

374961

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

PATENTE DE INVENCION

O.Z. 443/444.

Memoria Descriptiva. 2

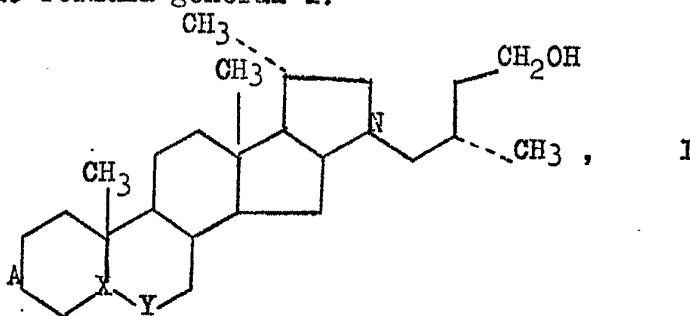


sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de androstano.

*Solicitante:* ÖSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT,  
entidad austriaca, residente en: St. Peter 224,  
Linz/Donau, Austria.

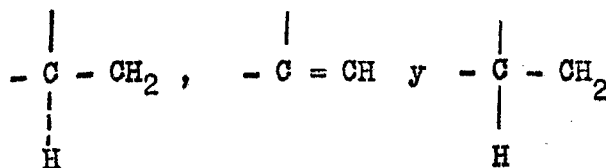
El objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de androstano de fórmula general I:





374061

en la que la agrupación X - Y se elige entre fórmulas



5.

y A significa un grupo elegido entre  $C=O$ ,  $C \begin{array}{l} \swarrow OR \\ \searrow OR \end{array}$ ,  $C \begin{array}{l} \swarrow H \\ \searrow OH \end{array}$

y  $C \begin{array}{l} \swarrow H \\ \searrow OH \end{array}$ , en donde R se elige entre un resto alquilo inferior y un resto arilo, respectivamente, ambos R significan conjuntamente un grupo alquileo inferior, donde en el caso de que A signifique un grupo elegido entre  $C=O$  y

10.

$C \begin{array}{l} \swarrow OR \\ \searrow OR \end{array}$  y X - Y esté saturado entre los átomos de carbono

15.

4 y 5, puede ser un enlace doble. Estos nuevos compuestos son productos intermedios interesantes en la disociación de alcaloides, con sistemas de anillo indolizidínico, a los conocidos derivados de pregnano, farmacéuticamente valiosos, ya que en el anillo E poseen una estructura de alcohol amí-

20.

nico que hacen accesible a este anillo a los métodos de disociación conocidos en los heterociclos que contienen N.

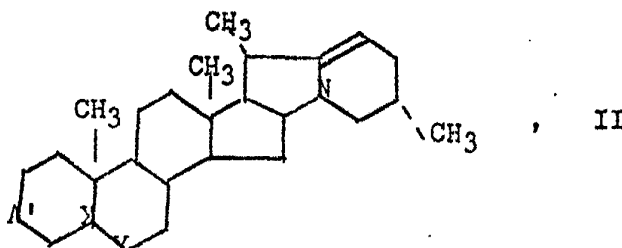
25.

En el curso de las tendencias de aprovechar los alcaloides esteroideos de origen natural, tales como la demisidina y la solanidina, mediante reacciones de disociación, para la obtención de derivados de pregnano, farmacéuticamente activos, se encontró, según un procedimiento más an-

37496.7



tiguo, no perteneciente al actual estado de la técnica, un camino para la obtención de compuestos  $\Delta$  22,23 -insaturados de fórmula II:



en la que X - Y tiene la definición anterior y A' se elige entre los grupos  $C = O$ ,  $C \begin{matrix} \text{OR} \\ \text{OR} \end{matrix}$ ,  $C \begin{matrix} \text{H} \\ \text{OR}' \end{matrix}$  y  $C \begin{matrix} \text{H} \\ \text{OR}' \end{matrix}$ , donde

10. R se elige entre un resto alquilo inferior y un resto ari-  
lo, respectivamente, ambos R conjuntamente representan un  
resto alquileo inferior y R' se elige entre hidrógeno y  
un resto acilo de un ácido carboxílico inferior, alifático,  
aralifático o aromático, en los cuales, debido a la posi-  
15. ción del doble enlace en la posición 22,23, se veía una po-  
sibilidad para abrir el anillo F en este lugar. Se ha podi-  
do descubrir ahora que esta abertura conduce, con buenos  
rendimientos, a los correspondientes ácidos secosolanidá-  
nicos, como producto de reacción unitario, si los compues-  
20. tos  $\Delta$  22,23-insaturados de fórmula II se someten a una  
oxidación con trióxido de cromo en presencia de un mol, có-  
mo mínimo, de una base heterocíclica terciaria. Los ácidos  
secosolanidánicos, que poseen la estructura de un ácido

374961

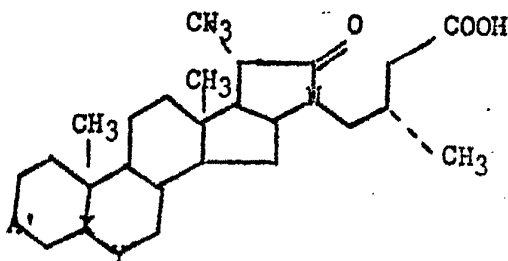


- lactamcarboxílico demuestran ser, sin embargo, extraordinariamente estables a los ulteriores esfuerzos para abrir también el anillo F y de esta manera continuar su disociación. Se ha descubierto además, que se pueden transformar con rendimientos sorprendentemente buenos en los aminoalcoholes de fórmula I, que si son susceptibles de una disociación bajo abertura del anillo E, si a continuación de la oxidación se realiza una reducción de los ácidos secosolanidánicos con hidruros de metales alcalinos o alcalino-térreos o con hidruros complejos de estos metales y bajo determinadas condiciones. Es aquí digno de observación que ambas etapas de reacción, a pesar de la complicada estructura de los productos de partida, se desarrollen tan unitariamente, con lo que se encuentra así una vía aprovechable para fines preparativos para la obtención de los compuestos de fórmula I y que también es accesible en escala técnica.
- 5.
- 10.
- 15.

- El procedimiento, según la presente invención, se caracteriza, por lo tanto, porque los nuevos aminoesteroides  $\Delta$  22,23-insaturados de fórmula II se oxidan con trióxido de cromo en presencia de 1 mol como mínimo de una base heterocíclica terciaria por 1 mol de trióxido de cromo y los derivados androstánicos formados se aislan, después de retirar los agentes de oxidación en exceso, por reducción de estos últimos, después de lo cual los ácidos 22,23 secosolanidánicos formados de fórmula general III:
- 20.
- 25:

374961

2701



III

5. en la que A', X e Y tienen la definición como en la fórmula II, en los cuales en el caso de que A' tenga el significado C = O este grupo se protegió por reacción con compuestos elegidos entre mono- y dialcoholes alifáticos y, en caso dado, se esterificó simultáneamente el grupo carboxilo,
10. se reducen con hidruros elegidos entre hidruros de metales alcalinos, hidruros de metales alcalino-térreos e hidruros complejos de estos metales, en presencia de un disolvente inerte y a continuación los grupos de fórmula  $C \begin{matrix} \diagup OR \\ \diagdown OR \end{matrix}$  en
15. caso dado existentes, si se desea, se transforman mediante tratamiento con ácidos en el grupo C = O.

La cetalización se logra, por ejemplo, por reacción con compuestos elegidos entre mono- y dialcoholes alifáticos y fenoles, en un disolvente orgánico, tal como benceno, en presencia de trazas de ácido perclórico. Simultáneamente, se presenta aquí una esterificación del grupo carboxílico cuando la reacción se cataliza más fuertemente.

20.

