 17 deben ser protegidos antes de aplicarse el procedimiento de este invento. La presencia de enlaces dobles en la molécula del 17-oxo-esteroide o 17-desA-esteroide empleado como material de partida (por ejemplo, entre C₂ y C₃, entre C₆ y C₇, etc.) conduce a su ataque en las reacciones consecutivas que se utilizan para convertir la fracción molecular 17-etilidénica en una fracción molecular 17-acetífica. Este ataque produce, en ciertas circunstancias, substituyentes cíclicos, y de ahí que el uso de materiales de partida que contengan una insaturación olefínica constituye uno de los aspectos de este invento y que un aspecto individualizado y preferido es usar como material de partida un 17-oxo-esteroide carbocíclicos y no olefínico de la serie desA-androstánica o de la serie androstánica.
10. de partida (por ejemplo, entre C₂ y C₃, entre C₆ y C₇, etc.) conduce a su ataque en las reacciones consecutivas que se utilizan para convertir la fracción molecular 17-etilidénica en una fracción molecular 17-acetífica. Este ataque produce, en ciertas circunstancias, substituyentes cíclicos, y de ahí que el uso de materiales de partida que contengan una insaturación olefínica constituye uno de los aspectos de este invento y que un aspecto individualizado y preferido es usar como material de partida un 17-oxo-esteroide carbocíclicos y no olefínico de la serie desA-androstánica o de la serie androstánica.
15. el uso de materiales de partida que contengan una insaturación olefínica constituye uno de los aspectos de este invento y que un aspecto individualizado y preferido es usar como material de partida un 17-oxo-esteroide carbocíclicos y no olefínico de la serie desA-androstánica o de la serie androstánica.
20. La expresión "olefínico", tal como aquí se usa, indica una insaturación no aromática entre dos átomos de carbono. La expresión "no olefínico" comprende pues tanto los esteroides y desA-esteroides plenamente saturados como los esteroides insaturados aromáticamente (por ejemplo, los esteroides que tienen un anillo A aromático).
25. tienen un anillo A aromático).



337468

- El esteroide o desA-esteroide empleado como material de partida puede contener sustituyentes que se hallan en los esteroides de actividad farmacológica, como alquilo inferior, halo, hidroxilo, grupos etéreos tales como alcoxilo inferior
5. y tetrapiraniloxilo, etc., los cuales no son afectados por el procedimiento de este invento. Por lo tanto, el 17-oxo-esteroide carbocíclico de la serie androstánica o desA-androstánica empleado como material de partida puede contener cierto número de sustituyentes en la molécula sin obstaculizar el procedimiento de este invento. Por ejemplo, puede tener grupos de alquilo inferior, grupos de hidroxilo, grupos de alcoxilo inferior, tetrahidropiraniloxilo, átomos de halógeno, fracciones moleculares oxo protegidas (tales como grupos de alquilendioxilo inferior), etc., en las posiciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18 y/o 19. Materiales de partida especialmente preferidos son los 17-oxo-perhidro-desA-esteroides de la serie androstánica y los 17-oxo-esteroides de la serie androstánica que contienen un anillo A totalmente saturado o un anillo A aromático. Los que contienen un anillo A aromático presentan de preferencia un sustituyente de 3-alcoxilo inferior o de 3-tetrahidropiraniloxilo, mientras que los que contienen un anillo A saturado presentan de preferencia un sustituyente de 3-alcoxilo inferior, 3-tetrahidropiraniloxilo, 3,3-alquilendioxilo inferior o 3-enamina.
- 20.
25. El procedimiento de este invento es aplicable a los 17-oxo-esteroides y 17-oxo-desA-esteroides utilizados como materia de partida cualquiera que sea la configuración



