

383319



OCT. 1970

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

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá,

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS ESTEROIDALES TERAPEUTICA MENTE IMPORTANTES Y NUEVOS COMPUESTOS INTERMEDIOS UTILES EN ESTE PROCEDIMIENTO".

Prioridad: Patentes estadounidenses n.º 854.742 del 2.9.69 y 62.201 " 7.8.70.

MGS.--



OCT. 1970

383319

1 La presente invención se refiere a un nuevo proceso
para la preparación de derivados esteroideos terapéutica-
mente importantes, y a nuevos compuestos intermediarios úti-
les en este proceso. En particular, la presente invención
5 está dirigida a un proceso para la preparación de 17α -hi-
droxi-20-ceto y $17\alpha,21$ -dihidroxi-20-ceto pregnanos y deri-
vados de los mismos, vía los nuevos y útiles 17-viniliden
intermediarios.

10 Los compuestos esteroideos que llevan los sistemas
 17α -hidroxi-20-ceto y $17\alpha,21$ -dihidroxi-20-ceto, el últi-
mo de los cuales es comúnmente conocido como la cadena la-
teral dihidroxi acetónica, poseen actividades biológicas
importantes y potentes. Es sabido que los 17α -hidroxi-20-
15 ceto esteroideos tales como la hidroxiprogesterona y varios
derivados de ella, por ejemplo acetoxiprogesterona, aceta-
to de clormadinona y similares poseen actividad progesta-
cional, y son por lo tanto útiles en el control de la fer-
tilidad y en el tratamiento de diversos trastornos menstrua-
les. También se ha demostrado que los esteroideos que poseen
20 funciones oxigenadas en las posiciones C-17, C-20 y C-21 y
poseen actividad anti-inflamatoria, lo cual los hace útiles
en el tratamiento de artritis, dermatitis alérgica, derma-
titis de contacto, etc. Ejemplos de compuestos de esta se-
rie de esteroideos que poseen dicha actividad y que han sido
25 usados para tal efecto son: betametasona, cortisona, dexam-
etasona, hidrocortisona, metilprednisolona, parametasona,
prednisolona, prednisona y triamcinolona. Muchos otros es-
teroideos que poseen el sistema 17α -hidroxi-20-ceto o $17\alpha,21$ -
30 21 -dihidroxi-20-ceto y que exhiben actividad progestacional
y/o corticoide han sido descritos repetidamente por ejemplo

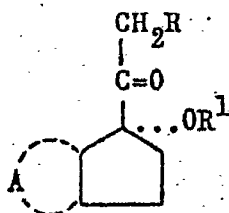


CT. 1970

383319

1 en Steroid Drugs por Norman Applezweig; Vol. 1, McGraw Hill Book Company, Inc. 1962, y Vol. 2, Holden Day, Inc., 1964.

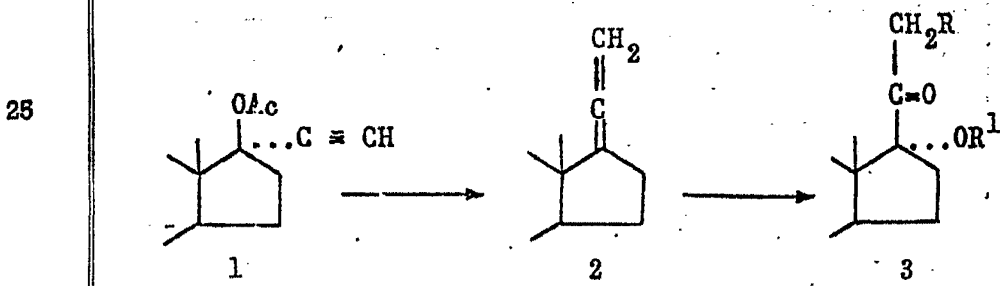
5 Compuestos típicos 17 α -hidroxi-20-ceto y 17 α ,21-dihidroxi-20-ceto preparados de acuerdo con la presente invención son los representados por la fórmula parcial siguiente:



donde A es el resto de la molécula esteroideal que comprende los anillos A, B y C, R es hidrógeno, hidroxí o aciloxi y R¹ es hidrógeno o acilo.

15 La presente invención está dirigida a nuevos procesos e intermediarios útiles en la preparación de 17 α -hidroxi-20-ceto y 17 α ,21-dihidroxi-20-ceto esteroides de la serie de pregnano.

20 Empleando, para conveniencia y simplicidad, fórmulas parciales del anillo D de la molécula esteroideal, los métodos por los que se pueden preparar estos compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ilustrarse gráficamente por la siguiente secuencia de reacciones:



30 donde Ac es acilo inferior y cada una de R y R¹ es como se definió previamente.

383319



1
5
10
15
20
25
30

En un aspecto primario y principal la presente invención estriba en un proceso que comprende la etapa de tratar un 17β -etinil- 17β -aciloxi androstano (1) con zinc en un éter de etilenglicol, para dar el 17-viniliden androstano correspondiente (2).

En un segundo aspecto principal la presente invención estriba en un proceso que comprende las etapas de tratar un 17α -etinil- 17β -aciloxi-androstano (1) con zinc en un éter de etilenglicol para dar el 17-viniliden androstano correspondiente (2), y oxidar dicho 17-viniliden androstano resultante.

En un tercer aspecto principal, la presente invención se refiere a los nuevos compuestos representados anteriormente por la fórmula parcial (2), definidos posteriormente en forma más detallada. Estos compuestos son útiles como intermediarios en el proceso aquí descrito, y como agentes anti-androgénicos, útiles por ejemplo en el tratamiento de hipertrofia benigna de la próstata, hipersexualidad en machos, acné juvenil, etc.

En el proceso anterior, la segunda etapa (oxidación) da lugar a los 17α -hidroxi-20-ceto o 17α ,21-dihidroxi-20-ceto-compuestos, o los derivados esterificados de los mismos (3). Así, la utilidad del primer aspecto estriba en el proceso para preparar 17-viniliden esteroides, que son útiles como agentes anti-androgénicos y son además intermediarios en la preparación de los 17α -hidroxi-20-ceto y 17α ,21-dihidroxi-20-ceto compuestos aquí descritos.

De acuerdo con las representaciones del proceso en el primer aspecto de la presente invención, un compuesto de partida que posee en parte el esqueleto representado por la

383319



1970

1 fórmula (1) anterior se hace reaccionar con zinc en un éter
etilenglicólico. Eteres etilenglicólicos adecuados incluyen
los éteres mono y dialquílicos inferiores en las series del
diethylenglicol y triethylenglicol, como por ejemplo éter di-
5 metildietilenglicólico, éter dietildietilenglicólico, éter
monoetilmonobutildietilenglicólico, éter monometildietilen-
glicólico, éter monoetiltriethylenglicólico, éter monometil
monopropiltriethylenglicólico, éter monobutiltriethylenglicó-
lico, éter dimetiltriethylenglicólico, éter monopropiltrie-
10 tilenglicólico, etc. Se prefiere el éter dimetildietilengli-
cólico (diglima). Esta reacción se efectúa además a una tem-
peratura comprendida entre aproximadamente 140°C a aproxi-
madamente 220°C, y de preferencia, en el punto de ebulli-
ción de la mezcla reaccionante, bajo reflujo y por un perio-
15 do suficiente para que la reacción sea completa, el que va-
ría entre unos pocos minutos hasta varias horas, comúnmente
entre aproximadamente 6 y 8 horas.

La reacción se lleva a cabo bajo condiciones anhi-
dras, por lo menos al iniciarse. Así, en las representacio-
20 nes preferidas las condiciones de reacción anhidras se man-
tienen durante el tiempo que dura la reacción hasta que es
completa, o cuando empieza y durante un tiempo substancial,
lo que depende del tiempo total de la reacción.

25 El éter etilenglicólico se trata convenientemente -
con zinc previamente a la adición del esteroide de partida,
Solamente por lo que se refiere a la representación prefe-
rida, este tratamiento previo requiere la agitación o sim-
plemente la mezcla del éter etilenglicólico con polvo de -
30 zinc por un periodo de tiempo comprendido entre unos pocos
minutos hasta varias horas, de preferencia a aproximadamen-

383319



1 te la temperatura ambiente. Se puede filtrar entonces y -
usarse subsecuentemente con el esteroide de partida y zinc
en la reacción principal.

5 De acuerdo con la representación del segundo aspec-
to del proceso de la presente invención, se prepara el 17-
viniliden compuesto como se describió anteriormente y se -
oxida entonces con un agente oxidante. Agentes oxidantes -
adecuados incluyen: tetróxido de osmio ya sea solo o en com-
binación con peróxido de hidrógeno; un ácido percarboxílico
10 tal como peracético, perbenzoico, m-cloroperbenzoico, per-
tálico, persuccínico, pertrifluoroacético y perfórmico; ace-
tato fenilyodoso y morfolina. Estos agentes oxidantes son -
conocidos por si mismos y las formas de usarlos han sido -
descritas en la literatura. Ver Fieser and Fieser, Steroids
15 Reinhold Publishing Co., New York, 1959, pág. 659 y Hugg et
al. Journal of the American Chemical Society 77, 4438 (1955)
y Miescher, Helv. Chem. Acta 33, 1840 (1950), y las referen-
cias allí citadas, todas ellas incorporadas aquí como refe-
rencias.