13-4-072 - 6 -

374061



Esto, sin embargo, no perturba el ulterior desarrollo de la reacción. En la cetalización de los derivados 3-ona con doble enlace en la posición 4-5 se transpone éste a la posición 5-6. En la disociación del grupo cetal se traslada el

5. doble enlace de nuevo a la posición 4-5. En la oxidación puede servir la misma base terciaria heterocíclica como medio de reacción, pero también se puede emplear un disolvente orgánico inerte como medio de reacción, siempre que esté disponible en el sistema de reacción la cantidad de base

10. terciaria necesaria para la formación del complejo. Como bases heterocíclicas terciarias son de mencionar, en primer lugar, la piridina y las piridinas alquiladas, así como las mezclas técnicas de bases de piridina y quinolina. Como disolventes orgánicos inertes, que por lo tanto, deberán ser

15. estables al trióxido de cromo, entran en consideración, por ejemplo, el ter-butanol o el dioxano.

En lugar de enamina pura de fórmula II, se puede emplear también para el procedimiento, según la presente invención, su mezcla con otros compuestos 16-hidroxi 22,23-saturados, por lo demás de igual estructura, sin que por ello se vea afectada la pureza de los productos finales. Siempre que A' signifique en la molécula un grupo elegido entre un

20. grupo oxo, un grupo cetal y también un grupo éster, éste no variará por la oxidación. Si en la posición 5-6 se encuentra un doble enlace, los grupos hidróxi también se mantienen

25.

374961<sup>7</sup> -



- invariables por la oxidación, por ejemplo, en el compuesto de fórmula II derivado de la solanidina, no variando igualmente el doble enlace en la posición 4-5, contrario al de la posición 22,23, por la oxidación según la presente invención. En la enamina de fórmula II, derivada de la demisidina, es posible por el contrario, transformar simultáneamente, con la disociación oxidativa del anillo F, el grupo hidroxilo en la posición 3 en el grupo oxo, lo que significa el ahorro de una etapa en la obtención de compuestos 3-oxo partiendo de la demisidina. Si por el contrario se quiere mantener invariado el grupo hidroxilo en la posición 3, entonces se recomienda proteger éste mediante transformación en el grupo aciloxi y posteriormente volverle a liberar por saponificación, por ejemplo, con lejía sódica.
5. La oxidación se puede realizar, tanto a temperatura ambiente, como también a temperaturas más inferiores o superiores a la temperatura ambiente. Por razones económicas se dará preferencia a la temperatura ambiente antes que a los trabajos realizados a otras temperaturas.
10. Para la eliminación reductiva del agente de oxidación en exceso, una vez terminada la oxidación, se ha acreditado especialmente el empleo del ácido sulfuroso, que se forma de sus sales, por ejemplo, el bisulfito sódico o amónico, en presencia de ácido, ya que aquí, no son de temer impurificaciones de los productos de reacción.
15. Para la eliminación reductiva del agente de oxidación en exceso, una vez terminada la oxidación, se ha acreditado especialmente el empleo del ácido sulfuroso, que se forma de sus sales, por ejemplo, el bisulfito sódico o amónico, en presencia de ácido, ya que aquí, no son de temer impurificaciones de los productos de reacción.
20. Para la eliminación reductiva del agente de oxidación en exceso, una vez terminada la oxidación, se ha acreditado especialmente el empleo del ácido sulfuroso, que se forma de sus sales, por ejemplo, el bisulfito sódico o amónico, en presencia de ácido, ya que aquí, no son de temer impurificaciones de los productos de reacción.
25. Para la eliminación reductiva del agente de oxidación en exceso, una vez terminada la oxidación, se ha acreditado especialmente el empleo del ácido sulfuroso, que se forma de sus sales, por ejemplo, el bisulfito sódico o amónico, en presencia de ácido, ya que aquí, no son de temer impurificaciones de los productos de reacción.

27 Dic. 1939



374961

- Después de eliminar el agente de oxidación en exceso en solución ácida, los compuestos de fórmula I cristalizan en la solución de reacción y se pueden aislar por aspiración en forma cristalizada. Este cristalizado es tan puro que se puede emplear directamente para la siguiente etapa de reacción. La reducción, según la presente invención, se puede realizar, tanto a temperatura ambiente, como a temperatura más elevada, como máximo, sin embargo, a la temperatura de ebullición del disolvente que sirve como agente de reacción, actuando la temperatura como acelerador de la reacción. Si para la reducción se emplea un compuesto de fórmula III que lleva en la posición 3 un grupo OH acilado, entonces se disocia durante la reducción el grupo acilo y el grupo hidroxilo se libera. Como agentes de reducción son de destacar, además de los hidruros sencillos, tales como el hidruro de sodio, de litio y de calcio, los hidruros complejos de los metales alcalinos y alcalino-térreos con aluminio, especialmente el hidruro de litio-aluminio y el hidruro de sodio-aluminio.
5. ro que se puede emplear directamente para la siguiente etapa de reacción. La reducción, según la presente invención, se puede realizar, tanto a temperatura ambiente, como a temperatura más elevada, como máximo, sin embargo, a la temperatura de ebullición del disolvente que sirve como agente de reacción, actuando la temperatura como acelerador de la reacción. Si para la reducción se emplea un compuesto de fórmula III que lleva en la posición 3 un grupo OH acilado, entonces se disocia durante la reducción el grupo acilo y el grupo hidroxilo se libera. Como agentes de reducción son de destacar, además de los hidruros sencillos, tales como el hidruro de sodio, de litio y de calcio, los hidruros complejos de los metales alcalinos y alcalino-térreos con aluminio, especialmente el hidruro de litio-aluminio y el hidruro de sodio-aluminio.
10. de reacción, actuando la temperatura como acelerador de la reacción. Si para la reducción se emplea un compuesto de fórmula III que lleva en la posición 3 un grupo OH acilado, entonces se disocia durante la reducción el grupo acilo y el grupo hidroxilo se libera. Como agentes de reducción son de destacar, además de los hidruros sencillos, tales como el hidruro de sodio, de litio y de calcio, los hidruros complejos de los metales alcalinos y alcalino-térreos con aluminio, especialmente el hidruro de litio-aluminio y el hidruro de sodio-aluminio.
15. Como agentes de reducción son de destacar, además de los hidruros sencillos, tales como el hidruro de sodio, de litio y de calcio, los hidruros complejos de los metales alcalinos y alcalino-térreos con aluminio, especialmente el hidruro de litio-aluminio y el hidruro de sodio-aluminio.
20. Para la realización de la reacción, se recomienda agregar lentamente una solución del compuesto III a reducir, en un disolvente inerte con relación al agente de reducción, a una solución preparada del agente de reducción en el mismo disolvente. Si al principio la reacción se desarrolla en forma turbulenta, entonces se deberá evacuar el calor de reac-
25. ma turbulenta, entonces se deberá evacuar el calor de reac-

374961

- 9 -

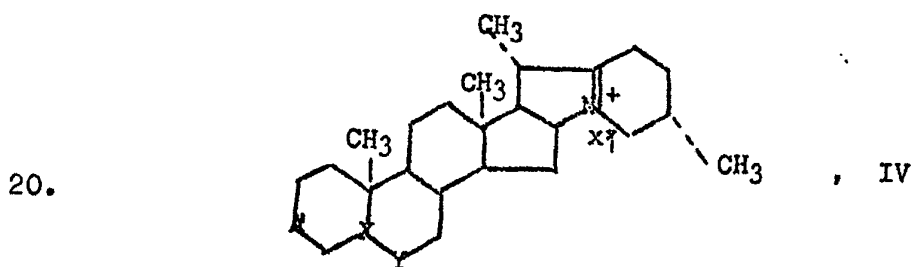


ción en exceso mediante refrigeración.

Como disolventes adecuados se pueden mencionar, por ejemplo, el dietiléter, el dioxano, el tetrahidrofurano y el benceno.

5. La elaboración de la mezcla de reacción se puede realizar en la forma usual. Por regla general se destruirá primeramente el agente de reducción en exceso mediante adición de agua. Después de la separación de los precipitados que eventualmente se presentan, se puede obtener el alcohol de fórmula I simplemente por evaporación del disolvente hasta sequedad. Los productos son aquí tan puros que, en muchos casos, no es necesaria una recristalización para la ulterior elaboración preparativa.
- 10.

