

RAN 4104/52



339457

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

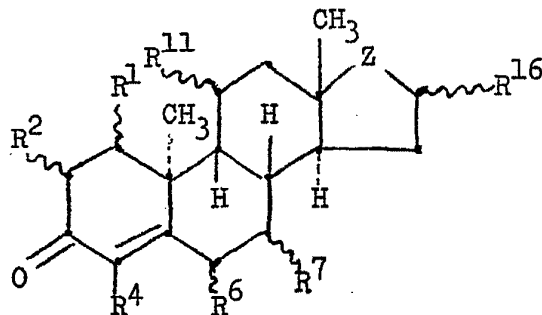
por "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UN 9BETA,10ALFA-ESTEROI-
DE" a favor de la firma F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A.,
residente en BASILEA (Suiz).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la síntesis de
9beta,10alfa-esteroides y, más particularmente, a un
método para la formación del anillo A de los 9beta,10alfa-
-esteroides de la fórmula general:

5.



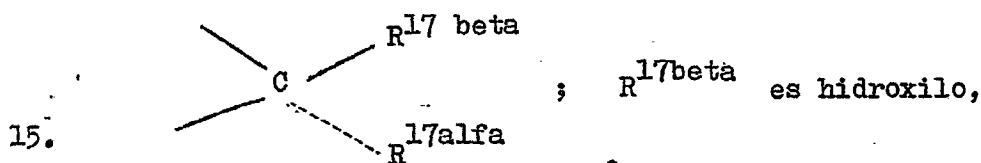
(I)

10.



339457

- en la que R^1 y R^2 son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior o alquiltio inferior; R^4 es hidrógeno o hidrocarbilo inferior carente de insaturación alifática, es decir, olefínica o acetilénica (por ejemplo, alquilo inferior o fenilo); R^6 y R^7 son hidrógeno, alquilo inferior, alquiltio inferior, alcanoil-
5. tio inferior o halo; R^{11} es hidrógeno, hidroxilo o alcanoiloxilo inferior; R^{16} es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior o alcanoiloxilo inferior, e
10. puede ser también flúor cuando el sustituyente 17beta es acetilo o acetilo sustituido; Z es carbonilo, (lactona de ácido 17beta-hidroxi-17alfa-alcanoico inferior) o

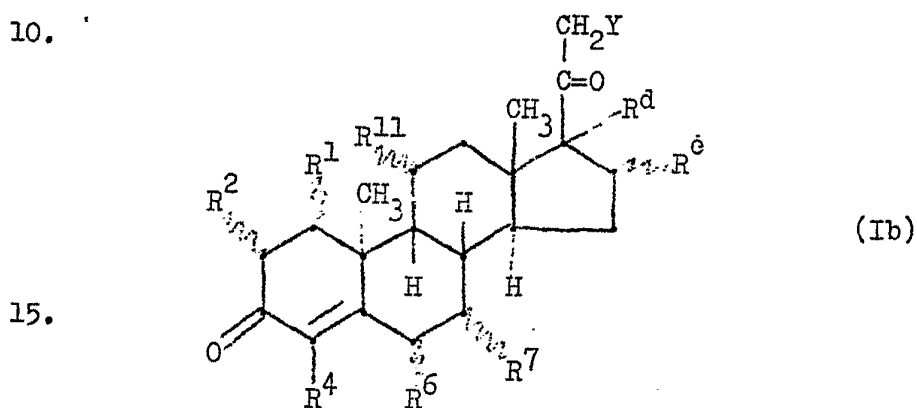
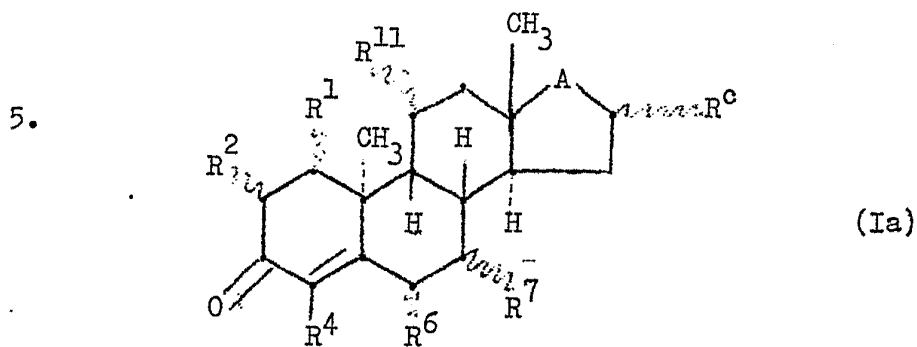


- alcanoiloxilo inferior o $YCH_2\overset{O}{\parallel}C-$; Y es hidró-
geno, halo o hidroxilo; y $R^{17\text{alfa}}$ es hidrógeno o
hidrocarbilo alifático inferior cuando $R^{17\text{beta}}$ es
hidroxilo o alcanoiloxilo inferior, y es hidrógeno,
20. alquilo, hidroxilo, alcanoiloxilo inferior o halo
cuando $R^{17\text{beta}}$ es $YCH_2\overset{O}{\parallel}C-$.



339457

Los compuestos de la fórmula I pueden ilustrarse además por medio de las fórmulas subgenéricas:



donde R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R^{11} e Y tienen el significado definido antes; A es carbonilo, (lactona de



- 4 -
339457

ácido 17beta-hidroxi-17alfa-alcanoico inferior)

$\begin{array}{l} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{OR}^a \\ \text{R}^b \end{array}$; R^a es hidrógeno o alcanoilo inferior;
 R^b es hidrógeno o hidrocarbilo alifático inferior;

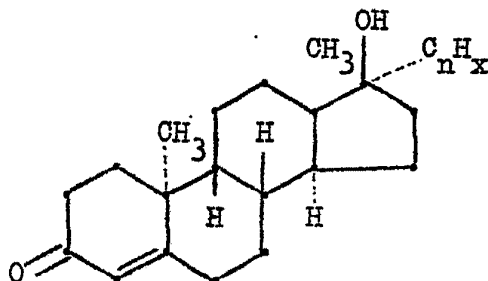
R^c es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcóxido inferior o alcanoilóxido inferior; R^d es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcanoilóxido inferior o flúoro; y R^e es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcóxido inferior o halo.

5.

10.

Productos especialmente preferidos del procedimiento de este invento son las 9beta,10alfa-androst-4-en-3-onas de la fórmula

15.



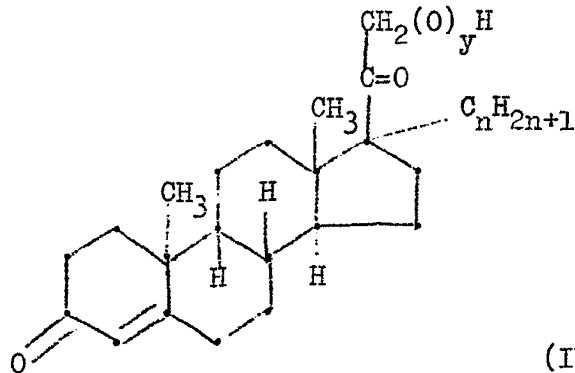
(Ia-1)

20.

y sus ésteres de ácido alcanoico inferior, así como las 9beta,10alfa-pregn-4-en-3-onas de la fórmula



339457



donde \underline{n} es un número entero por valor de 0 a 6;
 \underline{x} es un número entero por valor de $2n+1$, $2n-1$ p
o $2n-3$; e \underline{y} es un número entero por valor de 0 a 1.

- Tal como aquí se usa, la expresión "inferior", aplica-
10. da a los grupos de hidrocarbilo alifático, comprende los grupos hidrocarburos de cadena recta o lineal, saturados e insaturados con unos 6 átomos de carbono a lo sumo, con inclusión de los grupos de alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc.; los grupos de alkenilo inferior como
15. vinilo, etc.; y los grupos de alkinilo inferior tales como etinilo, etc. Del mismo modo, la expresión "alcanoilo inferior" comprende los grupos tales como acetilo, y análogos; y la expresión "alcanoiloxilo inferior" comprende los grupos tales como acetiloxilo y análogos. La expresión "halógeno"
20. comprende todos los cuatros halógenos, o sea yodo, bromo, cloro y fluor.