337468

- estérica de los anillos de dichas materias de partida. Así pues, el procedimiento de este invento es aplicable a los 17-oxo-esteroides utilizados como material de partida que tienen la configuración estérica B/C/D-trans-anti-trans de los
5. esteroides naturales, lo mismo que a los que tienen la configuración estérica cis-anti-trans, de los 9beta,10alfa-esteroides, por ejemplo. De igual modo, el procedimiento de este invento es aplicable a los 17-oxo-desA-esteroides utilizados como material de partida que tienen, por ejemplo, configuración estérica:
 10. 9beta o 9 alfa. Así, por ejemplo, mediante el procedimiento de este invento la 3beta-hidroxi-5alfa-androstan-17-ona (isoandrosterona) puede ser convertida en 5alfa-pregn-17(20)-en-3beta-ol, la 3alfa-hidroxi-5beta,9beta,10alfa-androstan-17ona puede ser convertida en 5beta,9beta,10alfa-pregn-17(20)-en-3alfa-ol, la 9beta,10alfa-
 15. androst-4-en-3,17-diona puede ser convertida en 9 beta,10alfa-pregna-4,17(20)-dien-3-ona, el éter metílico de estrona puede ser convertido en 3-metoxi-19-nor-pregna-1,3,5,(10),17(20)-tetraeno, la desA-9beta,10beta-androstan-5,17-diona puede, con apropiada protección del grupo 5-oxo, ser convertida en desA-9beta,10beta-
 20. -pregn-17(20)-en-5-ona y la desA-9alfa,10alfa-androstan-5,17-diona puede, con apropiada protección del grupo 5-oxo, ser convertida en desA-9alfa,10alfa-pregn-17(20)-en-5-ona. En las conversiones aquí indicadas, el grupo 5-oxo de los desA-esteroides y el grupo 3-oxo de los esteroides pueden ser protegidos, por ejemplo, mediante
 25. cetalización que los convierte en fracción molecular de 5,5-etilendioxilo o mediante formación de la N-pirrolidinil-enamina,

El procedimiento de este invento se realiza apropiadamente en un disolvente neu-



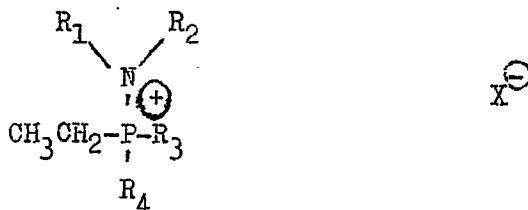
337468

- tro, aprótico y no cefónico. Los disolventes orgánicos que pueden usarse son, por ejemplo, los éteres, por ejemplo éteres alquílicos inferiores como el éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano o análogos; los hidrocarburos aromáticos, como el benceno, el xileno, el cumeno o análogos; las amidas de di-alquilo inferior-alcanoilo inferior, como la dimetilformamida, la dimetilacetamida o análogos; el sulfóxido de dimetilo etc.
- La reacción del compuesto de la fórmula I con el
10. 17-oxo-esteroide de la serie androstática o desA-androstánica se efectúa convenientemente a temperatura entre la ambiente y unos 150°C o al punto de ebullición del medio de reacción, lo que sea más bajo. Se ha comprobado que el intervalo preferible de temperatura para efectuar la reacción se halla entre
 15. unos 60°C y unos 110°C. Se obtienen resultados especialmente buenos cuando la reacción se efectúa entre unos 95°C y unos 105°C, y en consecuencia este es un intervalo de temperatura especialmente preferido. La cantidad de reactivos que se emplea no es crítica y puede usarse un exceso de cualquiera de ellos.
 20. Sin embargo, se ha visto que es ventajoso utilizar un exceso molar del compuesto de la fórmula I y especialmente preferible usar por lo menos ^{unos} 5 moles del compuesto de la fórmula I por cada mol del compuesto 17-oxo que se hace reaccionar. Los compuestos de la fórmula I pueden añadirse a la
 25. mezcla reaccional talos como son o bien engendrarse in situ



337468

a partir de compuestos de la fórmula



5.

donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo significado que antes, mientras X es un anión.

De conveniencia, el anión representado por X es un anión inorgánico (por ejemplo, un haluro, como cloruro, bromuro o

10. yoduro, o un sulfato, etc.). El compuesto de la fórmula I puede ser engendrado por el compuesto de la fórmula II, in situ si se desea, por tratamiento del compuesto de la fórmula II con un agente aceptor de ácido, por ejemplo con una base tal como un alcóxido inferior de metal alcalino (por ejemplo, metóxido
15. sódico), un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico), un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro sódico), un alcano inferior de metal alcalino (como el tercibutil-litio), etc.