20 La reacción de oxidación se lleva a cabo conveniente-
mente en presencia de un medio de reacción orgánico líquido
inerte, a temperaturas comprendidas entre aproximadamente -
0°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccionante. Me-
dios adecuados incluyen los alcanoles terciarios tales como
25 terbutanol, alcohol teramílico, etc., y mezclas de los mis-
mos; disolventes hidrocarbonados tales como hexano, heptano
iso-octano, decano y similares y mezclas de los mismos; di-
solventes cicloalquílicos hidrocarbonados tales como ciclo-
pentano, ciclohexano, etc., y mezclas de los mismos; disol-
30 ventes hidrocarbonados arilmonocíclicos tales como benceno,

383319



1970

1 tolueno, cumeno, xileno, etc. y mezclas de los mismos; y -
metanos clorados tales como cloruro de metileno, cloroformo y similares y mezclas de los mismos. Al escoger el medio de reacción líquido se toma en cuenta cualquier interferencia o competencia potencial que pueda resultar con el agente oxidante particularmente empleado, de acuerdo con el criterio del perito en la materia.

5
10 Al practicar la etapa de la oxidación, el agente oxidante escogido es el que determina el compuesto por prepararse, ya sea un 17 α -hidroxi-20-ceto compuesto, un 17 α , 21-dihidroxi-20-ceto compuesto, o un derivado de los mismos. Cuando se emplea un agente oxidante diferente a un perácido se obtienen los 17 α , 21-dihidroxi-20-ceto corticoides. Estos pueden acilarse como segunda etapa, para dar los correspondientes 17 α -hidroxi-21-aciloxi-20-ceto compuestos.

15
20 Por el contrario, en aquellos casos en que se emplea un perácido como agente oxidante, se obtiene una mezcla de productos. Los compuestos de esta mezcla son productos de la participación del perácido en la reacción, es decir, se introducen en la molécula fracciones aciloxi derivadas de los ácidos usados, obteniéndose así los 17 α -aciloxi-20-ceto pregnanos y los 17 α -hidroxi-21-aciloxi-20-ceto compuestos.

25
30 Al practicar las reacciones anteriormente descritas, el compuesto de partida respectivo y el (los) reaccionantes correspondientes se ponen en contacto y se mantienen juntos en cualquier orden o manera convenientes, de acuerdo con las preferencias descritas. Las mezclas de reacción se mantienen entonces dentro de los límites de temperatura dados, por un periodo de tiempo suficiente para completar la reac-

383319



1 ción. Cuando la respectiva reacción es completa, la mezcla
reaccionante se procesa siguiendo técnicas convencionales
tales como dilución, filtración, extracción, decantación,
destilación, evaporación, cromatografía, etc. para recupe-
5 rar y aislar el producto deseado.

Las reacciones dadas consumen los reaccionantes res-
pectivos en una proporción de un mol del esteroide de par-
tida por mol de zinc o éter etilenglicólico, y por dos mo-
les de agente oxidante. Sin embargo, las cantidades de los
10 compuestos reaccionantes empleados no son críticas, ya que
siempre se obtiene algo del producto deseado cuando se em-
plean cualquier otras proporciones. En las representaciones
preferidas, los reaccionantes apropiados zinc y éter etilen-
glicólico se emplean en cantidades comprendidas entre alre-
15 dedor de 25 y 50 moles, y hasta aproximadamente 500 moles
por mol del compuesto esteroideal de partida respectivo, y
el agente oxidante en una cantidad comprendida entre apro-
ximadamente 2 moles a aproximadamente 10 moles por mol del
compuesto esteroideal de partida correspondiente.

20 La reacción puede efectuarse en presencia de canti-
dades catalíticas de un ácido fuerte tal como un ácido mine-
ral, V.g. ácido clorhídrico, sin embargo, eso no es esen-
cial.

25 El proceso de la presente invención es particularmen-
te útil en la preparación de compuestos básicos del pregna
no que exhiben actividad progestacional y anti-inflamatoria
pero, en forma más importante, que son también muy adecua-
dos como núcleos que pueden elaborarse adicionalmente, de -
acuerdo con métodos conocidos y estándar para preparar com
30 puestos que tienen actividades progestacional y anti-infla-

- - 9 -
383319



1 materia y que son considerados como muy potentes en el arte
2 de esteroides, Por ejemplo, el proceso presente es particularmente
3 adecuado para la preparación de compuestos básicos tales como la
4 hidrocortisona y cortisona, o sus 16-
5 metil o 16-hidroxi derivados correspondientes.

 El proceso presente puede usarse empleando como materias primas
compuestos fundamentales 17 α -etnil-17 β -aciloxi para preparar pregnanos
fundamentales que pueden elaborarse posteriormente. Así, el proceso puede
efectuarse a partir de Δ^4 -3-ceto-17 α -etnil-17 β -aciloxi compuestos o
10 a partir de 4,5-dihidro-3 β -hidroxi (éteres o cetales). En el último caso los
grupos éter en C-3 pueden hidrolizarse después, oxidar el grupo 3-hidroxi
a la cetona, e introducir la insaturación Δ^4 de acuerdo con los procedimientos
convencionales descritos después. En cualquier caso, los Δ^4 -3-ceto
15 compuestos se elaboran adicionalmente por lo que se refiere a la
introducción de grupos halógeno en C-6, C-9 y C-11, insaturación en Δ^1 ,
hidroxilación en C-11, etc. para preparar esteroides tan útiles como
flumetasona, prednisolona, prednisona, acetónido de fluocinolona y similares.
20

 La materia prima específicamente escogida y la elaboración adicional
están dentro del nivel ordinario de los peritos en el arte de esteroides,
de acuerdo con la descripción presente.

25 En las representaciones preferidas, la presente invención es útil para
preparar 17 α -hidroxi-20-ceto y 17 α , 21-dihidroxi-20-ceto compuestos de la
fórmula siguiente (A):

30

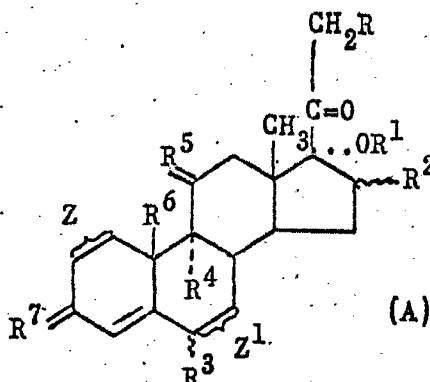


383319

1970

1

5



10

y los 4,5-dihidro derivados de los mismos, donde cada una de R y R¹ es como se definió anteriormente:

R² es hidrógeno, alquilo inferior, metilo halogenado, hidroxilo o un éster o éter convencionalmente hidrolizable;

R³ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo;

R⁴ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo, previendo que R⁴ es cloro cuando R⁸ es cloro;

15

R⁵ es oxo o el grupo R⁸ $\frac{H}{\text{---}}$: donde R⁸ es hidrógeno, hidroxilo o cloro;

R⁶ es hidrógeno o metilo;

R⁷ es oxo, etilendioxi o el grupo R⁹ $\frac{H}{\text{---}}$: donde R⁹ es hidrógeno, hidroxilo o un éster o éter convencionalmente hidrolizable;

20

y cada una Z y Z¹ es una simple o doble ligadura carbono-carbono o el grupo ---CXY en donde cada una de X e Y es hidrógeno, cloro o flúor, previendo que cuando R⁶ es hidrógeno Z es una simple ligadura.

25

Los compuestos representados por la fórmula anterior (A) poseen actividad progestacional o anti-inflamatoria, y son por lo tanto útiles como se estableció anteriormente. Generalmente aquellos compuestos que poseen un grupo 11 β y/o 21-hidroxi son agentes anti-inflamatorios y los restantes son compuestos progestacionales; además los compuestos

30

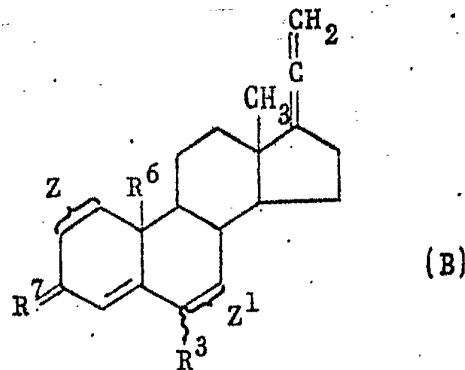
383319



1 de fórmula A son también útiles como intermediarios para la
 preparación de otros esteroides que poseen también diversos
 grados de actividad progestacional o corticoide, siendo en-
 5 tonces también útiles en el control de la fertilidad y en
 el tratamiento de varios padecimientos inflamatorios.

Como se indicó anteriormente estos compuestos pueden
 prepararse directamente a partir de los 17-oxo compuestos
 correspondientes, o en las representaciones preferidas se
 obtienen después de elaboraciones adicionales de un compues-
 10 to del pregnano fundamental.