15. Las enaminas de fórmula II empleadas como producto de partida se obtienen si la sal  $\Delta^{22}$ ,N-imónica de fórmula III:



25. en la que  $X^-$  significa un anión de un ácido inorgánico u orgánico y A' y X - Y tienen el significado definido en la



- fórmula II, se trata, en presencia de una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible con agua, con agentes de efecto alcalino. La sal  $\Delta$ 22,N-imónica se puede obtener si los esteroides 22,N-saturados correspondientes, tales como, por ejemplo, la demisidina y la solanidina, se deshidrogenan por tratamiento con sales del mercurio y de la mezcla de isómeros resultante se separa la sal  $\Delta$ 22,N-imónica, de más difícil solubilidad, por cristalización fraccionada en metanol de la sal  $\Delta$ 16,N-imónica, de más fácil solubilidad.
- 5.
10. También se ha descubierto que para la alcalinización de la sal  $\Delta$ 22,N-imónica, para su transformación en la enamina de fórmula II, son adecuadas igualmente aquellas bases heterocíclicas terciarias, sin adición de agua, que también se emplean para la oxidación. Al emplear estas bases para la obtención de las enaminas no es necesario, como también se ha descubierto, aislar estas últimas de la solución en estas bases, sino que más bien se puede emplear directamente la solución que aquí se obtiene, o bien la enamina se puede formar in situ mediante adición de una base terciaria heterocíclica en exceso, siempre que esta base esté en tal exceso en la base que aún sea posible la formación del complejo con el trióxido de cromo. Este exceso se dará cuando la base terciaria se agregue en una cantidad de manera que corresponda como mínimo a la suma de 1 mol de base por mol de trióxido de cromo y 1 mol por mol de sal imónica.
- 15.
- 20.
- 25.

374961

- 11 -

27 01



5. Finalmente, también es posible emplear, en lugar de la sal imónica pura de fórmula IV, su mezcla con su  $\Delta$ 16-isómero. Desde luego, el  $\Delta$ 16-isómero también se oxida, pero a unos productos que no contienen ninguna función ácido, de manera que una separación a base de este hecho, por ejemplo, mediante tratamiento con álcalis y separación de los productos no ácidos con ayuda de disolventes orgánicos, es fácilmente posible. El producto de fórmula I, así obtenido corresponde en pureza como si se hubiese partido de los compuestos puros de fórmula II o IV. Al calcular el agente de oxidación se debe, sin embargo, tener en consideración la presencia del  $\Delta$ 16-isómero. Un exceso en agente de oxidación, sin embargo, no perturba la reacción.

10. El buen logro del procedimiento de la presente invención, con el que se obtienen productos finales puros en buenos rendimientos, es muy sorprendente, ya que en los compuestos de una estructura tan complicada no era de esperar un desarrollo llano de la reacción, hecho que tampoco se podría desprender de la literatura. En el trabajo de K.Schreiber y C.Horstmann, Chem. Ber. 99, (1966), página 3183 y siguientes, en el que se informa sobre la deshidrogenación de la demisidina con sales de mercurio a una mezcla de la correspondiente sal  $\Delta$ 22,N-imónica del tipo de fórmula IV, además del  $\Delta$ 16-N-isómero, se encontró en el desarrollo de 15. una demostración de constitución para la presencia de la sal 20. 25.



- imónica con el doble enlace en la posición  $\Delta 22, N$ , que en la reacción de la mezcla de esta sal imónica con la sal  $\Delta 16, N$ -imónica con  $H_2O_2$  en medio alcalino, además de la  $16\alpha$ -hidroperoxi- $5\alpha$ - $22\alpha$ H- $25\beta$ H-solanidanol-( $3\beta$ ) en el
5. cromatograma de capa delgada se podía demostrar el ácido (25S)- $3\beta$ -hidroxi-22-oxo-22,23-seco- $5\alpha$ -solanidánico-(23), además de impurezas. La formación de este ácido dió origen a la suposición de una  $\Delta 22, 23$ -enammina como producto intermedio, que entonces se disociaba en el anillo F. Estos resultados no daban, sin embargo, lugar a la suposición de que sería posible obtener tales ácidos en vía fácilmente accesible como único producto de reacción en buenos rendimientos, máxime cuando en la patente US 2 911 402 se informa que en la oxidación de las sales  $\Delta 22, N$ -imónicas de la estructura
10. de fórmula IV por oxidación con ácido crómico, el sistema del anillo indolicidínico se destruye totalmente. Asimismo, no se evidenciaba y ni siquiera se señalaba en la literatura la posibilidad de una ulterior elaboración de los ácidos secosolanidánicos.
- 15.
20. El procedimiento de la presente invención se explica con más detalle a base de los siguientes ejemplos, sin por ello limitar el procedimiento a los mismos.
- EJEMPLO 1 -
25. En la solución que se forma mezclando 2,4 g de trióxido de cromo y 36 cc de piridina, o bien la suspensión

374961<sup>13</sup> -



270

- del complejo de  $\text{CrO}_3$ -piridina formado, se introducen en pequeñas porciones, bajo agitación, 1,2 g de  $3\beta$ -acetoxi- $5\alpha$ -solanid-22,23-eno. Inmediatamente después de agregar las primeras porciones de base se inicia la oxidación, lo que se aprecia por un oscurecimiento de la mezcla de reacción. Terminada la adición de la base se sigue agitando aún durante 5 horas a temperatura ambiente y después se deja reposar durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con 4,1 g de bisulfito sódico y mediante lenta adición de ácido clorhídrico 2-N se acidifica bajo refrigeración. Aquí se reduce el trióxido de cromo en exceso y se precipita la  $3\beta$ -acetoxi- $5\alpha$ -androstan- $\Delta^{16\beta}$ ,  $17\beta$ - $\Delta^7$ - $1'$ - $\Delta^2$ (S)-metil- $3''$ -carboxi- $\Delta^7$ -propil- $4'$ (R)-metil-pirrolidona- $5'$  formada en la oxidación. Mediante calentamiento a  $50^\circ\text{C}$  se vuelve el precipitado finamente cristalino. El cristalizado se aspira, <sup>con agua</sup> se lava/hasta estar libre de ácido y se seca. Se obtiene el ácido deseado como producto finamente cristalino en un rendimiento del 75 % de la teoría.
- P. f. =  $208 - 211^\circ\text{C}$   $[\alpha]_D^{20} = -18,2^\circ$  (metanol).
- 950 mg de  $3\beta$ -acetoxi- $5\alpha$ -androstan- $\Delta^{16\beta}$ ,  $17\beta$ - $\Delta^7$ - $1'$ - $\Delta^2$ (S)-metil- $3''$ -carboxi- $\Delta^7$ -propil- $4'$ (R)-metil-pirrolidona- $5'$  se disuelven en 15 cc de metanol, se mezcla con 5 cc de lejía sódica 1-N y para su saponificación se calienta durante 30 minutos bajo reflujo. Después de la saponificación se filtra la solución y el filtrado se mezcla con 6 cc de ácido

374961

27



clorhídrico 1-N y 4 cc de agua. Ya poco tiempo después cristaliza la 3β-hidroxi-5α-androstan-16β,17β-b7-1'-2"(S)-metil-3"-carboxi7-propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5' en agujas finas, incoloras. Terminada la cristalización se aspira, se lava con agua hasta estar libre de ácido y se seca. El rendimiento asciende a un 98 % de la teoría.

5.

P. f. = 241 - 247°C  $[\alpha]_D^{25} = -11,4^{\circ}$  (metanol)

15 g de la 3β-hidroxi-5α-androstan-16β,17β-b7-1'-2"(S)-metil-3"-carboxi7-propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5'

10.

así obtenida se disuelven en 750 cc de tetrahidrofurano absoluto y, bajo agitación, se vierte en el plazo de 15 minutos en una solución de 30 g de hidruro de litio-aluminio en 750 cc de tetrahidrofurano absoluto a la temperatura de ebullición del disolvente. Se deja continuar la reacción durante

15.