20. Como se ha señalado antes, los grupos oxo en posición distinta que la 17 en los compuestos 17-oxo empleados como material de partida deben protegerse antes de tratar dichos



337468

- compuestos con un compuesto de la fórmula I. Tal protección puede efectuarse por medios conocidos. Por ejemplo, puede insertarse y disociarse por medios ya de si conocidos el grupo protector. En alternativa, pueden reducirse selectivamente
5. a grupos de hidroxilo los grupos oxo presentes en posiciones que no sean la 17. Si se quiere, los grupos oxo pueden luego regenerarse por medios de oxidación convencionales; por ejemplo, mediante oxidación con trióxido crómico en una solución ácida tal como ácido acético glacial. En una modalidad, los grupos
 10. oxo presentes en posiciones distintas a la 17 pueden protegerse por cetalización, es decir, por reacción con un alcandiol inferior, para formar un sustituyente de alquilendioxilo inferior, el cual puede eliminarse a continuación por medios ya de si conocidos, por ejemplo mediante hidrólisis ácida suave, con lo
 15. que se obtiene el sustituyente oxo deseado. Un método alternativo para proteger los grupos oxo en posiciones que no sean la 17 es formar sus enaminas, por ejemplo las N-pirrolidil-enaminas. Después de la reacción de un compuesto de la fórmula I con un compuesto 17-oxo, o sea después de realizado el pro-
 20. cedimiento de este invento, los productos secundarios y las impurezas pueden eliminarse de la mezcla reaccional por un lavado acuoso, por ejemplo lavando con agua o con una solución ácidoacuosa, como un ácido inorgánico acuoso, por ejemplo ácido clorhídrico acuoso. Esta purificación sencilla es una ventaja
 25. particular del procedimiento de este invento.



337468

Los esteroides 17-etilénicos obtenidos por el procedimiento de este invento pueden ser convertidos en compuestos 17beta-acetilicos; por ejemplo, en 17beta-pregnanos de utilidad farmacológica. Esta conversión puede efectuarse, por ejemplo,

5. haciendo reaccionar el compuesto 17-etilidónico con diborano en tetrahidrofurano (engendrado con empleo de un complejo 1-n de BH_3 -tetrahidrofurano) y luego con peróxido de hidrógeno.

- La oxidación consecutiva $\frac{1}{2}$ (con trióxido crómico, por ejemplo) convierte el compuesto 17-(1-hidroxietílico) en un compuesto 10. 17beta-acetilico.

Los desA-pregn-17(20)-enos obtenidos por el procedimiento de este invento son útiles como intermediarios para la formación del núcleo de esteroide tetracíclico. Así, si el desA-pregn-17(20)-eno obtenido por el método de este invento

15. contiene un grupo oxo en la posición 5 o un grupo convertible en un grupo oxo en dicha posición, el anillo A del núcleo del esteroide puede formarse convirtiendo primeramente la cadena lateral 17-etilidénica en una cadena lateral 17beta-(1-hidroxietílica) o 17 beta-acetilica, como se ha descrito antes, y convirtiendo luego la desA-pregnan-20-ol-5-ona o desA-pregna-5,20-20. -diona así formada por condensación con metilvinilcetona según métodos ya de sí conocidos, en una delta⁴-pregnan-20-ol-3-ona o una delta⁴-pregnan-3,20-diona correspondiente.

- Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, 25. pero no limitaciones, de este invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



337468

EJEMPLO 1

Se lavó tres veces con éter de petróleo una dispersión al 54% de hidruro sódico (336 mg) y se la secó soplando con nitrógeno. Se añadieron luego 7 cc de sulfóxido de dimetilo y se agitó la mezcla a 70-75° bajo atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos. La solución de color verde claro así obtenida se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron entonces con rapidez 2,6 g de yoduro de etil-tris-(dimetilamino)-fosfonio en 15 cc de sulfóxido de dimetilo, seguido por una solución de 500 mg de éter metílico de estrona en 15 cc de benceno. Después de calentar a 105° durante la noche, se enfrió la mezcla reaccional, se la virtió en agua helada y se la extrajo con éter de petróleo. El extracto orgánico se lavó con éter, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Se purificó el producto bruto en una columna de alúmina y, mediante cromatografía de fase vaporosa, se demostró la presencia de 3-metoxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),17(20)-tetraeno tanto cis como trans.