Los nuevos 17-viniliden esteroides, intermediarios
 en la presente invención son los compuestos 17-vinilidéní-
 cos correspondientes a los compuestos de fórmula (A). Un -
 grupo particularmente valioso de estos compuestos es el re-
 15 presentado por la fórmula siguiente (B):



donde R³ es hidrógeno, cloro, bromo, flúor o metilo;
 R⁶ es hidrógeno o metilo;
 25 R⁷ es oxo o el grupo R⁹ $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{---} \end{matrix}$: en el que R⁹ es hidrógeno, hi-
 droxi o un éster o éter convencionalmente hidrolizable;
 cada una Z y Z¹ es una simple o doble ligadura carbono-car-
 bono o el grupo $\begin{matrix} \text{X} \\ \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \\ \text{Y} \end{matrix}$ en el que cada una de X e Y es hi-
 30 drógeno, flúor o cloro, previendo que cuando R⁶ es hidróge-
 no Z es una simple ligadura.

383319



1 De preferencia las materias primas poseen la susti-
tución deseada en los anillos A y B, por ejemplo un grupo -
cetónico u hidroxilo esterificado en C-3/3; cloro, bromo o
metilo en C-6, grupos metileno o halometileno en C-1, 2 y/o
5 C-6,7, o alternativamente grupos que por elaboraciones adi-
cionales den los sustituyentes deseados, como por ejemplo
óxido en C-1,2 y/o C-6,7. También pueden estar presentes en
las materias primas dobles ligaduras en C-1 y/o C-6, o pue-
den introducirse después de la reacción principal siguiendo
10 métodos conocidos para el perito en la materia.

Los compuestos ilustrados y definidos anteriormente
que pueden prepararse de acuerdo con los procesos de la pre-
sente invención pueden convertirse en otros derivados úti-
les siguiendo métodos convencionales conocidos para el pe-
15 rito en la materia. Los grupos hidroxilo en C-17 y C-21 -
cuando están presentes, pueden esterificarse convencional-
mente usando un anhídrido de un ácido carboxílico en presen-
cia de piridina, por ejemplo, para los alcoholes primarios,
y usando un anhídrido de un ácido carboxílico en presencia
20 de ácido acético y ácido p-toluensulfónico para la piridina
y el 17 γ -tercalcohol. Similarmente, los compuestos pueden
convertirse en los éteres convencionales siguiendo también
métodos de esterificación conocidos en la materia.

25 Si se desea, los 3-ceto compuestos pueden obtenerse
en forma indirecta por oxidación de un 3 β -hidroxi compues-
to (con ácido crómico en piridina) seguido de tratamiento
de los 3-ceto compuestos con bromo en ácido acético y en -
presencia de ácido bromhídrico para dar el 2,4-dibromo-3-
ceto compuesto correspondiente. Este compuesto dibromado
30 se refluja con yoduro de sodio en 2-pentanona para dar el -



383319

21 OCT 1970

1 2-yodo- Δ^4 -3-ceto compuesto respectivo, que por reflujo con
colidina da el Δ^4 -3-ceto derivado correspondiente. Reflu-
jando el Δ^4 -3-ceto derivado con 2,3-dicloro-5,6-diciano-
1,4-benzoquinona en dioxano se obtiene el $\Delta^{1,4}$ -3-ceto de-
5 rivedo correspondiente. Reflujando el Δ^4 -3-ceto derivado
con cloranilo en xileno se obtiene el $\Delta^{4,6}$ -3-ceto derivado
respectivo.

10 Los correspondientes derivados 11β -hidroxilados de
los compuestos anteriormente ilustrados y definidos pueden
prepararse por incubación de los C-11 dihidro compuestos -
con un microorganismo hidroxilante tal como *Cunninghamella*
bainieri o *Curvularia lunata*, en un medio nutritivo adecua-
do, o por reducción selectiva de un grupo 11 -ceto.

15 Los Δ^4 -3-ceto compuestos pueden convertirse en los
correspondientes 6-fluoro derivados por transformación en
los 3-etilendioxi- Δ^5 compuestos seguido de tratamiento -
con ácido fluorhídrico y N-bromoacetamida en presencia de
un aceptador de protones, seguido de dehidrobromación e iso-
20 merización del 6β -fluoro al isómero α por tratamiento áci-
do, o por conversión de los Δ^4 -3-ceto compuestos en los 3-
enol éteres o enol-ésteres, y reacción de los compuestos -
enólicos con fluoruro de perclorilo seguido de tratamiento
ácido. Cuando los 3-enol éteres se hacen reaccionar con N-
clorosuccinimida se obtienen los 6β -cloro- Δ^4 -3-ceto com-
25 puestos correspondientes que se convierten en los 6α -isóme-
ros por tratamiento ácido. Los 6-bromo compuestos respecti-
vos se obtienen usando N-bromosuccinimida. En las represen-
taciones preferidas, se prefiere introducir un sustituyente
bromo o cloro en C-6 después de la introducción del grupo
30 vinilideno, o al final del proceso total.

383319



1 Los Δ^4 -3-ceto compuestos pueden convertirse tambien
en los correspondientes 3/3-hidroxi derivados, por reducci3n
con un hidruro met3lico doble tal como el hidruro de tri -
(terbutoxi) aluminio y litio, borohidruro de zinc y simila
5 res, y el grupo 3-hidroxi esterificarse despu3s con anhi-
dridos de 3cidos carbox3licos o cloruros de 3cidos carboxi-
licos en soluci3n de piridina, o eterificarse con dihidro-
pirano, dihidrofurano o 4-metoxi-dihidropirano en presencia
de un catalizador 3cido.

10 De preferencia se protegen aquellos grupos presentes
en las materias primas que puedan competir o interferir con
las reacciones principales aqu3 descritas o con los proce-
sos preparativos a las reacciones principales. El paso de
oxidaci3n de la presente invenci3n requiere que cualquier
15 grupo oxhidrilo que est3 presente en la materia prima sea
protegido ya sea esterific3ndolo con un anh3drido de 3cido
carbox3lico tal como anh3drido ac3tico, anh3drido propi3ni-
co, anh3drido caproico y similares empleando como disolven
te una amina terciaria tal como trietilamina, piridina, qui-
20 nolina, etc. o por eterificaci3n. Una hidr3lisis suave sub-
siguiente regenera el grupo oxhidrilo.

De acuerdo con lo anterior, se pueden preparar pro-
ductos de acuerdo con las representaciones preferidas y tam
bien de acuerdo con el proceso gen3rico de la presente in-
25 venci3n, estando las materia^s primas representadas anterior-
mente por la f3rmula parcial 1, sustituidas opcionalmente
por grupos alquilo, alquilo halogenado, hidroxi, aciloxi,
hal3geno, alcoxi, 3xido, metileno, ac3tilo, cetal, ciano y
similares. Por ejemplo las materias primas pueden estar sus-
30 tituidas por 2,3-isopropilidendioxi, 1-acetiltio, 1-ciano,



1 1,2-óxido, 2-alquilo, 2-formilo, 2-halo, 4-hidroxi, 4-ace-
toxi, 4-halo, 5-hidroxi, 5-acetoxi, 4,5-óxido, 6-hidroxi,
6-acetoxi, 6-metilo halogenado, 6-fluoro, 6-metilo, 5,6-óxi-
do, 9-halo, 11-ceto, 11-hidroxi, 11-halo, 9,11-óxido, 12-
5 alquilo, 12-hidroxi, 15-alquilo, 15-hidroxi, 16-alcanciloxi,
16-alquilo, 16-metilo halogenado, 15,16-óxido, 18-alquilo,
19-alquilo, 19-hidroxi, 19-carboxi, etc.

Las materias primas para la presente invención son
compuestos conocidos o pueden prepararse por tratamiento de
10 un 17-cetoandrostano con un agente etinilizante de acuerdo
con métodos convencionales conocidos, para preparar los co-
rrespondientes 17α -etinil- 17β -hidroxi compuestos, que se
esterifican después en forma convencional al 17α -etinil-
17 β -aciloxi compuesto correspondiente. La etinilización -
15 convencional precisa el uso de un acetiluro de metal alcali-
no o acetileno, o de un alcóxido de metal alcalino y sul-
fóxido de dimetilo, ver patentes norteamericanas 3,126.376
y 3,470.270, y la esterificación convencional requiere el
uso de un anhídrido de un ácido carboxílico en solución ben-
20 cénica y en presencia de un catalizador ácido o una mezcla
de un anhídrido de ácido-ácido carboxílico en presencia de
un catalizador ácido tal como ácido p-toluensulfónico.

Dichos compuestos de partida están descritos, entre
25 otras en las Patentes norteamericanas Nos. 2,843.609, --
2,964.547, 2,946.809, 3,028.401, 3,047.592, 3,062.844, -
3,064.014, 3,080, 391, 3,096.355, 3,102.897, 3,178.412, -
3,270.037, 3,338.928, 3,414.592, 3,444.295, 3,452.058 y
3,462.465. Los 3β , 17β -diaciloxi- 17α -etinil- Δ^4 compues-
tos de partida pueden obtenerse por reducción de los Δ^4 -3-
30 ceto androstenos o estrenos correspondientes con hidruro de



1970

383319

383319

1 tri (terbutoxi)aluminio y otro otro hidruro metálico do-
ble seguido de esterificación convencional de los oxhidri-
los libres en C-3 y C-17.