339457

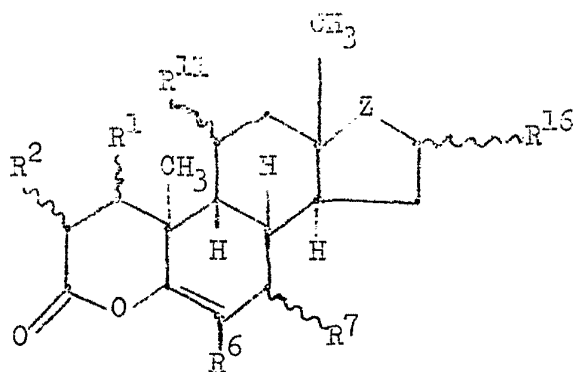
Ilustraciones de los productos del procedimiento de este invento son la 17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona, la 17beta-hidroxi-17alfa-metil-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona, la 17beta-hidroxi-17alfa-etil-9beta,10alfa-5. -androst-4-en-3-ona, la 17beta-hidroxi-17alfa-hexil-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona, la 17beta-hidroxi-17alfa-vinil-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona, la 17beta-hidroxi-17alfa-hexenil-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona, la 17beta-hidroxi-17alfa-etinil-17beta-10. -hidroxi-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona, la 17beta-hidroxi-17alfa-hexinil-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona y asimismo sus ésteres acetílicos o benzoílicos, la 9beta,10alfa-androst-4-en-3,17-diona, la 9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona, la lactona de ácido 17beta-hidroxi-17alfa-acético, la 9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-diona, la 17alfa-hidroxi-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-diona, la 17alfa-metil-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-diona, 15. la 17alfa-etil-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-diona, la 17alfa-hexil-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-diona, la 21-hidroxi-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-diona, etc.

9beta,10alfa-Esteroides son compuestos de valor 20. farmacológico, que se ha comprobado producen ciertas actividades farmacológicas deseadas, sin efectos secundarios o con efectos secundarios muy reducidos en comparación con los esteroides normales.

En un aspecto, este invento comprende el procedimiento de hacer reaccionar una lactona enólica de la fórmula 25.



339457

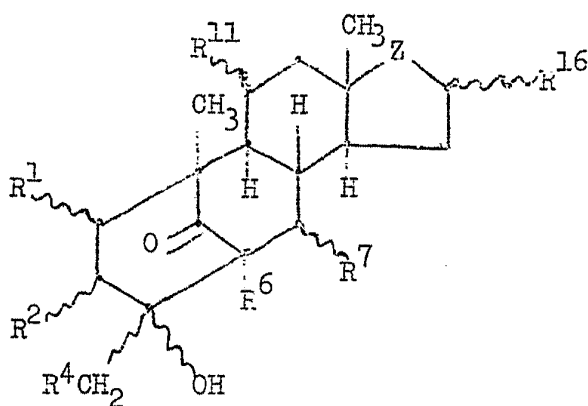


(VIII)

5.

con un compuesto organometálico de la fórmula R^4CH_2Li
o R^4CH_2MgX , para producir un aldol de la fórmula

10.



(IX)

15.



339457

y reordenar y deshidratar el compuesto de la fórmula IX por tratamiento con un ácido o una base, para formar un compuesto de la fórmula I. (En las fórmulas anteriores, R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R^{11} , R^{16} y Z tienen el significado que se ha indicado precedente).

- Ejemplos ilustrativos de los compuestos de la fórmula VIII son las androstenonas como la 17beta-hidroxi-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona, la 17beta-acetoxi-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona, la 17beta-benziloxi-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona, la 17beta-hidroxi-17alfa-metil-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona, la 17beta-hidroxi-17alfa-vinil-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona, la 17alfa-etinil-17beta-hidroxi-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona, la 4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3,17-diona, la 17beta-hidroxi-1-metil-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona, la 17beta-hidroxi-1-metoxi-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona, la 17alfa-hidroxi-2-metil-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona, la 17beta-hidroxi-6-metil-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona, la 17beta-hidroxi-6-metiltio-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona, la 6-acetiltio-17beta-hidroxi-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona, la 6-cloro-17beta-hidroxi-4-oxo-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona, la 17beta-hidroxi-7-metil-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona, la 11,17beta-dihidroxi-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-



339457

- ona, la 11-acetil-17beta-hidroxi-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona, la 17beta-hidroxi-16-metil-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona, la 16,17-beta-dihidroxi-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona, la lactona de ácido 17beta-hidroxi-17alfa-acético de 4oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona; y las pregnenonas tales como la 4-oxa-9beta,10alfa-pregn-5-en-3,20-diona, la 21-hidroxi-4-oxa-9beta,10alfa-pregn-5-en-3,20-diona, la 21-cloro-4-oxa-9beta,10alfa-pregn-5-en-3,20-diona, la 17alfa-metil-4-oxa-9beta,10alfa-pregn-5-en-3,20-diona, la 17alfa-hidroxi-4-oxa-9beta,10alfa-pregn-5-en-3,20-diona, la 17alfa-cloro-4-oxa-9beta,10alfa-pregn-5-en-3,20-diona, la 1-metil-3-oxa-9beta,10alfa-pregn-5-en-3,20-diona, la 2-metil-4-oxa-9beta,10alfa-pregn-5-en-3,20-diona, la 6-metil-4-oxa-9beta,10alfa-pregn-5-en-3,20-diona, la 7-metil-4-oxa-9beta,10alfa-pregn-5-en-3,20-diona, ^{la} 11-metil-4-oxa-9beta,10alfa-pregn-5-en-3,20-diona, la 16-metil-4-oxa-9beta,10alfa-pregn-5-en-3,20-diona, la 16-hidroxi-4-oxa-9beta,10alfa-pregn-5-en-3,20-diona, la 16-metoxi-4-oxa-9beta,10alfa-pregn-5-en-3,20-diona y analogos.

20. La aldolización se lleva a cabo por reacción del compuesto de la fórmula VIII con un compuesto de las fórmulas





339457

- (donde R^4 tiene el significado ya expuesto y X es halógeno, en especial cloro p bromo). Compuestos ilustrativos son el metil-litio, el etil-litio, el bencil-litio, el bromuro de metil-magnesio, el bromuro de etil-magnesio, el bromuro de bencil-magnesio, etc. Se sabe, en la serie de los esteroides normales, que un reactivo Grignard (por ejemplo, bromuro de metil-magnesio o bromuro de bencil-magnesio) reacciona con una lactona enólica para formar un intermediario, el cual, por tratamiento con un ácido o una base, se reordena para formar una enona. Se sabe también que en la serie 10-epi-metil-delta⁹⁽¹¹⁾ la reacción de Grignard se desarrolla con dificultad, dando poca enona, generalmente menos del 10%, y a menudo ninguna. Asimismo se informa que para la serie 10-epi-metil-delta⁹⁽¹¹⁾ la substitución del metil-litio por bromuro de metil-magnesio conduce a rendimientos reducidos. Inesperadamente y de modo sorprendente, los compuestos de alquil-litio son superiores a los reactivos de Grignard para la reacción con miembros de la clase de compuestos representada por la fórmula VIII, proporcionando rendimientos considerablemente más elevados del aldol deseado. En consecuencia, se prefieren los compuestos de alquil-litio de la fórmula R^4CH_2Li .