3 horas a la temperatura de ebullición, a continuación se enfría la mezcla a temperatura ambiente y el hidruro de litio-aluminio sin reaccionar se descompone mediante adición de agua. El precipitado de hidróxido, que aquí se obtiene, se separa por filtración y el filtrado se deseca en vacío. El

20.

residuo representa un cristalizado incoloro de la 3β-hidroxi-5α-androstan-16β,17β-b7-1'-2"(S)-metil-4"-hidroxi7-butyl-4'(R)-metil-pirrolidina. El rendimiento asciende a un 96 % de la teoría.

P.f. = 159 - 161°C  $[\alpha]_D^{22} = -8,7^{\circ}$  (cloroformo)

374961

- 15 -

EJEMPLO 2 -

- En la solución o bien suspensión, que se forma por reacción de 2,4 g de trióxido de cromo con 36 cc de piridina absoluta, se introducen en pequeñas porciones, bajo agitación, 1,45 g de perclorato de 3 $\beta$ -acetoxi-5 $\alpha$ -solanid-22,N-eno. Inmediatamente después de agregar las primeras porciones de perclorato se inicia la oxidación, lo que se aprecia en un oscurecimiento de la mezcla de reacción. Terminada la adición del perclorato se sigue agitando aún durante 5 horas a temperatura ambiente y después se deja reposar durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con 4,1 g de bisulfito sódico y se acidifica mediante lenta adición de ácido clorhídrico 2-N bajo refrigeración. Se reduce así el trióxido de cromo en exceso y se precipita la 3 $\beta$ -acetoxi-5 $\alpha$ -androstan- $\Delta$ 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -b $\gamma$ -1'- $\Delta$ 2'' (S)-metil-3 $\frac{1}{2}$ -carboxi $\gamma$ -propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5' formada por la oxidación. Mediante calentamiento a 50 $^{\circ}$  el precipitado se vuelve finamente cristalino. El cristalizado se aspira, se lava con agua hasta estar libre de ácido y se seca. Se obtiene un producto finamente cristalino en un rendimiento del 69 : de la teoría.
- P. f. = 208 - 211 $^{\circ}$ C       $[\alpha]_D^{20} = -18,2^{\circ}$  (metanol)
- Si la 3 $\beta$ -acetoxi-5 $\alpha$ -androstan- $\Delta$ 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -b $\gamma$ -1'- $\Delta$ 2''(S)-metil-3''-carboxi $\gamma$ -propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5' así obtenida se reduce, como se ha descrito en el ejemplo 1



para el compuesto 3 $\beta$ -hidroxi, se obtiene asimismo la 3 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androstan-[16 $\beta$ ,17 $\beta$ -b]-1'-[2''(S)-metil-4''-hidroxi]-7-butil-4'(R)-metil-pirrolidona de p.f. = 159 - 161 $^{\circ}$ C.

EJEMPLO 3 -

5. 950 mg de acetato-perclorato de solanid-5,22,N-dien-3 $\beta$ -ol se oxidan con trióxido de cromo en piridina, en forma análoga al ejemplo 2. El complejo trióxido de cromo-piridina se prepara aquí mediante adición cuidadosa de 1,6 g de trióxido de cromo a 24 cc de piridina absoluta. Al
10. agregar el perclorato se disuelve lentamente el complejo. Después de 3 horas de reacción a temperatura ambiente se le agregan a la mezcla 2,5 g de bisulfito de sodio y se acidifica con un ácido mineral diluido. Se separa un fino precipitado que muy pronto se vuelve cristalino. El precipitado
15. se aspira, se lava con agua hasta estar libre de ácido, se seca y se obtiene la 3 $\beta$ -acetoxi-androst-5-en-[16 $\beta$ ,17 $\beta$ -b]-1'-[2''(S)-metil-3''-carboxi]-7-propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5'.
- P. f. = 197 - 211 $^{\circ}$ C       $[\alpha]_D^{25} = -55,8^{\circ}$  (metanol)
20. 500 mg de 3 $\beta$ -acetoxi-androst-5-en-[16 $\beta$ ,17 $\beta$ -b]-1'-[2''(S)-metil-3''-carboxi]-7-propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5' se disuelven en 7,5 cc de metanol, se mezcla con 2,5 cc de lejía sódica 1-N y para saponificar se calienta durante 45 minutos bajo reflujo. A continuación se filtra y al
25. filtrado se le agrega una mezcla de 3 cc de ácido clorhídrico

374061

- 17 -

27 DIC. 1951



- 1-N y 2 cc de agua, con lo que cristaliza la  $3\beta$ -hidroxi-androst-5-en- $[\overline{16\beta}, 17\beta - b\overline{7} - 1' - \overline{2}''(S) - \text{metil} - 3'' - \text{carboxi} \overline{7} - \text{propil} - 4'(R) - \text{metil} - \text{pirrolidona} - 5'$  en forma de escamas incoloras. Después de terminada la cristalización se aspira, se lava hasta estar libre de ácido y se seca. El rendimiento asciende a un 86 % de la teoría.
5. P. f. = 205 - 213°C  $[\alpha]_D^{25} = -51,2^\circ$  (metanol)  
20 g de la  $3\beta$ -hidroxi-androst-5-en- $[\overline{16\beta}, 17\beta - b\overline{7} - 1' - \overline{2}''(S) - \text{metil} - 3'' - \text{carboxi} \overline{7} - \text{propil} - 4'(R) - \text{metil} - \text{pirrolidona} - 5'$  así obtenida se disuelven en 1 litro de tetrahidrofurano absoluto y, bajo agitación, se introduce en el plazo de 25 minutos, gota a gota, en una solución hirviendo de 20 g de hidruro de litio-aluminio en 500 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se calienta durante 4 horas bajo reflujo, se separan entonces por destilación unos 700 cc de tetrahidrofurano, el residuo se enfría a temperatura ambiente y el hidruro de litio-aluminio en exceso contenido en la mezcla se descompone mediante adición de agua. El precipitado de los hidróxidos obtenidos se aspira y el filtrado se deseca en vacío. El resto de evaporación representa la  $3\beta$ -hidroxi-androst-5-en- $[\overline{16\beta}, 17\beta - b\overline{7} - 1' - \overline{2}''(S) - \text{metil} - 4'' - \text{hidroxi} \overline{7} - \text{butil} - 4'(R) - \text{metil} - \text{pirrolidina}$ . Se obtiene en un rendimiento casi cuantitativo como producto amorfo, incoloro, que se puede recrystalizar en metanol o mezclas de metanol/H<sub>2</sub>O.
10. P. f. = 138 - 141°C.  $[\alpha]_D^{25} = -39,9^\circ$  (metanol)
- 15.
- 20.
- 25.

374961

- 18 -



Los mismos resultados se obtienen si la  $3\beta$ -aceto-xi-androst-5-en- $\Delta^{16\beta}$ ,  $17\beta$ -b-1'- $\Delta^2$ (S)-metil-3"-carboxi-propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5' se somete directamente a la reacción.

EJEMPLO 4 -

5.

En la suspensión de un complejo formado de 2,3 g de trióxido de cromo y 36 cc de piridina absoluta se introducen en porciones, bajo agitación, 1,15 g de solanid-5,22, 23-dien- $3\beta$ -ol. Después de la adición de las primeras porciones se inicia la oxidación, lo que se aprecia por un oscurecimiento de la mezcla de reacción. La temperatura se

10.

mantiene durante la reacción a un máximo de  $25^{\circ}\text{C}$ . Terminada la adición de la base se sigue agitando aún durante 5 horas. Se mezcla entonces la mezcla de reacción con 4,1 g de bisulfito sódico y se acidifica bajo refrigeración con 310 cc de ácido clorhídrico 2-N. Se reduce así el trióxido de cromo en exceso y se precipita la  $3\beta$ -hidroxi-androst-5-en- $\Delta^{16\beta}$ ,  $17\beta$ -b-1'- $\Delta^2$ (S)-metil-3"-carboxi-propil-4'-(R)-metil-pirrolidona-5' formada durante la oxidación. Se aspira, se la

15.

va hasta estar libre de ácido, se seca y se obtiene un producto cristalizado en un rendimiento del 67 % de la teoría.