5 En la memoria descriptiva y reivindicaciones presen-
tes se aplican las siguientes definiciones: la línea ondu-
da (∩) empleada en las fórmulas ilustradas indica que los
sustituyentes unidos a tales posiciones pueden estar en con-
figuración (α) o (β), o mezclas de ellas.

10 El término "éster convencionalmente hidrolizable" in-
dica aquellos grupos éster hidrolizables empleados conven-
cionalmente en el arte de esteroides y de preferencia los
derivados de ácidos carboxílicos hidrocarbonados. El térmi-
no "ácido carboxílico hidrocarbonado" define los ácidos car-
boxílicos hidrocarbonados sustituidos como los insustitui-
15 dos. Estos ácidos pueden estar saturados completamente o po-
seer diferentes grados de insaturación (incluyendo la aro-
mática), y pueden ser de cadena recta, ramificada o de es-
tructura cíclica y contienen de preferencia de 1 hasta 12
átomos de carbono. Además, pueden estar sustituidos por gru-
20 pos funcionales, por ejemplo hidroxil o alcoxi conteniendo
hasta 6 átomos de carbono, aciloxil conteniendo hasta 12 áto-
mos de carbono, nitro, amino, halógeno, etc., unidos al es-
queleto hidrocarbonado. Típicos ésteres convencionalmente
hidrolizables así incluidos dentro del alcance del término
25 y de la presente invención son: acetato, propionato, valera-
to, caproato, enantato, caprilato, pelargonato, acrilato,
undecenoato, fenoxiacetato, benzoato, fenilacetato, difeni-
lacetato, dietilacetato, trimetilacetato, t-butilacetato,
trimetilhexanoato, metilneopentilacetato, ciclohexilacetato,
30 ciclopentilpropionato, adamantato, glicolato, metoxiacetato.

383319



1970

1 hemisuccinato, hemiadipato, hemi- β ; β -dimetilglutarato, a-
cetoxiacetato, 2-cloroacetato, β -cloropropionato, tricloroa-
cetoato, β -clorobutirato, biciclo-[2.2.2]-octan-1-carboxila-
to, 4-metilbutil -[2.2.2]-oct-2-en -1-carboxilato, etc. El
5 éster convencional preferido es el acetato.

"Eteres convencionalmente hidrolizables" incluyen -
los éteres ciclopentilo, tetrahidrofuran-2'-ilo, tetrahidro-
piran-2'-ilo y 4'-metoxitetrahidropiran-4'-ilo.

10 El término "alquilo inferior" define los hidrocarburo-
s alifáticos de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo todos
los isómeros de ellos. Grupos alquilo inferiores típicos -
son: metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, isoamilo y n-he-
xilo.

15 El término "metilo halogenado" define un grupo meti-
lo sustituido por 1, 2 o 3 grupos halógeno, de preferencia
cloro y fluoro. Grupos metilo halogenados típicos incluyen:
fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, clorofluorometi-
lo, triclorometilo, trifluorometilo y los semejantes.

20 Los términos "acilo" o "aciloxi" definen grupos aci-
lo o aciloxi derivados de ácidos alcanóicos inferiores que
contienen de 2 a 4 átomos de carbono, esto es ácidos acéti-
co, propiónico y butírico, o aquellos derivados de los per-
ácidos comprendidos dentro del alcance de la presente inven-
ción.

25 Los siguientes ejemplos tipifican la manera por la
que se puede practicar la presente invención, y represen-
tan en un aspecto la mejor forma para llevar a cabo la in-
vención. Como tales deberán considerarse simplemente como
ilustrativos y no como limitantes al alcance total del in-
30 vento.

383319



1

PREPARACION 1.

5

10

Una solución de 1 g. de 3β -acetoxi- 5α -androstano-17-ona en 30 ml. de benceno anhidro se agrega, bajo nitrógeno, a una solución de potasio en 30 ml. de alcohol teramílico saturada previamente con acetileno. Se pasa una corriente lenta de acetileno purificado a través de la solución durante 40 horas en una forma continua. La mezcla se diluye con agua y se extrae con benzol. Estos extractos se lavan con agua a neutralidad, secan sobre sulfato de sodio y evaporan. Por cromatografía del residuo en alúmina alcalina usando hexano-benzol (2:3) se obtiene el 3β -acetoxi- 17α -etinil- 5α -androstano- 17β -ol que se recristaliza de acetona-hexano.

15

20

A una solución de 10 g. de 3β -acetoxi- 17α -etinil- 5α -androstano- 17β -ol en 250 ml. de benceno anhidro se le agregan 2 g. de ácido p-toluensulfónico y 10 ml. de anhídrido acético, y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas, se vierte en agua helada y la mezcla resultante se agita para efectuar la hidrólisis del exceso de anhídrido. Se separa la capa bencénica y se lava con solución de carbonato de sodio al 10% y agua. Por secamiento, evaporación y cristalización del residuo de acetona-hexano se obtiene el $3\beta,17\beta$ -diacetoxi- 17α -etinil- 5α -androstano.

25

30

En forma similar, siguiendo el procedimiento de este rificación del párrafo anterior inmediato, pero sustituyendo el anhídrido acético por anhídrido propiónico, anhídrido butírico, anhídrido pentanoico, anhídrido caproico, anhídrido heptanoico y anhídrido capriloico se obtienen los correspondientes ésteres, 17β -propioniloxi, -butiriloxi, -penta-

383319

21



1 noiloxi, -caproiloxi, -heptanoiloxi, y -capriloxi en las series del 3^o -acetoxi-17 α -etinil-5 α -androstano.

En forma semejante se pueden usar los procedimientos anteriores para preparar los siguientes compuestos representativos:

- 5 6 α -metil-17 α -etinil-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona,
6 α -cloro-17 α -etinil-17 β -acetoxiandro-4-en-3-ona,
6 α -cloro-17 α -etinil-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona,
6 α -fluoro-17 α -etinil-17 β -acetoxiandro-4-en-3-ona,
10 6 β -fluoro-17 α -etinil-17 β -acetoxiandro-4-en-3-ona,
6 α -fluoro-17 α -etinil-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona,
6 α ,7 α -difluorometilen-17 α -etinil-17 β -acetoxiandro-4-en-3-ona,
6 α ,7 α -metilen-17 α -etinil-17 β -acetoxiandro-4-en-3-ona,
15 6 α ,7 α -difluorometilen-17 α -etinil-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona,
6 α ,7 α -metilen-17 α -etinil-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona,
1 α ,2 α -difluorometilen-17 α -etinil-17 β -acetoxiandro-4-en-3-ona,
20 1 α ,2 α -metilen,6 α ,7 α -difluorometilen-17 α -etinil-17 β -acetoxi-estr-4-en-3-ona,
6 α -metil-17 α -etinil-17 β -acetoxiestr-4-eno,
6-metil-17 α -etinil-17 β -acetoxiandrosta-4,6-dien-3-ona,
6-cloro-17 α -etinil-17 β -acetoxiestra-4,6-dien-3-ona,
25 6-fluoro-17 α -etinil-17 β -acetoxiestra-4,6-dien-3-ona,
17 α -etinil-17 β -acetoxiandrosta-1,4,6-trien-3-ona,
6 α -cloro-17 α -etinil-17 β -acetoxiandrosta-1,4-dien-3-ona,
17 α -etinil-17 β -acetoxiandrosta-1,4-dien-3-ona,
17 α -etinil-17 β -acetoxiandro-4-eno, los derivados completamente esterificados de:
- 30

383319



1 9 α -fluoro-17 α -etinil-17 β -acetoxi-5 α -androstano-3 β ,11 β -diol,

16 α -metil-17 α -etinil-17 β -acetoxi-5 α -androstano-3 β -ol-11-ona,

5 3,3-etilendioxi-17 α -etinil-17 β -acetoxi-5 α -androstano-16 α -ol,

6 α -metil-9 α -fluoro-17 α -etinil-17 β -acetoxi-5 α -androstano-3 β ,11 β -diol,

10 6 β ,16 α -dimetil-17 α -etinil-17 β -acetoxi-5 α -androstano-3 β -ol,

así como los correspondientes 17 β -propioniloxi, -butiriloxi, -pentanoiloxi, -caproiloxi, -heptanoiloxi y -capriloiloxi derivados de los mismos.

PREPARACION 2.

15 A una solución de 1 g. de 17 α -etinilandrostano-4-en-17 β -ol-3-ona en 50 ml. de tetrahidrofurano se le agregan 2 g. de hidruro de tri (terbutoxi) aluminio y litio y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por 1 hora y se acidifica entonces con ácido acético acuoso diluido. La mezcla acuosa acidificada se extrae con cloroformo y el extracto orgánico se lava sucesivamente con agua, bicarbonato de sodio acuoso y agua a neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y evapora a sequedad. El residuo se recrystaliza de éter-metanol para dar el 17 α -etinilandrostano-4-en-3 β ,17 β -diol puro.