339457

Ejemplos ilustrativos de los aldeos de la Fórmula IX son los androstanos tales como la 3xi,17beta-dihidroxi-4,5-seco-

5. -3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona, la 17beta-acetoxi-3xi-hidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona, la 17beta-benzoiloxi-3xi-hidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona, la 3xi,17beta-dihidroxi-17alfa-metil-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona, la 3xi,17beta-dihidroxi-17alfa-etinil-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona, la 3xi-hidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5,17-diona, la 3xi,17beta-dihidroxi-1-metil-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona, la 3xi,17beta-dihidroxi-1-metoxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona, la 3xi,17beta-dihidroxi-1-metil-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona, la 3xi,17beta-dihidroxi-2-metil-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona, la 3xi,17beta-dihidroxi-6alfa-metil-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona, la 6alfa-acetiltio-3xi,17beta-dihidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona, la 6alfa-cloro-3xi,17beta-dihidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona, la 3xi,17beta-dihidroxi-7-metil-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona, la 3xi,11,17beta-trihidroxi-4,5-seco-



- 12 -
339457

- 3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona, la 11-acetoxi-
-3xi,17beta-dihidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-
-androstan-5-ona, la 3xi,17beta-dihidroxi-16-metil-4,5-seco-
-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona, la 3xi,16,17-beta-
5. -trihidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-
-ona, la lactona de 3xi-hidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,
10alfa-androstan-5-ona y ácido 17beta-hidroxi-17alfa-acético,
la 3xi,17beta-dihidroxi-4-metil-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,
10alfa-androstan-5-ona, la 3xi,17beta-dihidroxi-4-etil-4,5-
10. -seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona, la 3xi,17be-
ta-dihidroxi-4-fenil-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-
-androstan-5-ona; y pregnanos tales como la 3xi-hidroxi-4,5-
-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-pregnan-5,20-diona, la
3xi,21-dihidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-pregnan-
15. -5,20-diona, la 21-cloro-3xi-hidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-
-9beta,10alfa-pregnan-5,20-diona, la 3xi-hidroxi-17alfa-metil-
-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-pregnan-5,20-diona, la
3xi,17alfa-dihidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-
-pregnan-5,20-diona, la 17alfa-cloro-3xi-hidroxi-4,5-seco-
20. -3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-pregnan-5,20-diona, la 3xi-hidroxi-
-1-metil-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-pregnan-5,20-
-diona, la 3xi-hidroxi-2-metil-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,
10alfa-pregnan-5,20-diona, la 3xi-hidroxi-6alfa-metil-4,5-
-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-pregnan-5,20-diona, la
25. 3xi-hidroxi-7-metil-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-
-pregnan-5,20-diona, la 3xi,11-hidroxi-4,5-seco-3,6beta-
-ciclo-9beta,10alfa-pregnan-5,20-diona, la 3xi-hidroxi-16-



339457

-metil-4,5-seco-3,6-beta-ciclo-9beta,10alfa-pregnan-5,20-diona, la 3-xi-hidroxi-16metoxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-pregnan-5,20-diona, la 3xi-hidroxi-4-metil-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-pregnan-5,20-diona, etc.

5. La temperatura de reacción no es estrictamente crítica y puede variar desde 0°C hasta unos 100°C, prefiriéndose las temperaturas de unos 20°C a unos 40°C. La reacción se lleva a cabo de preferencia en presencia de un disolvente apropiado, como éter, benceno, tetrahidrofurano, dioxano o sus mezclas.

10. La reordenación y deshidratación de los aldoles de la fórmula IX para producir los 9beta,10alfa-esteroides de la fórmula I se efectúa tratando el aldol de la fórmula IX con ácido o con base, de manera conocida. Se prefieren los ácidos orgánicos o inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o el ácido para-toluensulfónico; y las bases orgánicas o inorgánicas tales como el hidróxido sódico o potásico o el butóxido potásico terciario. Esta reacción se lleva a cabo de preferencia en un disolvente apropiado, tal como agua, alcanoles inferiores (por ejemplo, etanol, propanol o butanol terciario), benceno, dioxano o tetrahidrofurano. Las otras condiciones de la reacción no son estrictamente críticas, aunque deben evitarse las temperaturas superiores a unos 100°C, con el tratamiento básico, para evitar la reacción inversa de Michael.

15.

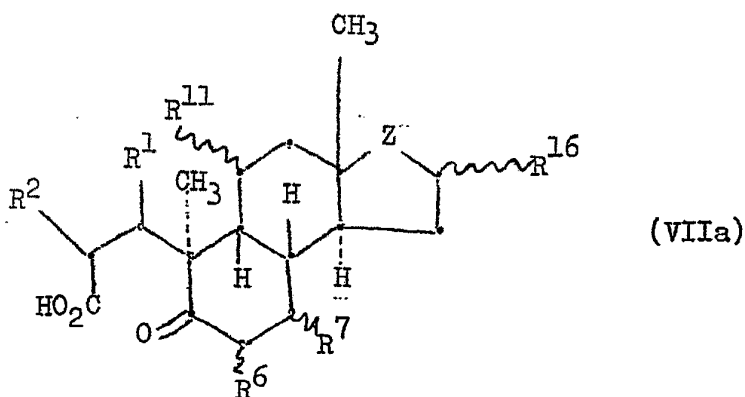
20.

25.



339457

En otro aspecto, este invento comprende el procedimiento de preparar la lactona enólica de partida, de la fórmula VIII anterior, por deshidratación de un ácido de la fórmula VIIa



15. donde R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^{11} , R^{16} y Z tienen el mismo significado que antes.

Ilustraciones de los compuestos de la fórmula VIIa son los androstanos tales como el ácido 17beta-hidroxi-5-oxo-3,5-seco



339457

- A-nor-9beta,10alfa-androstan-3-oico, el ácido 17beta-acetoxi-
-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-androstan-3-oico, el ácido
17beta-benzoiloxi-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-androstan-
-3-oico, el ácido 17beta-hidroxi-17alfa-metil-5-oxo-3,5-seco-A-
5. -nor-9beta,10alfa-androstan-3-oico, el ácido 17beta-hidroxi-
-17alfa-vinil-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-androstan-3-
-oico, el ácido 17beta-hidroxi-17alfa-etinil-5-oxo-3,5-seco-
-A-nor-9beta,10alfa-androstan-3-oico, el ácido 5,17-dioxo-
-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-androstan-3-oico, el ácido
10. 17beta-hidroxi-1-metil-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-
-androstan-3-oico, el ácido 17beta-hidroxi-1-metoxi-5-oxo-
-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-androstan-3-oico, el ácido
17beta-hidroxi-1-metiltio-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-
-androstan-3-oico, el ácido 17beta-hidroxi-2-metil-5-oxo-3,5-
15. -seco-A-nor-9beta,10alfa-androstan-3-oico, el ácido 17beta-
-hidroxi-6-metil-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-androstan-
-3-oico, el ácido 6-acetiltio-17beta-hidroxi-5-oxo-3,5-seco-
-A-nor-9beta,10alfa-androstan-3-oico, el ácido 6-cloro-17beta-
-hidroxi-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-androstan-3-oico,
20. el ácido 17beta-hidroxi-7-metil-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta,
10alfa-androstan-3-oico, el ácido 11,17beta-dihidroxi-5-oxo-
-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-androstan-3-oico, el ácido
11-acetil-17beta-hidroxi-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-
-androstan-3-oico, el ácido 17beta-hidroxi-16-metil-5-oxo-
25. -3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-androstan-3-oico, el ácido
16,17-beta-dihidroxi-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-andros-



339457

- tan-3-oico, la lactona de ácido 5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta, 10alfa-androstan-3-oico/ácido 17beta-hidroxi-17alfa-acético, así como las sales alcalinometálicas y los ésteres alquílicos inferiores (por ejemplo, metílicos, etílicos o bencílicos) de
5. los ácidos anteriores; y los pregnanos tales como el ácido 5,20-dioxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnan-3-oico, el ácido 5,20-dioxo-21-hidroxi-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnan-3-oico, el ácido 21-cloro-5,20-dioxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnan-3-oico, el ácido 5,20-dioxo-17alfa-metil-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnan-3-oico,
10. el ácido 5,20-dioxo-17alfa-hidroxi-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnan-3-oico, el ácido 17alfa-cloro-5,20-dioxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnan-3-oico, el ácido 5,20-dioxo-1-metil-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnan-3-oico, el ácido 5,20-dioxo-2-metil-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnan-3-oico, el ácido 5,20-dioxo-6-metil-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnan-3-oico, el ácido 5,20-dioxo-7-metil-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnan-3-oico, el ácido 5,20-dioxo-11-hidroxi-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnan-3-oico, el ácido 5,20-dioxo-16-metil-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnan-3-oico, el ácido 5,20-dioxo-16-hidroxi-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnan-3-oico, el ácido 5,20-dioxo-16-metoxi-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnan-3-oico y asimismo las sales alcalinometálicas y los ésteres alquílicos inferiores de los ácidos anteriores.
25. Esta deshidratación se efectúa de manera conocida, por