El yoduro de etil-tris-(dimetilamino)-fosfonio se preparó así:

Agitando y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron a 38,5 g de tris-(dimetilamino)fosfina, 75 cc de yoduro de etilo, en el curso de 45 minutos. Después de la mitad aproximadamente de la adición, se produjo calentamiento espontáneo y a continuación se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Una



337468

vez terminada la adición, se agitó la suspensión viscosa durante una hora más, se la diluyó con acetato de etilo y se la filtró. El residuo se lavó bien con acetato de etilo y se secó, lo que dio yoduro de etil-tris(dimetilamino)-fosfonio.

5. EJEMPLO 2

Se lavó por tres veces con éter de petróleo una dispersión al 54% de hidruro sódico (336 mg) y se la secó soplando con nitrógeno. Se añadieron 7 cc de sulfóxido de dimetilo y luego se agitó la mezcla bajo atmósfera de nitrógeno y a 10. 70-75° durante 45 minutos. Se enfrió hasta 25° la solución verde resultante y se añadió rápidamente una solución de 3,33 g de yoduro de etil-bis(dietilamino)fenilfosfonio en 15 cc de sulfóxido de dimetilo, seguido por la adición de una solución de 500 mg de 5,5-etilendioxi-9beta, 10beta-desA-androstan-17-15. -ona en 15 cc de sulfóxido de dimetilo. Después de calentar bajo atmósfera de nitrógeno y a 85° durante 18 horas, se enfrió la mezcla reaccional, se la virtió en agua y se extrajo el producto con éter de petróleo. Efectuando la purificación en una columna de alúmina, se obtuvo como producto bruto una 20. mezcla que contenía 5,5-etilendioxi-9beta, 10beta-desA-17(20)-pregneno tanto cis como trans.

El yoduro de etil-bis-(dietilamino)-fenilfosfonio se preparó así:



337468

A una solución de 27 g de bis-(dietilamino)fenilfosfina en 50 cc de acetato de etilo se añadieron en el curso de 30 minutos, agitando y bajo atmósfera de nitrógeno, 50 cc de yoduro de etilo. Después de agitar durante 4 horas a 25°, se
5. filtró el precipitado, se le lavó bien con acetato de etilo y se le secó, con lo que se obtuvo yoduro de etil-bis-(dietilamino)fenilfosfonio.

EJEMPLO 3

Se preparó como en el Ejemplo 1 una solución de
10. 336 mg de hidruro sódico (dispersión al 54%) en 7 cc de sulfóxido de dimetilo. Después de enfriar hasta 25°, se añadió una solución de 3,37 g de yoduro de etildietilaminodifenilfosfonio en 15 cc de sulfóxido de dimetilo, seguido por adición de una solución de 600 mg de 3-(N-pirrolidinil)-9beta,10alfa-
15. -androsta-3,5-dien-17-ona en 15 cc de benceno. Se agitó la mezcla reaccional bajo atmósfera de nitrógeno y a 65° durante 18 horas, se la trató con 10 cc de metanol y 5 cc de solución de NaOH al 5% y se la calentó a 50° durante 1 hora. Después de neutralizar la mezcla reaccional con ácido acético, se
20. extrajo el producto con éter. Efectuando la purificación en una columna de gel de sílice, se obtuvo una mezcla bruta que contenía 9beta,10alfa-pregna-4,17(20)-dien-3-ona tanto cis como trans.



337468

El yoduro de etildietilaminodifenilfosfonio se preparó así:

Agitando y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron en el curso de 15 minutos 40 cc de yoduro de etilo a una solución de 22 g de dietilaminodifetilfosfina en 30 cc de acetato de etilo. Se sometió la mezcla a reflujo durante 3 horas, se la enfrió, se filtró el precipitado, se lavó éste bien con acetato de etilo y se le secó, lo que dió yoduro de etil(dietilamino)difenilfosfonio.