25 Por esterificación del compuesto dihidroxilado anterior por el método de la Preparación precedente se obtiene el 3 β ,17 β -diacetoxi-17 α -etinilandrostano-4-eno.

PREPARACION 3.

30 A una solución refluente de 1 g. de 6-fluoro-andros



383319

2 OCT 1970

1 ta-4,6-dien-17 β -ol-3-ona en 20 ml, de éter dimetildietilen
glicólico se le agrega, con agitación y gota a gota, una
solución 1:2 peso/volumen de clorodifluoro-acetato de sodio
5 en éter dimetildietilenglicólico. La adición se interrumpe
cuando la introducción de una cantidad adicional de reacti-
vo ya no cambia sustancialmente el espectro ultravioleta.
La mezcla se filtra entonces y se evapora a sequedad. El re-
siduo así obtenido se cromatografía sobre alúmina con cloru-
ro de metileno para dar la 6 β -fluoro-6 α ,7 α -difluorometi-
10 lenandrost-4-en-17 β -ol-3-ona.

Una solución de 0,6 g. de 6 β -fluoro-6 α ,7 α -difluoro-
metilenandrost-4-en-17 β -ol-3-ona en 12 ml. de piridina se
agrega a una mezcla de 0,6 g. de trióxido de cromo en 2 ml.
de piridina. La mezcla reaccionante se deja a temperatura
15 ambiente por 15 horas, se diluye con acetato de etilo y se
filtra a través de celita, tierra de diatomáceas. El fil-
trado se lava bien con agua, seca y evapora a sequedad para
dar la 6 β -fluoro-6 α ,7 α -difluorometilenandrost-4-en-3,17-
diona.

20 A través de una suspensión agitada de 1 g. de metóxi-
do de sodio en 8 ml. de sulfóxido de dimetilo se le pasa -
una corriente lenta de acetileno purificado durante un perio-
do de 20 minutos, a temperatura ambiente. Se agrega enton-
ces una solución de 1 g. de 6 β -fluoro-6 α ,7 α -difluorometi-
25 lenandrost-4-en-3,17-diona en 15 ml. de tetrahidrofurano an-
hidro. Se continúa la introducción de acetileno por 3 horas.
Al cabo de este tiempo se vierte la mezcla reaccionante en
100 ml. de agua que contiene 0,2 ml. de ácido sulfúrico con-
30 centrado. Se evapora el tetrahidrofurano y se filtra el só-
lido formado, se lava con agua a neutralidad y se seca al -



1 aire. Este material se clarifica con carbón y se recrysta-
liza de acetona, para dar la 6 β -fluoro-6 α ,7 α -difluorome-
tilen-17 α -etinilandrost-4-en-17 β -ol-3-ona, que se convier-
te en el 17 β -acetato siguiendo el método de esterificación
5 de la Preparación 1.

EJEMPLO 1.

 Dos litros de éter dimetildietilenglicólico anhidro
se agitan con 100 g. de polvo de zinc por un período de 2
horas. La mezcla resultante se filtra entonces y al filtra-
do se le agregan 100 g. de 17 β -acetoxi-17 α -etinilandrost
10 -4-en-3-ona. A la mezcla resultante se le agregan entonces
1000 g. de polvo de zinc, bajo agitación y en porciones, en
un período de 1 hora. Después de la adición la mezcla resul-
tante se calienta al punto de ebullición y se mantiene a
15 reflujo y bajo condiciones anhidras durante 7 1/2 horas. Se
filtra entonces, el sólido se lava con 1 lt. de cloroformo
caliente y las soluciones orgánicas combinadas se evaporan
a sequedad bajo presión reducida. El residuo se cromatogra-
fia sobre alúmina eluyendo con hexano: cloruro de metileno
20 (95:5) para obtener la 17-vinilidenandrost-4-en-3-ona. En
forma similar, 17 β -acetoxi-17 α -etinilestr-4-en-3-ona, 17 β -
-acetoxi-6 α -cloro-17 α -etinilandrost-4-en-3-ona y 17 β -pro-
pionoxi-6 α ,7 α -metileneestr-4-en-3-ona se convierten respec-
tivamente en 17-vinilideneestr-4-en-3-ona, 6 α -cloro-17-vini-
25 lidenandrost-4-en-3-ona y 6 α ,7 α -metilen-17-vinilideneestr-
4-en-3-ona.

EJEMPLO 2.

 Se destilan 100 ml. de éter dimetildietilenglicólico.
El destilado se refluja sobre sodio metálico por un período
30 de 2 horas, al cabo de las cuales se destila nuevamente.

383319



1970

1 Quince mililitros del éter dimetildietilenglicólico anhidro
así preparado se agitan con polvo de zinc durante un perio-
do de 2 horas, a temperatura ambiente. La mezcla se filtra
entonces y al filtrado se le agrega 1 g. de 3 β ,17 β -diace-
5 toxi-17 α -etinilestra-4,6-dieno, a temperatura ambiente.
A la solución resultante se le agregan 10 g. de polvo de
zinc en porciones y a temperatura ambiente. Después de la
adición se calienta la mezcla de reacción al punto de ebu-
llición y se mantiene bajo condiciones de reflujo durante
10 7 horas. Durante todo este período se mantienen las condi-
ciones anhidras. Al cabo de este tiempo se filtra la solu-
ción, se concentra bajo alto vacío, y el residuo se cromatografía sobre Florisil eluyendo con hexano-éter (95:5) pa-
ra dar el 3 β -acetoxi-17-vinilidenestra-4,6-dieno. Por el
15 mismo método, 3 β ,17 β -diacetoxi-17 α -etinilandrosta-4,6-
dieno, 3 β ,17 β -diacetoxi-17 α -etinilestr-4-eno y 3 β ,17 β -
diacetoxi-6 α -metil-17 α -etinil-androst-4-eno se convierten
respectivamente en 3 β -acetoxi-17-vinilidenandrosta-4,6-die-
no, 3 β -acetoxi-17-vinilidenestr-4-eno y 3 β -acetoxi-6 α -
20 metil-17-vinilidenandrost-4-eno.

EJEMPLO 3.

A 50 ml. de diglima anhidra (preparada como se des-
cribió en el Ejemplo 2) se le agrega 1 g. de 6 α -metil-17 β -
25 -propionoxi-17 α -etinilestr-4-eno, a temperatura ambiente y
bajo agitación. A la solución resultante se le agregan 15
g. de polvo de zinc, manteniendo la mezcla a temperatura -
ambiente y bajo agitación. Después de agregar el polvo de
zinc se adicionan 5 gotas de ácido clorhídrico al 36%. La
mezcla resultante se calienta entonces al punto de ebulli-
30 ción y se mantiene a reflujo bajo condiciones anhidras du-

383319



1970

1 rante 15 horas. La mezcla se filtra entonces, se concentra y el residuo resultante se cromatografía sobre Florisil e-
luyendo con hexano-éter (95:5) para dar 6 α -metil-17-vinili-
denestr-4-eno.

5 EJEMPLO 4.

De acuerdo con el procedimiento establecido en el
Ejemplo 2 para el éter dimetildietilenglicólico se prepara
una porción de éter dimetiltriethylenglicólico anhidro. El
solvente anhidro así obtenido se trata entonces con polvo
de zinc a temperatura de reflujo, como se describió en el
Ejemplo 1 para el éter dimetildietilenglicólico. Al éter -
dimetiltriethylenglicólico anhidro resultante del tratamien-
to con zinc se le agrega 1 g. de 1 α ,2 α -difluorometilen-
17 β -acetoxi-17 α -etinilandrost-4-en-3-ona. A la solución
resultante se le agregan, a temperatura ambiente y bajo agi-
tación 25 g. de polvo de zinc en porciones. Después de la
adición se eleva la temperatura de la mezcla reaccionante
hasta el punto de ebullición y se mantiene a reflujo y bajo
condiciones anhidras por 6 horas, Se filtra entonces, con-
centra y el residuo se cromatografía sobre Florisil para
dar la 1 α ,2 α -difluorometilen-17-vinilidenandrost-4-en-3-
ona.

15 EJEMPLO 5.

De acuerdo con los métodos establecidos en los Ejem-
25 plos 1 a 4, 50 ml. de éter monoetildietilenglicólico se ha-
cen anhidros y se pretratan con polvo de zinc. Al disolven-
te anhidro así obtenido se le agregan 2 g. de 6 β -fluoro-
6 α ,7 α -difluorometilen-17 α -etinil-17 β -acetoxiandrost-4-
en-3-ona. A la solución resultante se le agregan 50 g. de
30 polvo de zinc en porciones, a temperatura ambiente y bajo

383319



24 OCT 1970

1 agitación. Después de agregar el polvo de zinc se agrega 1
ml. de solución de ácido clorhídrico al 36%. La mezcla reac-
cionante se calienta a ebullición por un período de 3 horas,
manteniéndola bajo condiciones anhidras. Después del perio-
5 do de reflujo se filtra la solución, se concentra y el re-
siduo se cromatografía para dar la 6 β -fluoro-6 α ,7 α -3iflu-
rometilen-17-vinilidenandrost-4-en-3-ona.