339457

ejemplo: (1) por reacción del compuesto de la fórmula VIIa

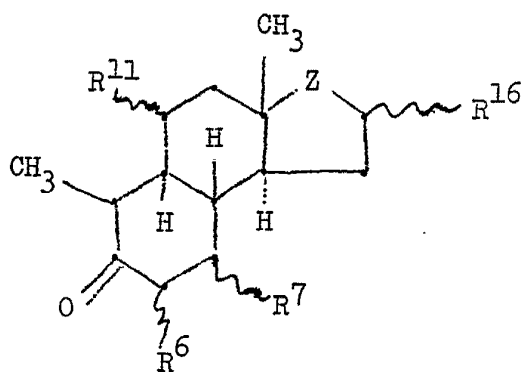
con un agente deshidratante (por ejemplo, un anhídrido de ácido orgánico, como el anhídrido acético) en mezcla con una

sal alcalinometálica de un ácido orgánico (como el acetato

5. sódico) o un haluro de ácido orgánico (por ejemplo, el cloruro de acetilo); o bien (2) por reacción del compuesto de la fórmula VIIa con un agente acilante (como el anhídrido acético) y un ácido (como el ácido perclórico o el ácido p-toluensulfónico), preferentemente en presencia de un disolvente orgánico
10. (como el acetato de etilo o el benceno), si se quiere con calentamiento de la mezcla reaccional

En otro aspecto de este invento, se preparan compuestos de la fórmula VIIa anterior por reacción de un compuesto de la fórmula

15.



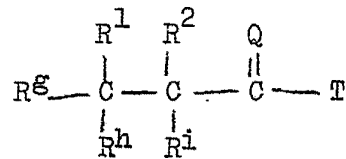
(II)

20.



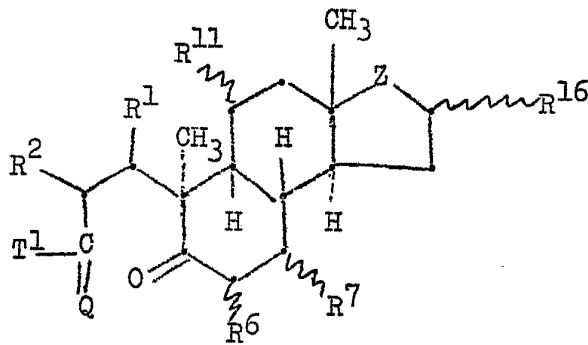
339457

con un compuesto de la fórmula :



5. en presencia de una base como catalizador, para producir un compuesto de la fórmula

10.



(VII)

- y conversión del producto resultante en un ácido de la fórmula VIIa. (En las fórmulas anteriores, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^{11} , R^{16} y Z tienen el mismo significado indicado precedentemente; Q es oxo; T es hidroxilo, oxilo de metal alcalino o alcóxido inferior; Q y T, tomados juntos, son nitrilo (=N);



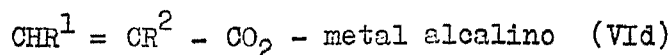
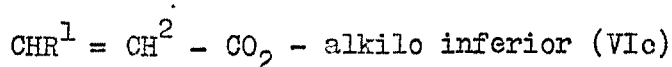
339457

R^g es hidrógeno o hidroxilo, y es hidroxilo solamente cuando -CQT es carboxilo; T y R^g , tomados juntos, son oxilo; y R^h y R^i , cuando R^g es hidrógeno, forman un enlace de carbono-carbono o, cuando R^g es hidroxilo, o cuando R^g y R juntos son oxo, son ambos hidrógeno.

5. Así pues, los compuestos representado por la fórmula VI incluyen nitrilos alfa,beta-insaturados:



10. ácidos alfa,beta-insaturados, sus ésteres alquílicos inferiores o sus sales alcalinas:



15. ácidos beta-hidroxílicos:



y beta-lactonas:



339457



- Los ejemplos ilustrativos de compuestos apropiados de la fórmula VI incluyen nitrilos como el acrilonitrilo,
5. el metacrilonitrilo, el etacrilonitrilo, el crotononitrilo, el alfa-metoxiacrilonitrilo, el beta-metoxiacrilonitrilo, el alfa-metiltioacrilonitrilo, el beta-metiltioacrilonitrilo, etc.; ácidos como el ácido acrílico, el ácido metacrílico, el ácido etacrílico, el ácido crotonico, el ácido alfa-metoxiacrílico, el ácido alfa-metiltioacrílico, etc.; y asimismo los
10. ésteres de alkilo inferior, por ejemplo el metílico o el etílico; o sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio) de estos ácidos; ácidos beta-hidroxílicos como el ácido beta-hidroxipropiónico, el ácido beta-hidroxibutírico, etc.;
15. y beta-lactonas como la beta-propiolactona, la beta-butirolactona, la alfa-metil-beta-propiolactona, la alfa-metoxi-beta-propiolactona, la alfa-metiltio-beta-propiolactona, etc.

- Los catalizadores básicos que pueden emplearse en esta etapa abarcan las bases orgánicas, con inclusión de los
20. hidróxidos amónicos cuaternarios como el hidróxido de benciltrimetilamonio, etc., y los alcóxidos de metal alcalino como el metóxido sódico, el butóxido potásico terciario, etc.; y las bases inorgánicas como los hidróxidos o hidruros de metal



339457

alcalino, por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidruro sódico.

La temperatura de la reacción catalizada por base no es crítica, y son aptas las temperaturas entre 0°C o menos

5. y 200°C u más, con preferencia por las temperaturas de 0° a 70°C aproximadamente. Se prefiere que la reacción se desarrolle en presencia de un disolvente orgánico inerte, es decir, un disolvente que no reaccione con el compuesto de la fórmula II ni con el compuesto de la fórmula VI. Por ejemplo, cuando
10. se emplea acrilonitrilo como compuesto de la fórmula VI, pueden emplearse como disolventes acetonitrilo y cetonas. Los disolventes preferidos incluyen el benceno, el éter, el dioxano o los alcoholes inferiores como el metanol, el etanol, etc.

- En esta reacción, cuando R⁶ del compuesto de la
15. fórmula II es hidrógeno se prefiere que la posición 6 esté protegida por ejemplo mediante condensación del compuesto tricíclico de la fórmula II con formato de etilo, para formar una hidroximetilen-cetona, y luego condensación con metil-anilina, para formar una metilanilinometilencetona, o con
20. un tiol, como un alquil-mercaptano (por ejemplo, n-butil-mercaptano), un aralkilmercaptano (por ejemplo, bencil-mercaptano) o un aril-mercaptano (por ejemplo, tiofenol), para formar una tiometilencetona S-sustituída. Estos grupos protectores se eliminan fácilmente mediante hidrólisis básica. Estando



339457

ausentes dichos grupos protectores, el compuesto de la fórmula II puede ser atacado en la posición 6.

Así pues, los productos inmediatos de la reacción son nitrilos o sales o ésteres de ácidos carboxílicos, los cuales deben ser convertidos a los nuevos ácidos correspondientes, representados por la fórmula VIIa anterior.

Las sales alcalinometálicas correspondientes a la fórmula VII se convierten con facilidad en sus ácidos por acidificación de la mezcla reaccional.

Tanto los nitrilos como los ésteres, sin embargo, deben ser saponificados, por ejemplo mediante reacción con un hidroxido de metal alcalino, para formar una sal de ácido carboxílico, seguida por acidificación.

La saponificación, cuando se requiere, debe efectuarse en un disolvente apropiado, tal como agua, alcoholes, dioxano o sus mezclas. La temperatura de la reacción no es crítica y puede abarcar de 0°C o menos hasta 200°C o más, dándose preferencia a las temperaturas de 50°C a 100°C.