- . . -

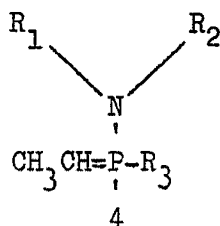


NOTA **337468**

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial núm. 531.346 del 3.3.67.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de esteroides carbocíclicos particularmente 17-etiliden-esteroides o 17-etiliden-desA-esteroides carbocíclicos, caracterizado por hacerse reaccionar como material de partida un 17-oxo-esteroide o 17-oxo-desA-esteroide carbocíclico, en el que todos los grupos oxo en posición que no sea la 17 están protegidos, con un compuesto de fósforo de la fórmula
- 10.

15.



20.

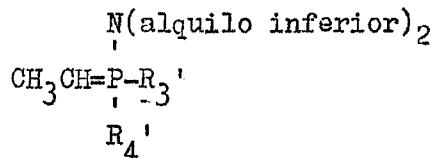
en la que cada uno de los símbolos R_1 y R_2 es independientemente, alquilo inferior o fenil-alquilo inferior, mientras que R_1 y R_2 , tomados conjuntamente son oxa-alquileno inferior o alquileno inferior; y



337468

cada uno de los símbolos R_3 y R_4 es, independientemente, una fracción molecular de la fórmula $-N \begin{matrix} \swarrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$, fenilo o fenilo substituido.

- 2. Un procedimiento como en la reivindicación 1, caracterizado en que el compuesto de fósforo tiene la fórmula



- 10. donde cada uno de los símbolos R_3' y R_4' es, independientemente, $N(\text{alquilo inferior})_2$ o fenilo.

3. Un procedimiento como en la reivindicación 1, caracterizado en que el compuesto de fósforo es el etiliden-tris(dimetilamino)-fosforano.

- 15. 4. Un procedimiento como en la reivindicación 1, caracterizado en que el compuesto de fósforo es el etiliden-bis(dietilamino)-fenilfosforano.

5. Un procedimiento como en la reivindicación 1, caracterizado en que el compuesto de fósforo es el etiliden-(dietilamino)-difenilfosforano.

- 20. 6. Un procedimiento como en la reivindicación 1, caracterizado en que el material de partida es un androstan-17-ona



337468

carbocíclica B/C/D-trans-anti-trans, en la que todos los grupos oxo en posición distinta de la 17 están protegidos.

5. 7. Un procedimiento como en la reivindicación 1, caracterizado en que el material de partida es una estra-1,3,5(10)-trien-17-ona carbocíclica B/C/D-trans-anti-trans, en la que todos los grupos oxo en posición distinta de la 19 están protegidos.,

10. 8. Un procedimiento como en la reivindicación 1, caracterizado en que el material de partida es una androstan-17-ona carbocíclica B/C/D-cis-anti-trans, en la que todos los grupos oxo en posición distinta de la 17 están protegidos.

15. 9. Un procedimiento como en la reivindicación 1, caracterizado en que el material de partida es una desA-androstan-17-ona carbocíclica B/C/D-cis-anti-trans, en la que todos los grupos oxo en posición distinta de la 17 están protegidos.

10. Un procedimiento como en la reivindicación 2, caracterizado en que el material de partida es la 9beta,10alfa-desA-androstan-17-ona que tiene un grupo oxo protegido en la posición 5.

20. 11. Un procedimiento como en la reivindicación 2, caracterizado en que el material de partida es éter alquílico inferior de estrona.



337468

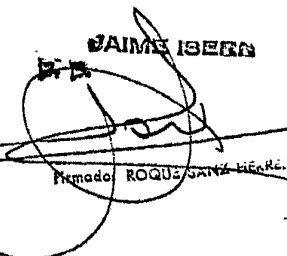
12. Un procedimiento como en la reivindicación 2, caracterizado en que el material de partida es una 9beta, 10alfa-androstan-17-ona que tiene en la posición 3 un grupo oxo protegido.

5. 13. Un procedimiento para la preparación de esteroides carbocíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 2 de Marzo de 1967

p.a.

JAIMÉ ISERRA

Firmado: **ROQUE GARCÍA MÉRANO**