20.

P. f. =  $205 - 213^{\circ}\text{C}$   $[\alpha]_D^{25} = -51,2^{\circ}$  (metanol)

Una solución de 3,5 g de  $3\beta$ -hidroxi-androst-5-en- $\Delta^{16\beta}$ ,  $17\beta$ -b-1'- $\Delta^2$ (S)-metil-3"-carboxi-propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5' en 185 cc de tetrahidrofurano absoluto se in-

25.

374961 - 19 -



5. introduce en el plazo de 10 minutos en una solución hirviendo de 3,5 g de hidruro de litio-aluminio en 90 cc de tetra hidrofurano absoluto. Se deja seguir reaccionando durante 5 horas bajo ebullición, la mezcla se enfría y el hidruro de litio-aluminio sin consumir se descompone con agua. El precipitado de hidróxido se aspira y la solución clara se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo de 3 $\beta$ -hidroxi-androst-5-en- $\Delta^{16\beta,17\beta}$ - $\Delta^1$ - $\Delta^2$ (S)-metil-4"-hidroxi- $\Delta^7$ -butil-4'(R)-metil-pirrolidina se precipita como cristalizado blanco. El rendimiento es casi cuantitativo.

10.

P. f. = 138 - 141°C

$$\frac{[\alpha]_D^{25}}{D} = -39,8^{\circ} \text{ (metanol)}$$

EJEMPLO 5 -

15. En una solución del complejo de trióxido de cromo-piridina de 2,3 g de trióxido de cromo y 34,5 cc de piridina, se introducen 1,57 g de una mezcla de perclorato de 3 $\beta$ -acetoxi-5 $\alpha$ -solanid-22,N-eno y perclorato de 3 $\beta$ -acetoxi-5 $\alpha$ -solanid-16,N-eno, tal y como se obtiene por deshidrogenación de 3 $\beta$ -acetoxi-5 $\alpha$ -solanidano, bajo buena agitación. Se deja seguir reaccionando aún durante 5 horas bajo agitación y se deja durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se mezcla, para la reducción del agente de oxidación en exceso, con 4 g de bisulfito sódico y mediante adición de 240 cc de ácido clorhídrico 2-N se precipita la 3 $\beta$ -acetoxi-5 $\alpha$ -androstano- $\Delta^{16\beta,17\beta}$ - $\Delta^1$ - $\Delta^2$ (S)-metil-3"-carboxi- $\Delta^7$ -propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5'. El precipitado cristalino se
- 20.
- 25.

374961



aspira y se lava con agua hasta estar libre de ácido y de sal y se seca a temperatura ambiente. El rendimiento asciende a 1,2 g, lo que corresponde a un 85 % de la teoría.

Mediante recristalización en metanol/agua = 1:1 se obtiene un cristalizado incoloro.

5.

P. f. = 208 - 211°C  $[\alpha]_D^{20} = -18^{\circ}$  (metanol)

La reducción a la 3β-hidroxi-5α-androstan-16β, 17β-b7-1'-2"(S)-metil-4"-hidroxil-butyl-4'(R)-metil-pirrolidona se efectúa como se ha descrito en el ejemplo 1.

EJEMPLO 6 -

10.

En una solución o bien suspensión del complejo formado de 6,0 g de trióxido de cromo y 90 cc de piridina, se introducen en porciones, bajo agitación, 2,9 g de una mezcla de 3β-acetoxi-solanid-5,22,23-dieno y 3β-acetoxi-solanid-5-en-16-ol, tal y como se obtiene según un procedimiento hasta ahora no descrito de una mezcla de isómeros de sales Δ16,N- y Δ22,N-imónica de la solanidina por simple alcalinización. Se deja continuar la reacción aún du

15.

rante 5 horas bajo agitación, se mezcla con 10 g de bisulfito sódico y se acidifica bajo enfriamiento con 750 cc de HCl 2-N. Se obtiene una solución de sal de cromo teñida de azul de la que se precipita en forma basta y cristalina la 3β-acetoxi-androst-5-en-16β, 17β-b7-1'-2"(S)-metil-3"-carboxil-propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5'. El precipitado se aspira, se lava hasta estar libre de ácido y se seca.

20.

Se aspira, se lava hasta estar libre de ácido y se seca.

25.

374961



El producto es idéntico a ... se obtiene según el ejemplo 3. Se reduce como se ha descrito en el ejemplo 3.

EJEMPLO 7 -

5. A una suspensión del complejo de trióxido de cromo-piridina, formado de 2,4 g de trióxido de cromo y 36 cc de piridina absoluta, se le agregan, bajo agitación, 1,2 g de 5 $\alpha$ -solanid-22,23-en-3 $\beta$ -ol en porciones. La oxidación, que se inicia rápidamente, se termina a temperatura ambiente. Después de un tiempo de reacción de 5 horas se introducen para la reducción del agente de oxidación en exceso 4,1

10. g de bisulfito sódico en la mezcla de reacción. A continuación se acidifica con ácido clorhídrico 2-N. De la solución de la sal crómica se precipita la 5 $\alpha$ -androstan-3-on- $\Delta^{16\beta}$ , 17 $\beta$ -b $\gamma$ -1'- $\Delta^2$ "(S)-metil-3"-carboxi $\gamma$ -propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5' como precipitado finamente cristalino. El precipitado se lava, después de aspirar, con agua, hasta estar libre de ácido y se seca. El rendimiento asciende a un 71 % de la teoría.

15. P. f. 267 - 274<sup>o</sup>C  $[\alpha]_D^{25} = +7,1^{\circ}$  (metanol)

20. 1 g de la 5 $\alpha$ -androstan-3-on- $\Delta^{16\beta}$ , 17 $\beta$ -b $\gamma$ -1'- $\Delta^2$ "(S)-metil-3"-carboxi $\gamma$ -propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5', así obtenida, se disuelven en 100 cc de benceno absoluto, se mezcla con 2 cc de etilenglicol y con 100 gotas de ácido perclórico al 60 % y se calienta bajo reflujo. Tan pronto

25. como el rendimiento sea cuantitativo se agita la solución



374961

27 DIC. 1969

5. bencénica, después de enfriar, dos veces con lejía sódica 1-N, la fase bencénica se lava con agua y se seca con NaCl. Después de separar el disolvente en vacío queda el semiéster etilenglicólico de la 3,3-etilendioxi-5 $\alpha$ -16 androstan- $\Delta$ 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -b $\Delta$ -1'- $\Delta$ 2"(S)-metil-3"-carboxi $\Delta$ -propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5' como residuo oleaginoso, que cristaliza lentamente.

$\Delta$ 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -b $\Delta$ -1'- $\Delta$ 2"(S)-metil-3"-carboxi $\Delta$ -propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5'  $n_D^{24} = 1,35$  (metanol); el espectro infrarrojo muestra una banda éster en 1725 cm $^{-1}$ .

10. 1,0 g del semiéster etilenglicólico de la 3,3-etilendioxi- $\alpha$ -androstan- $\Delta$ 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -b $\Delta$ -1'- $\Delta$ 2"(S)-metil-3"-carboxi $\Delta$ -propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5' se disuelven en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto y, bajo agitación, se vierte lentamente en una solución de 1,3 g de hidruro de litio-aluminio en 70 cc de tetrahidrofurano absoluto. La mezcla de reacción se calienta aún durante 5 horas bajo-reflujo, se enfría a temperatura ambiente y agregando cuidadosamente agua se descompone el agente de reducción en exceso. Se aspira del precipitado obtenido, se lava con tetrahidrofurano y el tetrahidrofurano se separa por destilación en vacío.

15. La 3,3-etilen-dioxi-5 $\alpha$ -androstan- $\Delta$ 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -b $\Delta$ -1'- $\Delta$ 2"(S)-metil-4"-hidroxi $\Delta$ -butil-4'(R)-metil-pirrolidina representa un aceite incoloro. El rendimiento asciende a 0,8 g. Después de recristalizar en éter se obtienen plaquitas incoloras.