Ilustraciones de los nitrilos de la fórmula VII son el 17beta-hidroxi-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-androstan-3-nitrilo, el 17beta-acetoxi-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa androstan-3-nitrilo, el 17beta-benzoiloxi-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta,



339457

- 10alfa-androstan-3-nitrilo, el 17beta-hidroxi-17alfa-metil-5-
-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta, 10alfa-androstan-3-nitrilo, el
17beta-hidroxi-17alfa-vinil-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta, 10alfa-
-androstan-3-nitrilo, el 17alfa-etinil-18beta-hidroxi-5-oxo-
5. -3,5-seco-A-nor-9beta, 10alfa-androstan-3-nitrilo, el 5, 17-
-dioxo-3,5-seco-A-nor-9beta, 10alfa-androstan-3-nitrilo, el
17beta-hidroxi-1-metil-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta, 10alfa-
-androstan-3-nitrilo, el 17beta-hidroxi-1-metoxi-5-oxo-3,5-
-seco-A-nor-9beta, 10alfa-androstan-3-nitrilo, el 17beta-
10. -hidroxi-1-metiltio-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta, 10alfa-andros-
tan-3-nitrilo, el 17beta-hidroxi-2-metil-5-oxo-3,5-seco-A-
-nor-9beta, 10alfa-androstan-3-nitrilo, el 17beta-hidroxi-6-
-metil-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta, 10alfa-androstan-3-nitrilo,
el 6-acetiltio-17beta-hidroxi-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta, 10alfa-
15. -androstan-3-nitrilo, el 6-cloro-17beta-hidroxi-5-oxo-3,5-
-seco-A-nor-9beta, 10alfa-androstan-3-nitrilo, el 17beta-hidroxi-
-7-metil-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta, 10alfa-androstan-3-nitrilo,
el 11, 17-beta-dihidroxi-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta, 10alfa-
-androstan-3-nitrilo, el 11-acetil-17beta-hidroxi-5-oxo-3,5-
20. -seco-A-nor-9beta, 10alfa-androstan-3-nitrilo, el 17beta-
-hidroxi-16-metil-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta, 10alfa-androstan-
-3-nitrilo, el 16, 17beta-dihidroxi-5-oxo-3,5-seco-A-nor-
-9beta, 10alfa-androstan-3-nitrilo, la lactona de ácido 17beta-
-hidroxi-17alfa-acético de 5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta, 10alfa-



339457

- androstan-3-nitrilo, el 3-nitrilo de 5,20dioxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnano, el 3-nitrilo de 5,20-dioxo-21-hidroxi-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnano, el 3-nitrilo de 21 cloro-5,20-dioxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnano, el 3-nitrilo de 5,20-dioxo-17alfa-metil-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnano, el 3-nitrilo de 5,20-dioxo-17alfa-hidroxi-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnano, el 3-nitrilo de 17alfa-cloro-5,20-dioxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnano, el 3-nitrilo de 5,20-dioxo-1-metil-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnano, el 3-nitrilo de 5,20-dioxo-2-metil-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnano, el 3-nitrilo de 5,20-dioxo-6-metil-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnano, el 3-nitrilo de 5,20-dioxo-7-metil-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnano, el 3-nitrilo de 5,20-dioxo-11-hidroxi-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnano, el 3-nitrilo de 5,20-dioxo-16-metil-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnano, el 3-nitrilo de 5,20-dioxo-16-hidroxi-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnano y el 3-nitrilo de 5,20-dioxo-16-metoxi-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-pregnano.

- Los materiales tricíclicos de partida utilizados en el procedimiento de este invento son compuestos conocidos o pueden prepararse por métodos ya de por sí conocidos.

- Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones. En los ejemplos, las estructuras que se asignan a los productos han sido confirmadas por los espectros infrarrojos, ultravioleta, y/o de resonancia magnética nuclear, y/o por el



339457

análisis elemental.

EJEMPLO 1

5. A una solución de 5,9 g de 17beta-hidroxi-9beta, 10beta-desA-androstan-5-ona y 3,5 cc de acrilonitrilo recién destilado en 250 cc de dioxano anhidro, agitada a la temperatura ambiente, se añadieron 21 cc de una solución al 40% de hidróxido de benciltrimetilamonio en metanol. La mezcla reaccional así obtenida se agitó a la temperatura ambiente durante 7 días y luego se enfrió hasta 13-15° y se acidificó por adición de ácido acético glacial. Después de evaporar hasta sequedad en vacío, se disolvió el residuo en 1000 cc de cloroformo y se extrajo esta última solución, varias veces,
10. con porciones de 40 a 50 cc de solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, se evaporó hasta sequedad en vacío y se cromatógrafió el residuo en una columna de gel de sílice con un sistema de éter de petróleo/éter, lo que dio 3-nitrilo de 17beta-hidroxi-
15. -5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-androstano en forma de un aceite a la temperatura ambiente.
- 20.



339457

EJEMPLO 2

- Disolviendo 985 mg de potasio en 100 cc de butanol terciario anhidro, se preparó una solución de butóxido potásico terciario y, después de enfriarla hasta la temperatura ambiente, se la combinó con una solución de 5,9 g de 17beta-hidroxi-9beta,10beta-desA-androstan-5-ona en 125 cc de butanol terciario anhidro. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió una solución de 2,5 cc de acrilonitrilo (recién destilado) en 25 cc de butanol terciario anhidro y se dejó la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 22 horas. Luego se la acidificó con 1,6 cc de ácido acético glacial y se la evaporó hasta sequedad en vacío. El residuo se disolvió en 1 litro de cloroformo, y la solución así obtenida se lavó dos veces con 50 cc de solución saturada de cloruro sódico y, después de secarla sobre sulfato magnésico anhidro, se la evaporó hasta sequedad. El residuo, cromatografiado en una columna de gel de sílice con un sistema de éter de petróleo/éter, dio 3-nitrilo de 17beta-hidroxi-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-androstano, que resultó idéntico al compuesto preparado en el Ejemplo 1.



339457

EJEMPLO 3

5. Se sometió a reflujo durante 6 horas una mezcla de 3,6 g de 3-nitrilo de 17beta-hidroxi-5-oxo-A-nor-3,5-seco-9alpha,10alpha-androstano en 160 cc de solución acuosa al 10% de hidróxido potásico y, después del enfriamiento, se la diluyó con 200 cc de agua y se la extrajo con 200 cc de éter.
10. El extracto etéreo se lavó con 50 cc de solución 2-n de carbonato sódico, se combinó la capa de carbonato con la mezcla reaccional alcalina y, después de enfriar en un baño de hielo, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. La suspensión resultante se extrajo con cuatro porciones de
15. 200 cc de cloruro de metileno, y los extractos combinados se lavaron con 150 cc de agua, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporaron. Se disolvió el ácido bruto en 15 cc de piridina y, después de añadir 10 cc de anhídrido acético, se dejó la solución a la temperatura ambiente durante la
20. noche. Luego se la evaporó hasta sequedad y se cromatografió el residuo en una columna de gel de sílice con un sistema de cloruro de metileno/éter, lo que dio ácido 17beta-acetoxi-5-oxo-A-nor-3,5-seco-9beta,10alpha-androstan-3-ico cristalino. Después de recristalización en etanol, este ácido fundió a
25. 134-134,5°.



339457

EJEMPLO 4

5. Se sometió a reflujo durante $5\frac{1}{2}$ horas, en atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 1,35 g de 3-nitrilo de 17beta-hidroxi-5-oxo-A-nor-3,5-seco-9beta,10alfa-androstano y 60 cc de solución de hidróxido potásico al 10%. Luego se la diluyó con agua hasta 500 cc y se la extrajo varias veces con éter. Los extractos etéreos combinados se lavaron con 250 cc de solución 2-n de carbonato sódico. Se combinaron las capas acuosoalcalinas y, después de enfriamiento en un baño de hielo, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, la suspensión así obtenida se extrajo varias veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporaron hasta sequedad. El residuo, cristalizado en una mezcla de cloruro de metileno y éter isopropílico, dio ácido 17beta-hidroxi-5-oxo-A-nor-3,5-seco-9beta,10alfa-androstan-3-oico, de punto de fusión 129-132°. Por recristalización primeramente en cloruro de metileno/éter de petróleo y luego en acetona/éter de petróleo, se preparó una muestra analítica; punto de fusión, 132-134°.