EJEMPLO 6.

10 Se preparan 100 ml. de éter dimetildietilenglicólico
anhidro pretratado con zinc de acuerdo como se describió en
los Ejemplos anteriores, y se le agrega 1 g. de 1 α ,2 α -me-
tilen-17 β -acetoxi-17 α -etinilestr-4-en-3-ona. A la solu-
ción resultante se le agregan 10 g. de polvo de zinc en por-
ciones, bajo agitación y a temperatura ambiente. Después de
15 agregar el polvo de zinc se calienta la mezcla reaccionante
al punto de ebullición y se mantiene bajo reflujo por un -
período de 15 horas. Durante las primeras 8 horas del perio-
do de reflujo se toman medidas para mantener las condicio-
nes anhidras en la reacción. Después del período de reflujo
20 se filtra la solución y el filtrado se evapora a sequedad
bajo presión reducida. Por cromatografía del residuo sobre
alúmina lavada se obtiene la 1 α ,2 α -metilen-17-vinilde-
nestr-4-en-3-ona.

EJEMPLO 7.

25 PARTE A. 3 β -acetoxi-17-viniliden-5 α -androstano.

30 Cuarenta mililitros de éter dimetildietilenglicólico
se agitan con polvo de zinc durante 2 horas. Al cabo de es-
te tiempo se filtra la mezcla resultante y al filtrado se
le agrega 1 g. de 3 β ,17 β -diacetoxi-17 α -etinil-5 α -andros-
tano. A la mezcla resultante se le agregan 12 g. de polvo -

26
383319



21 OCT. 1970

1 de zinc en porciones y bajo agitación. Después de la ad-
ción se calienta la mezcla al punto de ebullición y se man-
tiene a reflujo bajo condiciones anhidras durante 7 y media
5 horas. Se filtra entonces y se concentra al vacío para ob-
tener un residuo. El residuo se cromatografía sobre Flori-
sil eluyendo con hexano:éter (95:5) para obtener el 3β -ace-
toxi-17-viniliden- 5α -androstano.

PARTE B-1 3β -acetoxi- 5α -pregnan-17 α ,21-diol-20-ona.

10 A una mezcla de 3 ml. de benceno que contienen 350
mg. de tetróxido de osmio se le agrega una solución de 200
mg. de 3β -acetoxi-17-viniliden- 5α -androstano en 0,5 ml.
de piridina. Después de la adición la mezcla resultante se
deja reposar a 20°C durante 15 horas. Al cabo de este tiem-
po se agrega una solución de 3 g. de sulfito de sodio y 3
15 g. de bicarbonato de potasio en 50 ml. de agua. Se elimina
entonces el benceno al vacío y se agregan unos pocos mili-
litros de etanol. La mezcla resultante se agita entonces a
20°C durante 12 horas. Al cabo de este tiempo se agregan -
unas gotas de ácido acético hasta neutralidad. La mezcla -
20 reaccionante se evapora entonces y se extrae con cloroformo
para dar la 3β -acetoxi- 5α -pregnan-17 α ,21-diol-20-ona que
puede purificarse adicionalmente por cromatografía sobre -
Florisil.

PARTE B-2 3β -acetoxi- 5α -pregnan-17 α ,21-diol-20-ona

25 A una solución de 200 mg. de 3β -acetoxi-17-vinili-
den- 5α -androstano en 80 ml. de éter dietílico se le agrega
1 g. de tetróxido de osmio en 3 gotas de agua. La reacción
se deja a temperatura ambiente por 10 días y se filtra en-
tonces. El filtrado etéreo se lava con solución de tiosul-
fato de sodio y agua, se seca sobre sulfato de sodio y eva-
30

383319



1970

1 pora. El residuo se purifica por cromatografía sobre silicato de magnesio eluyendo con hexano y después con hexano-acetato de etilo (4:1) para dar la 3β -acetoxi- 5α -pregnan- 17α ,21-diol-20-ona.

5 PARTE B-3 3β -acetoxi- 17α -(3'-clorobenzoiloxi)- 5α -pregnan-20-ona y 3β -acetoxi-21-(3'-clorobenzoiloxi)- 5α -pregnan- 17α -ol-20-ona.

10 A una solución de 1 g. de 3β -acetoxi-17-viniliden- 5α -androstano en 20 ml. de cloroformo se le agregan 1,3 g. de ácido m-cloroperbenzoico al 85%. La mezcla de reacción resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este período se lava con bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo de la evaporación se cromatografía sobre Florisil
15 eluyendo con benzol-acetato de etilo (98:2) para dar la 3β -acetoxi- 17α -(3'-clorobenzoiloxi)- 5α -pregnan-20-ona y la 3β -acetoxi-21-(3'-clorobenzoiloxi)- 5α -pregnan- 17α -ol-20-ona.

EJEMPLO 8.

20 PARTE A. 9α -fluoro-17-viniliden- 5α -androstan- 3β ,11 β -diol

25 Se destilan 100 ml. de éter dimetildietilenglicólico. El destilado se refluja sobre sodio metálico por un período de 2 horas, al cabo de las cuales se destila nuevamente. - Quince mililitros del éter dimetildietilenglicólico anhidro así preparado se agitan con polvo de zinc durante un período de 2 horas, a temperatura ambiente. La mezcla se filtra entonces y al filtrado se le agrega 1 g. de 9α -fluoro-17 α -etinil- 17β -acetoxi- 5α -androstan- 3β ,11 β -diol, a temperatura ambiente. A la solución resultante se le agregan 10 g.
30 de polvo de zinc en porciones y a temperatura ambiente. Des

383319



1970

1 pués de la adición se calienta la mezcla de reacción al punto de ebullición y se mantiene bajo condiciones de reflujo durante 7 horas. Durante todo este período se mantienen las condiciones anhidras. Al cabo de este tiempo se filtra la solución, se concentra bajo alto vacío, y el residuo se cromatografía sobre Florisil eluyendo con hexano:éter (95:5) para dar el 9 α -fluoro-17-viniliden-5 α -androstano-3 β ,11 β -diol.

10 Por acetilación convencional con anhídrido acético en piridina y a temperatura ambiente se obtiene el 3 β -acetoxi-9 α -fluoro-17-viniliden-5 α -androstano-11 β -ol.

PARTE B-1. 9 α -fluoro-5 α -pregnan-3 β ,11 β ,17 α ,21-tetrol-20-ona.

15 A una mezcla de 102 g. de tetróxido de osmio, 500 ml. de éter diisopropílico y 5 ml. de agua se le agrega una mezcla de 175 g. de 9 α -fluoro-17-viniliden-5 α -androstano-3 β ,17 β -diol y 1,5 lts. de éter diisopropílico. La mezcla resultante se agita durante 4 días a 40°C se enfría y filtra. El filtrado se lava con solución acuosa de tiosulfato de sodio y agua, se seca sobre sulfato de magnesio y evapora. El residuo se cromatografía sobre silicato de magnesio eluyendo con isooctano, para dar la 9 α -fluoro-5 α -pregnan-3 β ,11 β ,17 α ,21-tetrol-20-ona.

25 PARTE B-2. 3 β ,17 α -diacetoxi-9 α -fluoro-5 α -pregnan-11 β -ol-20-ona y 3 β ,21-diacetoxi-9 α -fluoro-5 α -pregnan-17 α ,11 β -diol-20-ona.

30 A una mezcla de 60 g. de carbonato de sodio dispersado en 150 ml. de cloruro de metileno se le agregan 30 ml. de ácido peracético al 13%, bajo agitación y a temperatura ambiente. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente

383319



1970

1 por 75 minutos y se filtra entonces. Al filtrado se agrega
sulfato de sodio y la mezcla se filtra otra vez. Al filtra
do se le agregan 3 g. de carbonato de sodio y 1 g. de 3/β -
acetoxi-9α -fluoro-17-viniliden-5α -androstan-11/β -ol. La
5 mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por 24
horas al cabo de las cuales se somete a vacío. Después se
agrega acetato de etilo a la mezcla y se lava con bicarbona
to de sodio, agua y solución saturada de cloruro de sodio.
La solución resultante se evapora y el residuo se cromato
10 grafía con benceno que contiene 2% de acetato de etilo, para
dar la 3/β, 17α -diacetoxi-9α -fluoro-5α -pregnan-11/β -ol-
20-ona y la 3/β, 21-diacetoxi-9α -fluoro-5α -pregnan-11/β,
17α -diol-20-ona.

EJEMPLO 9.