20. 25.

374961



P. f. = 156 - 159°C

$$[\alpha]_D^{24} = +5,52 \text{ (dioxano)}$$

Infrarrojo: bandas OH: 3470 cm<sup>-1</sup>

5. El cetal así obtenido se disuelve en 60 cc de ácido acético al 10 %, se mezcla con 16 cc de ácido clorhídrico 4-N y se saponifica durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se alcaliniza con solución de amoníaco y la base precipitada se extrae con éter. La solución etérica se seca y el disolvente se separa por destilación. Se obtiene como residuo la 5 $\alpha$ -androstan-3-on- $\Delta$ 16 $\beta$ , 17 $\beta$ -b $\gamma$ -1'- $\Delta$ 2''(S)-metil-4''-hidroxil- $\gamma$ -butil-4'(R)-metil-pirrolidina como aceite incoloro, cromatográficamente pura.

10.

IR: bandas OH: 3430 cm<sup>-1</sup>. Bandas C = O: 1705 cm<sup>-1</sup>.

$$[\alpha]_D^{24} = +1,38 \text{ (metanol)}$$

EJEMPLO 8 -

25.

500 mg de perclorato de 5 $\alpha$ -solanid-22,N-en-3-ona se introducen bajo agitación en una suspensión de un complejo de trióxido de cromo-piridina de 800 mg de trióxido de cromo y 12 cc de piridina. Se continúa la reacción durante 6 horas, se deja durante la noche a temperatura ambiente y entonces se reduce el agente de oxidación en exceso mediante adición de 1,65 g de bisulfito sódico y se precipita la 5 $\alpha$ -androstan-3-on- $\Delta$ 16 $\beta$ , 17 $\beta$ -b $\gamma$ -1'- $\Delta$ 2''(S)-metil-3''-carboxil- $\gamma$ -propil-4'(R)-metilpirrolidona-5' mediante adición lenta de 170 cc de ácido clorhídrico 2-N. El precipitado finamente cristalino se aspira y se lava con agua hasta estar

20.

25.

- 24 -  
374961

27 DIC. 1959



libre de sal crómica y de ácido y se seca.

P. f. = 267 - 274°C  $[\alpha]_D^{24} = +5,5^{\circ}$  (metanol-dioxano = 1 : 1)

La ulterior elaboración a la 5 $\alpha$ -androstan-3-on- $\Delta^{16\beta}, 17\beta$ -b $\gamma$ -1'- $\Delta^2$ "(S)-metil-4"-hidroxil- $\gamma$ -butil-4'(R)-metil-pirrolidona se efectúa como se ha descrito en el ejemplo 7.

5.

EJEMPLO 9 -

Se prepara una suspensión de un complejo de trióxido de cromo-piridina de 2,24 g de CrO<sub>3</sub> y 33,6 cc de piridina y bajo agitación se introducen lentamente 1,4 g de perclorato de 5 $\beta$ -solanid-22,N-en-3-ona. La mezcla de reacción se agita aún durante 3,5 horas y después se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Mediante adición de 4,6 g de bisulfito sódico y 480 cc de ácido clorhídrico 2-N se reduce el agente de oxidación en exceso y se precipita la 5 $\beta$ -androstan-3-on- $\Delta^{16\beta}, 17\beta$ -b $\gamma$ -1'- $\Delta^2$ "(S)-metil-3"-carboxil- $\gamma$ -propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5' formada. Esta se aspira y con agua se lava hasta estar libre de ácido y de sal crómica y se seca.

10.

15.

P. f. = 226 - 235°C  $[\alpha]_D^{24} = +3,4^{\circ}$  (metanol)

20.

1,0 g de 5 $\beta$ -androstan-3-on- $\Delta^{16\beta}, 17\beta$ -b $\gamma$ -1'- $\Delta^2$ "(S)-metil-3"-carboxil- $\gamma$ -propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5' se disuelve en 100 cc de benceno y se mezcla con 2 cc de etilenglicol y 1 gota de ácido perclórico al 60 %. La mezcla se calienta bajo reflujo extrayéndose el agua de reacción a través de un separador de agua. Tan pronto como se separe

25.



374961

más agua se enfría la solución bencénica, se lava con solución al 5% de bicarbonato sódico y después con agua y se se ca con NaCl. Después de separar el disolvente por destilación se obtiene la 3,3-etilendioxi-5 $\beta$ -androstan- $\Delta$ 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -b $\Delta$ -1'- $\Delta$ 2''(S)-metil-3''-carboxi $\Delta$ -propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5' como residuo incoloro, amorfo, unitario según el cromatograma de capa delgada.

5.

$$[\alpha]_D^{24} = +0,20^{\circ} \text{ (metanol)}$$

El espectro infrarrojo muestra las bandas anchas características para el grupo carboxilo libre entre 2300 y 3600 cm<sup>-1</sup>.

10.

350 mg de 3,3-etilendioxi-5 $\beta$ -androstan- $\Delta$ 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -b $\Delta$ -1'- $\Delta$ 2''(S)-metil-3''-carboxi $\Delta$ -propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5' se disuelven en 35 cc de tetrahidrofurano absoluto y en el plazo de 10 minutos se vierte a una solución de 450 mg de hidruro de litio-aluminio en 25 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se sigue agitando aún durante 5 horas bajo reflujo, el hidruro de litio-aluminio en exceso se descompone mediante adición de agua, se filtra del hidróxido de aluminio precipitado y el tetrahidrofurano se separa por destilación en vacío. Se obtienen 300 mg de 3,3-etilendioxi-5 $\beta$ -androstan- $\Delta$ 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -b $\Delta$ -1'- $\Delta$ 2''(S)-metil-4''-hidroxi $\Delta$ -butil-4'(R)-metil-pirrolidina como aceite que cristaliza lentamente.

15.

20.

Infrarrojo: Bandas OH: 3360 cm<sup>-1</sup>  $[\alpha]_D^{24} = +5,7^{\circ}$  (metanol)

25.

250 mg de 3,3-etilendioxi-5 $\beta$ -androstan- $\Delta$ 16 $\beta$ ,

374961



17 $\beta$ -b $\gamma$ -1'- $\gamma$ 2''(S)-metil-4''-hidroxi $\gamma$ -butil-4'(R)-metil-pirro-  
lidina se disuelven en 17,5 cc de ácido acético al 10%, se  
agregan 4,5 cc de ácido clorhídrico 4-N y se saponifica du-  
rante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se al-  
caliniza con solución acuosa concentrada de amoníaco y la  
base se extrae con éter. La solución etérica se seca con  
NaCl y el disolvente se separa por destilación. Se obtiene  
la 5 $\beta$ -androstan-3-on- $\gamma$ 16 $\beta$ , 17 $\beta$ -b $\gamma$ -1'- $\gamma$ 2''(S)-metil-4''-hi-  
droxi $\gamma$ -butil-4'(R)-metil-pirrolidina como producto amorfo  
unitario según el cromatograma de capa delgada.

Infrarrojo: Bandas OH 3400 cm<sup>-1</sup> .. Bandas C = O 1705 cm<sup>-1</sup>

$$[\alpha]_D^{24} = +2,3^{\circ} \text{ (metanol)}$$

EJEMPLO 10 -

En una solución de complejo de trióxido de cromo-  
piridina de 1,12 g de CrO<sub>3</sub> y 16,8 cc de piridina se intro-  
ducen, agitando bien, 0,7 g de perclorato de solanid-4,22,  
N-dien-3-ona. Se continúa la reacción bajo agitación duran-  
te 6 horas y se deja reposar durante la noche a temperatura  
ambiente. La mezcla de reacción se mezcla para reducir el  
agente de oxidación en exceso con 2,3 g de bisulfito sódico  
y con 240 cc de ácido clorhídrico 2-N se precipita la an-  
drost-4-en-3-on- $\gamma$ 16 $\beta$ , 17 $\beta$ -b $\gamma$ -1'- $\gamma$ 2''(S)-metil-3''-carboxi $\gamma$ -  
propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5', se aspira, se lava hasta  
estar libre de sal crómica y de ácido y se seca a temperatu-  
ra ambiente.