339457

EJEMPLO 5

- Se sometió a reflujo durante 2 horas una solución de 10 g de ácido 17beta-acetoxi-5-oxo-A-nor-3,5-seco-9beta, 10alfa-androstan-3-oico y 6 g de hidróxido potásico en 150 cc de metanol acuoso al 75% y luego se la evaporó hasta sequedad en vacío. El residuo se disolvió en 100 cc de agua y, después de enfriar la solución hasta 0°, se la acidificó con ácido clorhídrico al 20%. La suspensión resultante se extrajo con cloruro de metileno y el extracto se lavó con agua, se secó y se evaporó, Cristalizando el residuo en acetato de etilo se obtuvo ácido 17beta-hidroxi-5-oxo-A-nor-3,5-seco-9beta, 10alfa-androstan-3-oico, de punto de fusión 132,5-133°.

EJEMPLO 6

- Se sometió a reflujo durante 2 horas una mezcla de 3 g de ácido 17beta-acetoxi-5-oxo-A-nor-3,5-seco-9beta, 10alfa-androstan-3-oico, 30 cc de anhídrido acético y 400 mg de acetato sódico anhidro y luego se la evaporó en vacío. El residuo se trató con agua y se extrajo en éter, y el extracto etéreo se lavó con agua, se secó y se evaporó. Cristalizando el residuo en éter isopropílico, se obtuvo 17beta-acetoci-4-oxa-9beta, 10alfa-androst-5-en-3-ona, de punto de fusión 92,5°-93°.



339457

EJEMPLO 7

Se repitió el experimento del Ejemplo 6, pero substituyendo el ácido 17beta-acetoxi-5-oxo-A-nor-3,5-seco-9beta,10alfa-androstan-3-oico por el ácido 17beta-hidroxi-5-oxo-A-nor-3,5-seco-9beta,10alfa-androstan-3-oico.

5. Se obtuvo 17beta-acetoxi-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona.

EJEMPLO 8

Se añadieron tres equivalentes molares de metil-litio en solución etérea a una solución de 1336 mg de 17beta-acetoxi-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona en 320 cc de benceno anhidro y se dejó la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 70 minutos. Después de diluirla con 600 cc de benceno, se la lavó con 50 cc de solución 1-n de tioxulfato sódico y con dos porciones de 50 cc de solución al 15% de cloruro sódico, se la secó sobre sulfato sódico anhidro y se la evaporó. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con un sistema de éter de petróleo/éter. De la columna se eluyó primeramente 17beta-acetoxi-3xi-hidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona oleosa

10.

15.

20.



339457

y luego 3xi,17beta-dihidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,
10alfa-androstan-5-ona oleosa.

EJEMPLO 9

- Se sometió a reflujo durante 2 horas, con eliminación
5. azeotrópica del agua formada durante la reacción, la solución de 2359 mg de la mezcla bruta de 17beta-acetoxi-3xi-hidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona y 3xi,17beta-dihidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona (producida tal como se ha descrito en el
10. Ejemplo 8) y 280 mg de monohidrato de ácido paratoluensulfónico en 400 cc de benceno anhidro. Después de enfriar la mezcla reaccional, se la diluyó con 200 cc de éter y luego se la lavó con 40 cc de solución acuosa de bicarbonato sódico al 7%, enfriada con hielo, con solución de hidróxido sódico 1-n,
15. enfriada con hielo, y con tres porciones de 40 cc de agua enfriada con hielo. Se lavaron las capas acuosas con dos porciones de 400 cc de éter, se combinaron las capas orgánicas, se separaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron en vacío, hasta sequedad. El residuo, un aceite que pesaba
20. 1957 mg, se cromatografió en una columna (0,05-0,2 mm) de 60 g de gel de sílice, eluyendo con un sistema de éter de petróleo/éter. De la columna se eluyó primeramente 17beta-acetoxi-



339457

- 9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona, que, después de varias recristalizaciones en éter isopropílico/éter de petróleo, fundió a 113,5-114,5°. Más tarde, se eluyó de la columna 17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona, que, después
5. de varias recristalizaciones en una mezcla de éter isopropílico y éter de petróleo, fundió a 156-156,5°.

EJEMPLO 10

- Se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos una solución de 2077 mg de una mezcla bruta de 17beta-acetoxi-3xi-hidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona y 3xi,17beta-dihidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona (obtenida tal como se ha descrito en el Ejemplo 8) y un equivalente molar de butóxido potásico terciario en 68 cc de butanol terciario anhidro. Luego se la acidificó con 1,5 cc de ácido acético y se la evaporó. Se recogió el residuo en 50 cc de éter y se le lavó con dos porciones de 50 cc de solución acuosa al 10% de carbonato sódico y con dos porciones de 50 cc de solución acuosa al 15% de cloruro sódico. Luego se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El residuo se purificó parcialmente en una columna de gel de sílice, se disolvieron en 2,7 cc de
- 10.
- 15.
- 20.



339457

- piridina 780 mg de una fracción con absorción ultravioleta de $\epsilon = 11500$, y a esta solución se añadió por porciones una solución de 500 mg de cloruro de benzoilo en 0,8 cc de benceno. Se agitó la mezcla reaccional a la temperatura
5. ambiente durante 18 horas, se la filtró y se diluyó el filtrado con 400 cc de éter. Se lavó la solución etérea con 100 cc de solución al 5% de carbonato sódico, con 100 cc de ácido clorhídrico al 18%. con 100 cc de solución de carbonato sódico al 5% y con tres porciones de 100 cc^{de}/agua, luego se la
10. secó sobre sulfato sódico anhidro y se la evaporó. Cromatografiando el residuo en una columna de óxido de aluminio, se obtuvo 17beta-benzoiloxi-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona cristalina, que, después de recristalización en una mezcla de cloruro de metileno/hexano, fundió a 155-156°.
15. EJEMPLO 11

20. A una solución agitada de 3 g de ácido 17beta-hidroxi-5-oxo-A-nor-3,5-seco-9beta,10alfa-androstan-3-oico en 80 cc de acetona a 0°, se añadieron 4 cc de reactivo de Jones (0,016 equivalente molares de trióxido crómico) y se agitó la mezcla reaccional durante 10 minutos. Después de añadir 10 cc de metanol, se evaporó la mezcla reaccional en vacío, se añadieron 50 cc de agua al residuo y se extrajo la



339457

mezcla con éter. El extracto etéreo se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó hasta sequedad. El producto, ácido 5,17-dioxo-A-nor-3,5-seco-9beta,10alfa-androstan-3-oico, resultó ser un aceite, que cristalizó con 5. la adición de éter de petróleo. Después de recristalización en acetato de etilo, fundió a 128-128,5°.

EJEMPLO 12

10. Se sometió a reflujo durante 2 horas una mezcla de 2,2 g de ácido 5,17-dioxo-A-nor-3,5-seco-9beta,10alfa-androstan-3-oico, 20 cc de anhídrido acético y 400 mg de acetato sódico anhidro y luego se la evaporó en vacío, hasta sequedad. Se añadió agua al residuo y se extrajo con éter la mezcla 15. resultante. El extracto etéreo se lavó con agua, se secó y se evaporó, con lo que se obtuvo 4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3,17-diona cristalina, que, después de recristalización en éter isopropílico, fundió a 116,5-117°.

20. Empleando procedimientos semejantes a los que se han descrito en los Ejemplos 8 y 9, la 4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3,17-diona se convierte primeramente en 3xi-hidroxi-17beta-oxo-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona y luego en 9beta,10alfa-androst-4-en-3,17-diona.