15 PARTE A. 16α -metil-17-viniliden-5α -androstan-3/β -ol-11-
ona.

Se agrega 1 g. de 16α -metil-17α -etinil-17/β -propio
niloxi-5α -androstan-3/β -ol-11-ona a 50 ml. de diglima an
hidra (preparada como se describe en el Ejemplo 2, anterior
20 a temperatura ambiente y bajo agitación. A la solución re
sultante se le agregan 15 g. de polvo de zinc manteniendo
la mezcla a temperatura ambiente y bajo agitación. Después
de agregar el polvo de zinc se agregan 5 gotas de ácido -
clorhídrico al 36%. La mezcla de reacción resultante se ca
25 lienta entonces a ebullición y se mantiene bajo reflujo y
bajo condiciones anhidras durante 15 horas. Se filtra en
tonces, se concentra y el residuo resultante se cromatogra
fía sobre Florisil, eluyendo con hexano:éter (95:5) para -
dar la 16α -metil-17-viniliden-5α -androstan-3/β -ol-11-ona.

30 PARTE A-2. 3/β -acetoxi-16α -metil-17-viniliden-5α -andros-



383319

1 tan-11-ona.

5 Una mezcla de 204 g. de 16α -metil-17-viniliden- 5α -androstan- 3β -ol-11-ona, 600 ml. de piridina y 300 ml. de anhídrido acético se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. Se vierte entonces en agua de hielo y el sólido formado se filtra, se lava con agua y se seca para dar la 3β -acetoxi- 16α -metil-17-viniliden- 5α -androstan-11-ona que se purifica adicionalmente por recristalización de acetona:hexano.

10 PARTE B. 3β -acetoxi- 16α -metil- 5α -pregnan-17 α ,21-diol-11,20-diona.

15 Una mezcla de 166 g. de 3β -acetoxi- 16α -metil-17-viniliden- 5α -androstan-11-ona en 1,5 lts. de tetrahydrofurano se agrega a una mezcla de 456 g. de tetróxido de osmio 500 ml. de tetrahydrofurano y 5 ml. de agua. La mezcla resultante se agita durante 20 días a 30°C , se enfría y filtra. El filtrado se lava con solución acuosa de tiosulfato de sodio y agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre silicato de magnesio 20 cromatográfico eluyendo con ciclohexano, para dar la 3β -acetoxi- 16α -metil- 5α -pregnan-17 α ,21-diol-11,20-diona.

EJEMPLO 10.

25 PARTE A. $3,3$ -etilendioxi-17-viniliden- 5α -androstan- 16α -ol

30 De acuerdo con el procedimiento establecido en el Ejemplo 2 para el éter dimetildietilenglicólico se prepara una cantidad de éter dimetiltriethylenglicólico anhidro. El solvente anhidro así obtenido se trata entonces con polvo de zinc a temperatura de reflujo como se describió para el éter dimetildietilenglicólico en el Ejemplo 1. Al éter dimetiltriethylenglicólico anhidro resultante tratado con zinc

383319

21



1 se le agrega 1 g. de 3,3-etilendioxi-17 α -etinil-17 β -buti-
riloxi-5 α -androstan-16 α -ol. A la solución resultante se
le agregan 25 g. de polvo de zinc en porciones, a tempera-
tura ambiente y bajo agitación. Después de la adición la -
5 mezcla reaccionante se calienta a ebullición y se mantiene
bajo condiciones anhidras y a reflujo durante un período de
6 horas. La mezcla reaccionante se filtra entonces, se con-
centra y el residuo se cromatografía sobre Florisil en la
forma descrita en el Ejemplo 1 para dar 3,3-etilendioxi-17-
10 viniliden-5 α -androstan-16 α -ol.

PARTE B. 3,3-etilendioxi-5 α -pregnan-16 α ,17 α ,21-triol-
20-ona.

A una solución de 500 mg. de 3,3-etilendioxi-17-vini-
liden-5 α -androstan-16 α -ol en 80 ml. de éter se le agregan
15 1 g. de tetróxido de osmio y 1 ml. de peróxido de hidrógeno
acuoso al 3%. La mezcla reaccionante se deja reposar a tem-
peratura ambiente por 10 días y se filtra entonces. El fil-
trado etéreo se lava con solución de tiosulfato de sodio y
agua, se seca sobre sulfato de sodio y evapora. El residuo
20 se purifica sobre silicato de magnesio cromatográfico eluye-
do primero con hexano y luego con hexano:acetato de etilo
(4:1) para dar la 3,3-etilendioxi-5 α -pregnan-16 α ,17 α ,21-
triol-20-ona.

Por hidrólisis del cetal con ácido clorhídrico en -
25 acetona se obtiene la 5 α -pregnan-16 α ,17 α ,21-triol-3,20-
diona.

EJEMPLO 11.

PARTE A. 6 α -metil-9 α -fluoro-17-viniliden-5 α -androstan-
3 β ,11 β -diol.

30 De acuerdo con los métodos establecidos con los Ejem



383319

21 Oct 1944

1 plos anteriores 1 a 4 se convierten en anhídros 50 ml. de
 éter monoetildietilenglicólico, y se pretratan con polvo -
 de zinc. Al éter monoetildietilenglicólico anhidro pretra-
 5 tado se le agregan 2 g. de 6 α -metil-9 α -fluoro-17 α -etinil
 -17 β -acetoxi-5 α -androstan-3 β ,11 β -diol. A la solución re-
 sultante se le agregan 50 g. de polvo de zinc en porciones
 a temperatura ambiente y bajo agitación. Después de agregar
 el zinc se adiciona 1 ml. de solución de ácido clorhídrico
 al 36%. La mezcla reaccionante se calienta entonces a ebu-
 10 llición por un período de 3 horas manteniéndola bajo condi-
 ciones anhidras. Después del período de reflujo se filtra
 la solución, se concentra y el residuo se cromatografía pa-
 ra dar el 6 α -metil-9 α -fluoro-17-viniliden-5 α -androstan-
 3 β ,11 β -diol.

15 **PARTE B. 6 α -metil-9 α -fluoro-5 α -pregnan-3 β ,11 β ,17 α ,
 21-tetrol-20-ona.**

Una mezcla de 25 g. de 6 α -metil-9 α -fluoro-17-vini-
 liden-5 α -androstan-3 β ,11 β -diol y 1,5 lts. de éter diiso-
 propílico se agrega a una mezcla de 102 g. de tetróxido de
 20 osmio, 500 ml. de éter diisopropílico y 5 ml. de agua. La
 mezcla resultante se agita durante 4 días a 40°C, se enfría
 y filtra. El filtrado se lava con solución acuosa de tiosul-
 fato de sodio y agua, se seca sobre sulfato de magnesio y
 25 evapora. El residuo se cromatografía sobre silicato de mag-
 nesio eluyendo con isooctano para dar la 6 α -metil-9 α -fluoro-
 5 α -pregnan-3 β ,11 β ,17 α ,21-tetrol-20-ona.

EJEMPLO 12.

30 **PARTE A. 6 β ,16 α -dimetil-17-viniliden-5 α -androstan-3 β -ol**

De acuerdo con la parte A de los Ejemplos anteriores
 se preparan 100 ml. de éter dimetildietilenglicólico anhi-



383319

1 dro y se pretratan con zinc. Se les agrega 1 g. de 6 β ,16 α -
-dimetil-16 α -etinil-17 β -propioniloxi-5 α -androstan-3 β -ol.
A la solución resultante se le agregan 10 g. de polvo de -
zinc en porciones, bajo agitación y a temperatura ambiente.
5 Después de la adición del zinc se calienta la mezcla reac-
cionante al punto de ebullición y se mantiene bajo condicio-
nes de reflujo por un período de 15 horas. Durante las pri-
meras 8 horas de reflujo se toman medidas para mantener an-
hidra la mezcla de reacción. Después del período de reflujo
10 se filtra la solución y el filtrado se concentra para dar
un residuo que se cromatografía sobre gel de sílice, obte-
niéndose así el 6 β ,16 α -dimetil-17-viniliden-5 α -androstan-
-3 β -ol.

15 PARTE B. 6 β ,16 α -dimetil-17 α -(3'-clorobenzoiloxi)-5 α -
pregnan-3 β -ol-20-ona y 6 β ,16 α -dimetil-21-(3'-
clorobenzoiloxi)-5 α -pregnan-3 β ,17 α -diol-20-ona.

A una solución de 1 g. de 6 β ,16 α -dimetil-17-vinili-
den-5 α -androstan-3 β -ol en 20 ml. de cloroformo se le agre-
gan 1,3 g. de ácido m-cloroperbenzoico al 85%. La mezcla de
20 reacción resultante se deja reposar a temperatura ambiente
por 24 horas. Al cabo de este tiempo se extrae con bicar-
bonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y evapora.
El residuo de la evaporación se cromatografía sobre Flori-
sil eluyendo con benceno que contiene 2% de acetato de eti-
25 lo, para dar 6 β ,16 α -dimetil-17 α -(3'-clorobenzoiloxi)-5 α -
pregnan-3 β -ol-20-ona y 6 β ,16 α -dimetil-21-(3'-clorobenzoi-
loxil)-5 α -pregnan-3 β ,17 α -diol-20-ona.

EJEMPLO 13.