374961

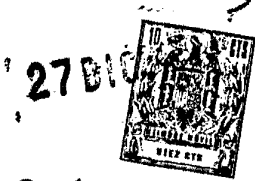
P. f. = 226 - 235°C  $[\alpha]_D^{24} = -44,5^{\circ}$  (metanol)

Después de catalizar con etilenglicol en benceno en presencia de una cantidad muy reducida de ácido perclórico se obtiene, bajo transposición del doble enlace, la

5. 3,3-etilendioxi-androst-5-en- $\Delta^{16\beta}$ ,  $17\beta$ -b-1'- $\Delta^{2''}$ (S)-metil-3"-carboxi- $\Delta$ -propil-4'(R)-metil-pirrolidona-5'.

$$[\alpha]_D^{24} = +17,1^{\circ} \text{ (metanol)}$$

- 1,2 g del cetal así obtenido se disuelven en 120 cc de tetrahidrofurano absoluto y a temperatura ambiente
10. se gotea a una solución de 1,6 g de hidruro de litio-aluminio en 84 cc de tetrahidrofurano absoluto. Terminada la adición se deja hervir para la ulterior reacción la mezcla durante algún tiempo bajo reflujo. Después se descompone el agente de reducción en exceso mediante adición de algo de
15. agua. Por filtración se separa el hidróxido de aluminio precipitado y entonces se separa el tetrahidrofurano por destilación. Como residuo se obtiene la 3,3-etilendioxi-androst-5-en- $\Delta^{16\beta}$ ,  $17\beta$ -b-1'- $\Delta^{2''}$ (S)-metil-4"-hidroxi- $\Delta$ -butil-4'(R)-metil-pirrolidona que es amorfa e incolora. En el espectro
20. infrarrojo posee en  $3400 \text{ cm}^{-1}$  las bandas OH, en  $1655 \text{ cm}^{-1}$  las bandas  $\overset{\curvearrowright}{\text{C}}=\text{C}$ . Este compuesto así obtenido se disuelve, sin ulterior limpieza, en 80 cc de ácido acético al 10%, se mezcla con 13,5 cc de ácido clorhídrico 4-N y se deja durante 1 hora a temperatura ambiente. Terminada la reacción se se-
25. para el precipitado separado por filtración, el filtrado



374961

ácido se alcaliniza mediante adición de solución concentra-  
da de amoníaco y se extrae con éter. Después de secar la fa-  
se etérica y separar por destilación el disolvente se obtie-  
ne la androst-4-en-3-on- $\Delta^{16\beta}$ ,  $17\beta$ - $\Delta^7$ -1'- $\Delta^2$ "(S)-metil-4"-

5. hidroxi $\Delta^7$ -butil-4(R)-metil-pirrolidona como aceite amarillen-  
to, que cristaliza lentamente.

$$[\alpha]_D = +23,82 \text{ (metanol)}$$

Espectro infrarrojo:  $1670 \text{ cm}^{-1}$  = bandas C=O

$1610 \text{ cm}^{-1}$  = bandas C=C corregidas

10.

$3430 \text{ cm}^{-1}$  = bandas OH

EJEMPLO 11 -

35,8 g de  $3\beta$ -acetoxi-androst-5-en- $\Delta^{16\beta}$ ,  $17\beta$ - $\Delta^7$ -  
-1'- $\Delta^2$ "(S)-metil-3"-carboxi $\Delta^7$ -propil-4'(R)-metil-pirrolido-  
na-5' obtenida según el ejemplo 3 se disuelven en 2,5 litros

15.

de benceno absoluto y bajo agitación se introducen en una  
solución hirviendo de 145 cc de  $\text{NaAlH}_2\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{OCH}_3$  (solu-  
ción bencénica al 70%) en 180 cc de benceno absoluto. Se de-  
ja continuar la reacción durante 1 hora a la temperatura de  
ebullición, entonces se enfría y el agente de reducción en

20.

exceso se descompone mediante adición de 700 g de lejía só-  
dica acuosa al 20%. La fase bencénica se separa, se lava  
hasta estar libre de álcali, se seca, se decolora con car-  
bón activo y se evapora en vacío hasta sequedad.

25.

Se obtiene la  $3\beta$ -hidroxi-androst-5-en- $\Delta^{16\beta}$ ,  $17\beta$ -  
- $\Delta^7$ - $\Delta^2$ "(S)-metil-4"-hidroxi $\Delta^7$ -butil-4'(R)-metil-pirrolidina

374961 27



amorfa, casi incolora, en un rendimiento del 88 %. Después de recristalizar en metanol/agua = 3:1 se obtienen agujas incoloras.

Las constantes físicas son idénticas a las del producto obtenido según el ejemplo 3.

5.

EJEMPLO 12 -

10.

20,75 g de  $3\beta$ -acetoxi- $5\alpha$ -androstano- $[16\beta, 17\beta-b]$ - $1'-[2''(S)]$ -metil- $3''$ -carboxi- $7$ -propil- $4'(R)$ -metil-pirrolidona- $5'$ , obtenida según el ejemplo 1 o 2, se disuelven en 1,5 litros de benceno absoluto y bajo agitación se vierte a una solución de 75 cc de dihidro-bis-(2-metoxi-etoxi)-aluminato sódico (solución bencénica al 70%) en 100 cc de benceno absoluto a la temperatura de ebullición del disolvente. Se de

15.

ja continuar la reacción durante una hora a la temperatura de ebullición, se enfría entonces a temperatura ambiente y el agente de reducción, sin reaccionar, se descompone mediante adición de 400 g de lejía sódica acuosa, al 20 %. La fase bencénica se lava con agua hasta estar libre de álcali, se seca y se evapora en vacío hasta sequedad. Se obtiene un

20.

cristalizado casi incoloro de  $3\beta$ -hidroxi- $5\alpha$ -androstano- $[16\beta, 17\beta-b]$ - $1'-[2''(S)]$ -metil- $4''$ -hidroxi- $7$ -butil- $4'(R)$ -metil-pirrolidina en rendimiento casi cuantitativo. Después de recristalizar en metanol/agua = 3:1 se obtienen agujas incoloras, cuya constantes físicas son idénticas a las del ejemplo 1.

25.



374961

EJEMPLO 13 -

- 500 mg de  $3\beta$ -acetoxi- $5\alpha$ -androstano- $16\beta,17\beta$ -bis- $1'-2''$ (S)-metil- $3''$ -carboxi- $7$ -propil- $4'$ (R)-metil-pirrolidona- $5'$ , obtenida según el ejemplo 1 o 2, se disuelven en 25 cc de tetrahidrofurano y, bajo agitación, se gotea, a la temperatura de ebullición del disolvente, en una solución de 710 mg de hidruro de sodio-aluminio en 15 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se deja seguir reaccionando durante 5 horas a la temperatura de ebullición, a continuación se enfría a temperatura ambiente y el hidruro de sodio-aluminio sin reaccionar se descompone mediante adición de agua. El precipitado de hidróxido que se obtiene se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo representa la  $3\beta$ -hidroxi- $5\alpha$ -androstano- $16\beta,17\beta$ -bis- $1'-2''$ (S)-metil- $4''$ -hidroxi- $7$ -butil- $4'$ (R)-metil-pirrolidina que es incolora y amorfa. El rendimiento asciende a un 93% de la teoría. Mediante recristalización en metanol/agua = 3:1 se obtienen agujas incoloras cuyas constantes físicas son idénticas a las del ejemplo 1.
20. Se comprenderá que sin separarse del espíritu y alcance de este invento definido en las siguientes cláusulas pueden introducirse modificaciones y variaciones en aquél.