339457

EJEMPLO 13

5. Se añadió una solución de 8 milimoles de butóxido potásico terciario en 80 cc de butanol terciario anhidro a una solución de 2 g de 17beta-hidroxi-17alfa-metil-9beta,10beta-idesA-androstan-5-ona en 120 cc de butanol terciario anhidro (recien destilado) y, después de agitar durante 30 minutos,
10. se agregaron 1,06 cc (16,2 milimoles) de acrilonitrilo recién destilado. La mezcla reaccional asi obtenida se agitó a la temperatura ambiente por cinco horas más y luego se acidificó con 0,5 cc de ácido acético glacial y se evaporó en vacio. Se recogió el residuo en 1,5 litros de cloroformo y la solución
15. resultante se való con dos porciones de 50 cc de solución saturada de cloruro sódico, se secó luego sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporó en vacio, hasta sequedad, El producto bruto así obtenido, cromatografiado en una columna de gel de sílice con un sistema de éter de petróleo/éter, dio, 3-nitrilo
20. de 17beta-hidroxi-17alfa-metil-5-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta, 10alfa-androstanano, que se destiló en alto bivio y se cristalizó en una mezcla de acetona/éter/hexano; punto de fusión, 94,5-95,5°. El 3-nitrilo de 17beta-hidroxi-17alfa-metil-5-



- 36 -

339457

-oxo-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa-androstano se convirtió luego en el ácido correspondiente de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 14

Se sometió a reflujo durante 2 horas una mezcla de 3 g de ácido 17beta-hidroxi-17alfa-metil-5-oxo-A-nor-3,5-10. -seco-9beta,10alfa-androstan-3-oico, 30 cc de anhídrido acético y 0,5 g de acetato sódico anhidro y luego se la evaporó. Se añadió agua al residuo y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó y se evaporó, con lo que se obtuvo 17beta-acetoxi-17alfa-15. -metil-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona cristalina, que, después de recristalización en acetato de etilo, fundió a 171,5-174,5°.

EJEMPLO 15



- 37 - 339457

- Se añadieron tres equivalentes molares de metili-litio en solución etérea a una solución agitada de 3,12 g de 17beta-acetoxi-17alfa-metil-4-oxa-9beta,10alfa-androst-5-en-3-ona en 750 cc de benceno anhidro y se dejó la mezcla reaccional
5. a la temperatura ambiente durante 70 minutos. Después de dilución con 600 cc de benceno, se la lavó con 50 cc de solución 1-n de tiosulfato sódico y con dos porciones de 50 cc de solución de cloruro sódico al 15%, se la secó luego sobre sulfato magnésico anhidro y se la evaporó. Cromatografiando
10. el residuo en una columna de gel de sílice con un sistema de éter de petróleo/éter, se obtuvo 17beta-acetoxi-3xi-hidroxi-17alfa-metil-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona oleosa.

EJEMPLO 16

- Se disolvió en 300 cc de benceno la mezcla (2832 mg) obtenida tal como se ha descrito en el Ejemplo 16 y que contenía en parte 17beta-acetoxi-3xi-hidroxi-17alfa-metil-4,5-seco-
20. -3,6beta-ciclo-9beta,10alfa-androstan-5-ona. A esta solución se añadieron 2 equivalentes molares de butóxido potásico terciario, disueltos en butanol terciario, y al cabo de 150 minutos se evaporó la mezcla reaccional hasta sequedad. Se disol-



- 38 - 339457

- vió el aceite rojo residual en 800 cc de cloruro de metileno y se lavó la solución con dos porciones de 400 cc de agua. Las porciones acuosas, combinadas, se volvieron a extraer por dos veces con 800 cc de cloruro de metileno. Se combinaron las
5. capas de cloruro de metileno, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron hasta sequedad, lo que dió 2396 mg de un residuo rojo oleoso. Se cromatógrafió este residuo en una columna (0,05-0,2 mm) de 50 g de gel de sílice, eluyendo con un sistema de éter de petróleo/éter. De la columna se
10. eluyó primeramente 17beta-acetoxi-17alfa-metil-9beta,10alfa--androst-4-en-5-ona, que fundió a 143-144° después de recristalización en una mezcla de cloruro de metileno, éter isopropílico y éter de petróleo. Más tarde se eluyó de la columna
15. 17beta-hidroxi-17alfa-metil-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona, que, después de varias recristalizaciones en una mezcla de éter isopropílico y éter de petróleo, fundió a 129-129,5°.

EJEMPLO 17

20. Empleando técnicas como las que se han descrito antes, se hace reaccionar 20-etilendioxi-9beta,10beta-desA-17beta-pregnan-5-ona (producida por cetalización de 20-cxo-



- 39 - 339457

- 9beta,10alfa-desA-pregnan-5-ona con etilenglicol) con acrilonitrilo, en presencia de hidróxido de benciltrimetilamonio, para producir 3-nitrilo de 20-etilendioxi-3,5-seco-A-nor-9beta,10alfa,17beta-pregnano, que, sometido a reflujo con
5. hidróxido potásico y acidificación con ácido clorhídrico, da el correspondiente ácido carboxílico. El ácido 20-etilendioxi-5-oxo-A-nor-3,5-seco-9beta,10alfa,17beta-pregnan-3-oico se somete a reflujo con anhídrido acético y acetato sódico y la 20-etilendioxi-4-oxa-9beta,10alfa,17beta-pregn-5-en-3-ona
 10. resultante se hace reaccionar con metil-litio para producir 20-etilendioxi-3xi-hidroxi-4,5-seco-3,6beta-ciclo-9beta,10alfa,17beta-pregnan-5-ona, la cual, sometida a reflujo con ácido p-toluensulfónico y benceno mientras se destila el agua azeotrópicamente, da 20-etilendioxi-9beta,10alfa,17beta-
 15. -pregn-4-en-3-ona. El tratamiento de este producto con ácido acético proporciona 9beta,10alfa,17beta-pregn-4-en-3,20-diona.



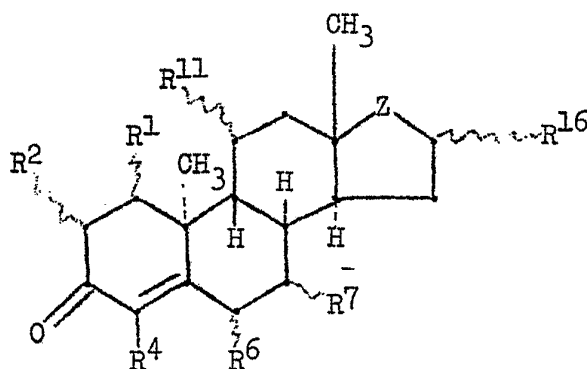
NOTA

339457

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense Serial nº 543.526 del 19 de abril de 1966:

5. 1. Un procedimiento para producir un 9beta,10alfa-
-esteroide, de la fórmula

10.



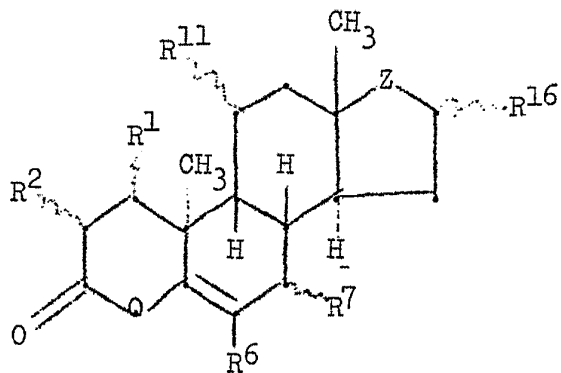
(I)

15.

caracterizado por comprender la reacción de una lactosa enó-
lica de la fórmula

20.

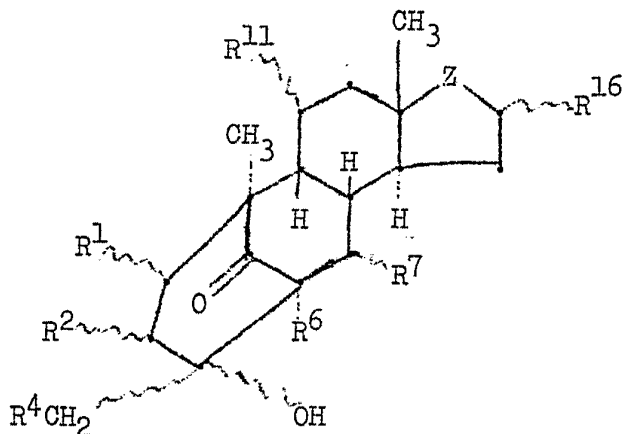
339457



(VIII)

5. con un compuesto organometálico de la fórmula R^4CH_2Li o R^4CH_2MgH , para producir un aldol de la fórmula

10.



15.

(IX)



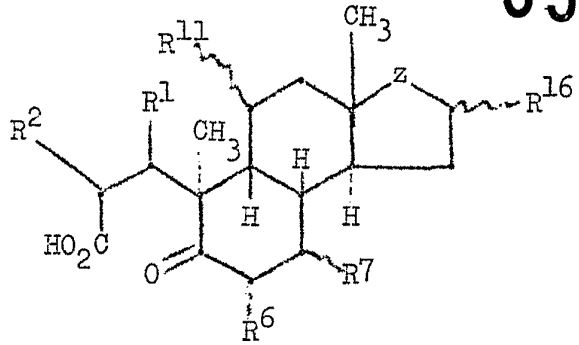
= 42 =

339457

- y la reordenación y deshidratación del compuesto de la fórmula IX por tratamiento con un ácido o una base, para formar un compuesto de la fórmula I. (En las fórmulas anteriores, R^1 y R^2 son hidrógeno, alkilo inferior, alcoxilo inferior o alkiltio inferior; R^4 es hidrógeno o hidrocarbilo inferior carente de insaturación alifática; R^6 y R^7 son hidrógeno, alkilo inferior, alkiltio inferior, alcancoltio inferior o halo; R^{11} es hidrógeno, hidroxilo o alcanciloxilo inferior; R^{16} es hidrógeno, alkilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanciloxilo inferior o, cuando el sustituyente 17_{beta} es acetilo o acetilo substituído, también fluor; Z es carbonilo, (lactona de ácido 17_{beta} -hidroxi- 17_{alfa} -alcancico inferior) o
10. $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{R}^{17_{\text{beta}}} \\ \text{R}^{17_{\text{alfa}}} \\ \text{O} \\ \text{YCH}_2\text{C}- \end{array}$; $R^{17_{\text{beta}}}$ es hidroxilo, alcanciloxilo inferior o $\text{YCH}_2\text{C}-$; Y es hidrógeno, halo o hidroxilo; $R^{17_{\text{alfa}}}$,
15. cuando $R^{17_{\text{beta}}}$ es hidroxilo y alcanciloxilo inferior, representa hidrógeno o hidrocarbilo alifático inferior y, cuando $R^{17_{\text{beta}}}$ es $\text{YCH}_2\text{C}-$, representa hidrógeno, alkilo, hidroxilo, alcanciloxilo inferior o halo; y X es halógeno).
20. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que la lactona enólica de partida de la fórmula VIII se prepara deshidratando un ácido de la fórmula



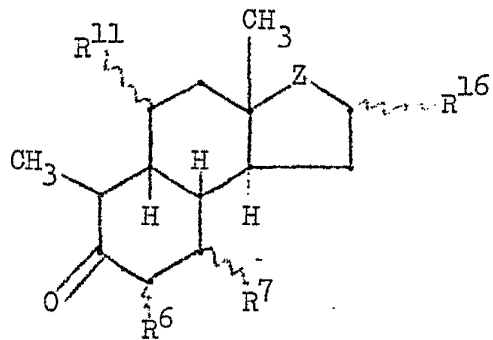
339457



(VIIa)

5. donde R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^{11} , R^{16} y Z tienen el significado que se ha expuesto en la reivindicación 1.

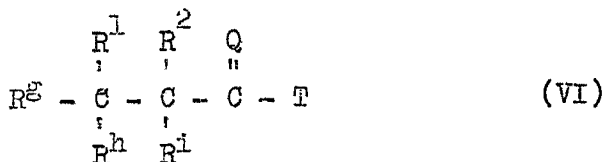
10. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado en que el ácido de partida de la fórmula VIIa se prepara haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



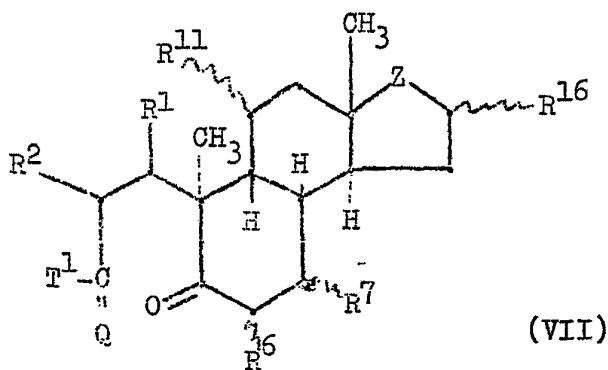
(II)

20. con un compuesto de la fórmula

339457



en presencia de una base como catalizador, para producir un compuesto de la fórmula



15.

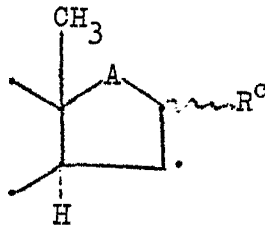
y convirtiendo el producto resultante en un ácido de la fórmula VIIa. (En las fórmulas anteriores, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^{11} , R^{16} y Z tienen el significado que se ha expuesto en la reivindicación 1; Q es oxo; T es hidroxilo, oxilo de metal alcalino o alcoxilo inferior; Q y T , tomados juntos, son nitrilo, R^S es hidrógeno o hidroxilo, y es hidroxilo solamente cuando $-CQT$ es carboxilo; R^h y R^i , cuando R^S es hidrógeno, forman un enlace de carbono-carbono y, cuando R^S es hidroxilo,



339457

o cuando R^S y T juntos son oxo, son ambos hidrógeno; T¹ es oxilo de metal alcalino o alcoxilo inferior; y T¹ y Q, tomados juntos, son nitrilo).

4. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que los compuestos representados por las fórmulas I, II, VII, VIIa, VIII y IX son miembros de la serie androstánica que tienen un anillo D de la fórmula
- 5.
- 10.



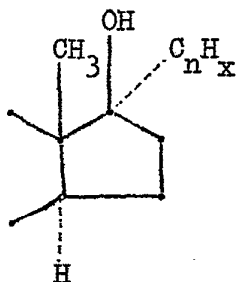
15.

20. donde A es carbonilo, (lactona de ácido 17beta-hidroxi-17alfa-alcanoico inferior) o $\begin{matrix} & & OR^a \\ & \diagdown & / \\ & C & \\ & / & \diagdown \\ & R^b & \end{matrix}$; R^a es hidrógeno o alcohol inferior; R^b es hidrógeno o hidrocarbilo alifático inferior; y R^c es hidrógeno, alkilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior o alcanoiloxilo inferior.



339457

5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado en que los androstanos citados son aquellos en que R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^{11} y R^{16} son todos hidrógenos y el anillo D es:



5.

10.

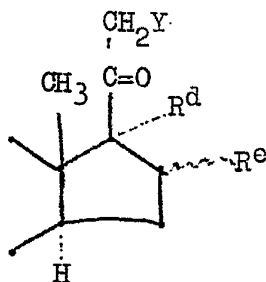
donde n es un número entero por valor de 0 a 6, mientras que x es un número entero que tiene un valor representado por $2n + 1$, $2n - 1$ o $2n - 3$,

y sus ésteres de ácido alcanoico inferior.

15.

6. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que los compuestos representados por las fórmulas I, II, VII, VIIa, VIII y IX son miembros de la serie pregnánica que tiene un anillo D de la fórmula

20.

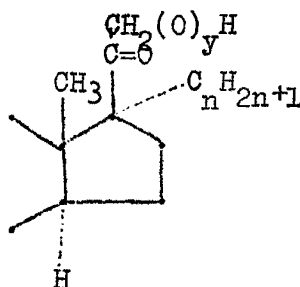




donde Y es hidrógeno, halo o hidroxilo; R^d es hidrógeno, alkilo inferior, hidroxilo, alcanoiloxilo inferior o fluoro; y R^e es un miembro elegido en el grupo constituido por hidrógeno, alkilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior y halo.

5.

7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 6, caracterizado en que los pregnanos citados son aquellos en los que R¹, R², R⁶, R⁷, R¹¹ y R¹⁶ son todos hidrógeno y el anillo D es:



10.

donde n es un número entero por valor de 0 a 6, mientras que y es un número entero por valor de 0 a 1.

8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el compuesto organometálico citado es un compuesto de alquil-litio.



= 48 -

339457

9. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado en que el compuesto de la fórmula VI es un nitrilo alfa,beta-insaturado.

5. 10. Un procedimiento como se define en la reivindicación 9, caracterizado en que dicho nitrilo alfa,beta-insaturado es el acrilonitrilo.

11. Un procedimiento para producir un 9beta,10alfa-esteroide.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 48 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 de abril de 1967

p.a.

JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