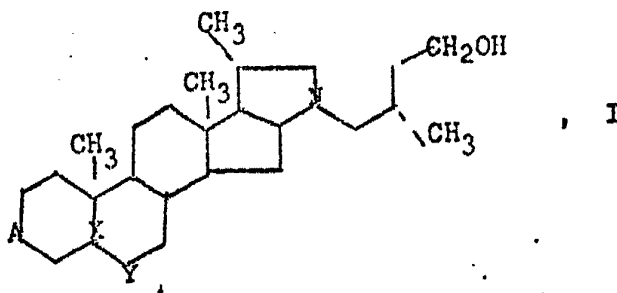
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

- 5. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento se refiere a solicitudes de patente presentadas en Austria, con las fechas y números siguientes: 27 de diciembre de 1968, nº A 12.569/68 y
- 10. 10 de febrero de 1969, nº A 1303/69, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: Procedimiento para la obtención de derivados de androstano; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

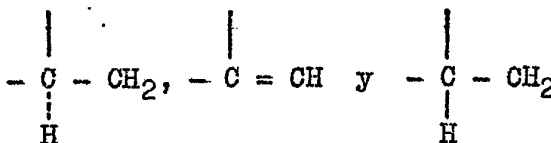
1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de androstano, de fórmula general:

20.



25.

en la que la agrupación X - Y se elige entre fórmulas



5.

y A se elige entre los grupos C=O,  $\begin{array}{c} OR \\ C \\ OR \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} H \\ C \\ -OH \end{array}$  y  $\begin{array}{c} H \\ C \\ -OH \end{array}$

en donde R se elige entre un resto alquilo inferior y un resto arilo, respectivamente, ambos R significan conjuntamente un grupo alquileno inferior, donde en el caso de que A sig-

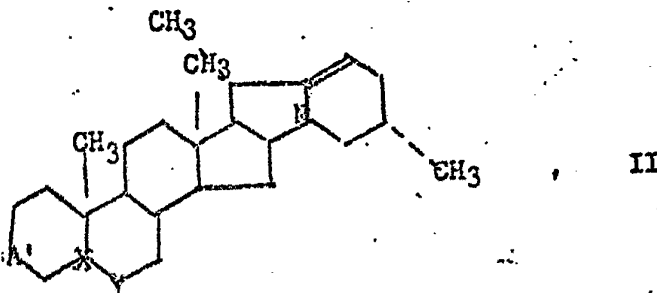
10.

nifique un grupo elegido entre C=O y  $\begin{array}{c} OR \\ C \\ OR \end{array}$  y X - Y esté

saturado entre los átomos de carbono 4 y 5, puede ser un doble enlace, caracterizado porque los aminoesteroides

$\Delta$  22,23-insaturados de fórmula:

15.



20.

en la que X - Y tienen la definición anterior y A' signifi-

ca un grupo elegido entre C=O,  $\begin{array}{c} OR \\ C \\ OR \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} H \\ C \\ -OR \end{array}$  y  $\begin{array}{c} H \\ C \\ -OR' \end{array}$ ,

donde R se elige entre un resto alquilo inferior ó un resto arilo, respectivamente, ambos R conjuntamente representan

restos alquileno inferior y R' se elige entre hidrógeno y

25.

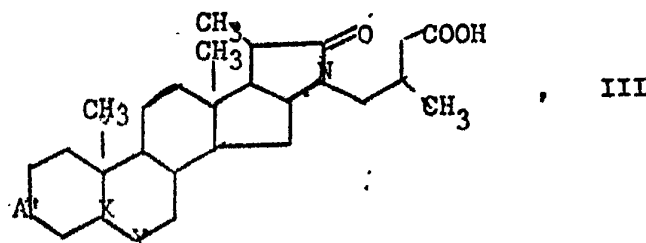
un resto acilo de un ácido carboxílico inferior, alifático,



aralifático ó aromático, se oxidan con trióxido de cromo en presencia de 1 mol como mínimo de una base heterocíclica terciaria por 1 mol de trióxido de cromo y los derivados androstánicos formados se aislan, después de retirar los agentes de oxidación en exceso, por reducción de estos últimos, después de lo cual los ácidos 22,23-seco-solanidánicos formados de fórmula general:

5.

10.



15.

20.

25.

en la que A', X é Y tienen la definición como en la fórmula II, en los cuales en el caso de que A' tenga el significado C=O este grupo se protegió por reacción con compuestos elegidos entre mono- y dialcoholes alifáticos y en caso dado se esterificó simultáneamente el grupo carboxilo, se reducen con hidruros elegidos entre hidruros de metales alcalinos, hidruros de metales alcalino-térreos é hidruros complejos de estos metales, en presencia de un disolvente inerte y a continuación los grupos de fórmula  $\begin{matrix} \text{OR} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{OR} \end{matrix}$  en caso dado existentes, si se desea, se transforman mediante tratamiento con ácidos en el grupo C=O.



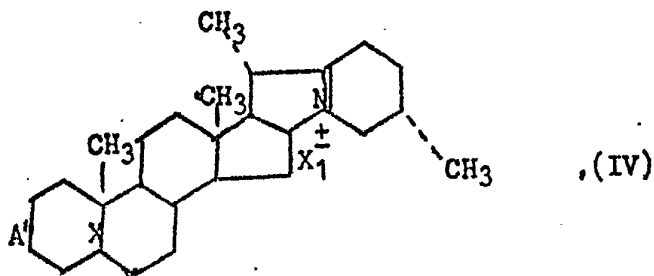
- 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la oxidación se efectúa a temperatura ambiente.
5. 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque para la reducción del agente de oxidación en exceso se emplean sales del ácido sulfuroso.
- 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque como base heterocíclica terciaria se emplea piridina.
10. 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque la reducción se efectúa a temperatura más elevada que como máximo puede ascender a la temperatura de ebullición del disolvente.
15. 6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque la solución del ácido seco-solánidánico a reducir, de fórmula III, respectivamente, sus ésteres con grupo cetil en la posición 3, se agrega lentamente a una solución preparada del agente de reducción.
20. 7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque como agente de reducción se emplea hidruro de litio-aluminio.
25. 8ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizado porque el aminoesteroide  $\Delta$  22,23-insaturado empleado como producto de partida se produce in situ en la solución de reacción por reacción de la sal  $\Delta$  22,N-



374961

imónica de fórmula:

5.



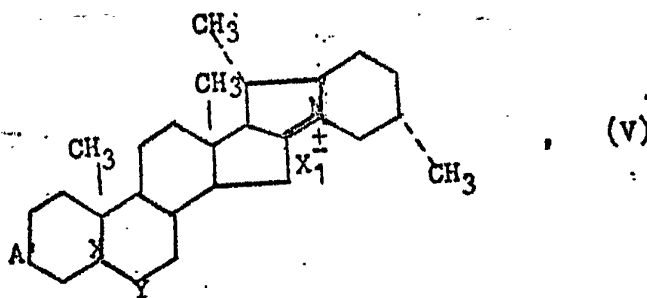
en la que A' y X - Y tienen la misma definición como en la fórmula II y X<sub>1</sub> significa el resto de un ácido inorgánico u orgánico, con la base heterocíclica terciaria existente en la mezcla de reacción, encontrándose esta base terciaria en una cantidad que corresponde como mínimo a la suma de 1 mol por mol de trióxido de cromo y 1 mol por mol de sal imónica.

10.

15.

9<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup>, caracterizado porque el aminoesteroide  $\Delta^{22,23}$ -insaturado que sirve como producto de partida se produce in situ en la solución de reacción por reacción de la sal  $\Delta^{22,N}$ -imónica de fórmula IV, que se introduce en la mezcla con la sal imónica  $\Delta^{16}$ -insaturada isómera de fórmula:

20.



25.

en la que A', X - Y y X<sub>1</sub> tienen la definición anterior,



374961

con la base heterocíclica terciaria existente en la mezcla de reacción, encontrándose el trióxido de cromo en una cantidad equivalente a la oxidación de ambos aminoácidos isómeros y la base terciaria es una cantidad que corresponde a la suma de 1 mol por mol de trióxido de cromo y 1 mol por mol de sal imónica.

5.

10<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de derivados de androstano; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

10.

Esta memoria consta de treinta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 DIC. 1939

ÖSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE  
AKTIENGESELLSCHAFT.

L. J. GOMEZ REBO Y MODEI

por F. Firmado: F. Hernández Kula