30 De acuerdo con los métodos de los Ejemplos preceden-
tes, a partir de los 17 α -etinil-17 β -aciloxi esteroides -



383319

1 correspondientes se preparan los siguientes 17-viniliden derivados:

- 6 α -metil-17-vinilidenandrost-4-en-3-ona,
- 6 α -metil-17-vinilidenestr-4-en-3-ona,
- 5 6 α -fluoro-17-vinilidenandrost-4-en-3-ona,
- 6 α -fluoro-17-vinilidenestr-4-en-3-ona,
- 6 β -fluoro-17-vinilidenestr-4-en-3-ona,
- 6 α ,7 α -difluorometilen-17-vinilidenandrost-4-en-3-ona,
- 6 α ,7 α -difluorometilen-17-vinilidenestr-4-en-3-ona,
- 10 6 α ,7 α -metilen-17-vinilidenandrost-4-en-3-ona,
- 1 α ,2 α -difluorometilen-17-vinilidenestr-4-en-3-ona,
- 6-metil-17-vinilidenandrosta-4,6-dien-3-ona,
- 6-cloro-17-vinilidenestra-4,6-dien-3-ona,
- 6-fluoro-17-vinilidenestra-4,6-dien-3-ona,
- 15 17-vinilidenandrosta-1,4,6-trien-3-ona,
- 6-cloro-17-vinilidenandrosta-1,4,6-trien-3-ona,
- 6 α -cloro-17-vinilidenandrosta-1,4,dien-3-ona,
- 17-vinilidenandrosta-1,4-dien-3-ona,
- 17-vinilidenandrost-4-eno,
- 20 6 α -metil-17-vinilidenandrostan-3 β ,16 α -diol,
- 6 β ,16 α -dimetil-9 α -fluoro-17-vinilidenandrostan-3 β ,11 β -diol,
- 6 α -metil-17-vinilidenandrostan-3 β ,11 β -diol,
- 17-vinilidenandrostan-3 β ,16 α -diol,
- 25 1 α ,2 α -oxido-17-vinilidenandrostan-3 β -ol,
- 17-vinilidenandrostan-3 β ,11 β -diol,
- 6 α -fluoro-17-vinilidenandrostan-3 β -ol,
- 9 α ,11 β -oxido-17-vinilidenandrostan-3 β -ol,
- 16 α ,16 β -difluoro-17-vinilidenandrostan-3 β -ol,
- 30 6 β -fluoro-17-vinilidenandrostan-3 β ,5 α -diol,

383319



1970

- 1 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,230,231,232,233,234,235,236,237,238,239,240,241,242,243,244,245,246,247,248,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,290,291,292,293,294,295,296,297,298,299,300,301,302,303,304,305,306,307,308,309,310,311,312,313,314,315,316,317,318,319,320,321,322,323,324,325,326,327,328,329,330,331,332,333,334,335,336,337,338,339,340,341,342,343,344,345,346,347,348,349,350,351,352,353,354,355,356,357,358,359,360,361,362,363,364,365,366,367,368,369,370,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,382,383,384,385,386,387,388,389,390,391,392,393,394,395,396,397,398,399,400,401,402,403,404,405,406,407,408,409,410,411,412,413,414,415,416,417,418,419,420,421,422,423,424,425,426,427,428,429,430,431,432,433,434,435,436,437,438,439,440,441,442,443,444,445,446,447,448,449,450,451,452,453,454,455,456,457,458,459,460,461,462,463,464,465,466,467,468,469,470,471,472,473,474,475,476,477,478,479,480,481,482,483,484,485,486,487,488,489,490,491,492,493,494,495,496,497,498,499,500,501,502,503,504,505,506,507,508,509,510,511,512,513,514,515,516,517,518,519,520,521,522,523,524,525,526,527,528,529,530,531,532,533,534,535,536,537,538,539,540,541,542,543,544,545,546,547,548,549,550,551,552,553,554,555,556,557,558,559,560,561,562,563,564,565,566,567,568,569,570,571,572,573,574,575,576,577,578,579,580,581,582,583,584,585,586,587,588,589,590,591,592,593,594,595,596,597,598,599,600,601,602,603,604,605,606,607,608,609,610,611,612,613,614,615,616,617,618,619,620,621,622,623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,694,695,696,697,698,699,700,701,702,703,704,705,706,707,708,709,710,711,712,713,714,715,716,717,718,719,720,721,722,723,724,725,726,727,728,729,730,731,732,733,734,735,736,737,738,739,740,741,742,743,744,745,746,747,748,749,750,751,752,753,754,755,756,757,758,759,760,761,762,763,764,765,766,767,768,769,770,771,772,773,774,775,776,777,778,779,780,781,782,783,784,785,786,787,788,789,790,791,792,793,794,795,796,797,798,799,800,801,802,803,804,805,806,807,808,809,810,811,812,813,814,815,816,817,818,819,820,821,822,823,824,825,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837,838,839,840,841,842,843,844,845,846,847,848,849,850,851,852,853,854,855,856,857,858,859,860,861,862,863,864,865,866,867,868,869,870,871,872,873,874,875,876,877,878,879,880,881,882,883,884,885,886,887,888,889,890,891,892,893,894,895,896,897,898,899,900,901,902,903,904,905,906,907,908,909,910,911,912,913,914,915,916,917,918,919,920,921,922,923,924,925,926,927,928,929,930,931,932,933,934,935,936,937,938,939,940,941,942,943,944,945,946,947,948,949,950,951,952,953,954,955,956,957,958,959,960,961,962,963,964,965,966,967,968,969,970,971,972,973,974,975,976,977,978,979,980,981,982,983,984,985,986,987,988,989,990,991,992,993,994,995,996,997,998,999,1000

EJEMPLO 14.

De acuerdo con los métodos aquí descritos y particularmente por medio de los métodos de los procesos descritos en la parte B de los Ejemplos anteriores apropiados, los compuestos enumerados en el Ejemplo 13 se pueden convertir en los correspondientes 17 α -hidroxi-(aciloxi)-20-ceto y 17 α ,21-dihidroxi-(aciloxi)-20-ceto compuestos, a saber:

15 6 α -metilpregn-4-en-17 α ,21-diol-3,20-diona,
6 α -metil-19-norpregn-4-en-17 α ,21-diol-3,20-diona,
6 α -fluoropregn-4-en-17 α ,21-diol-3,20-diona,
6 α -fluoro-19-norpregn-4-en-17 α ,21-diol-3,20-diona,
6 β -fluoro-19-norpregn-4-en-17 α ,21-diol-3,20-diona, etc.

20 6 α -metil-21-acetoxipregn-4-en-17 α -ol-3,20-diona,
6 α -metil-21-acetoxi-19-norpregn-4-en-17 α -ol-3,20-diona,
6 α -fluoro-21-acetoxipregn-4-en-17 α -ol-3,20-diona,
6 α -fluoro-21-acetoxi-19-norpregn-4-en-17 α -ol-3,20-diona,
6 β -fluoro-21-acetoxi-19-norpregn-4-en-17 α -ol-3,20-diona,
etc.

25 6 α -metil-17 α -(3'-clorobenzoiloxi)-pregn-4-en-3,20-diona,
6 α -metil-17 α -(3'-clorobenzoiloxi)-19-norpregn-4-en-3,20-diona,
6 α -fluoro-17 α -(3'-clorobenzoiloxi)-pregn-4-en-3,20-diona,

30 6 α -fluoro-17 α -(3'-clorobenzoiloxi)-19-norpregn-4-en-3,20-diona,

383319



OCT. 1970

- 1 6β-fluoro-17α-(3'-clorobenzoiloxi)-19-norpregn-4-en-3,20-diona, etc.
- 6α-metil-21-(3'-clorobenzoiloxi)-pregn-4-en-17α-ol-3,20-diona,
- 5 6α-metil-21-(3'-clorobenzoiloxi)-19-norpregn-4-en-17α-ol-3,20-diona,
- 6α-fluoro-21-(3'-clorobenzoiloxi)-pregn-4-en-17α-ol-3,20-diona,
- 6α-fluoro-21-(3'-clorobenzoiloxi)-19-norpregn-4-en-17α-ol-3,20-diona,
- 10 6β-fluoro-21-(3'-clorobenzoiloxi)-19-norpregn-4-en-17α-ol-3,20-diona, etc.
- 6α-metilpregnan-3β,16α,17α,21-tetrol-20-ona,
- 6β,16α-dimetil-9α-fluoropregnan-3β,11β,17α,21-tetrol-20-ona,
- 15 6α-metilpregnan-3β,11β,17α,21-tetrol-20-ona,
- pregnan-3β,16α,17α,21-tetrol-20-ona,
- 1α,2α-oxidopregnan-3β,17α,21-triol-20-ona, etc.
- 3β,21-diacetoxi-6α-metilpregnan-16α,17α-diol-20-ona,
- 20 3β,21-diacetoxi-6β,16α-dimetil-9α-fluoropregnan-11β,17α-diol-20-ona,
- 3β,21-diacetoxi-6α-metilpregnan-11β,17α-diol-20-ona,
- 3β,16α,21-triacetoxipregnan-17α-ol-20-ona,
- 1α,2α-oxido-3β,21-diacetoxipregnan-17α-ol-20-ona, etc.
- 25 6α-metil-17α-(3'-clorobenzoiloxi)-pregnan-3β,16α-diol-20-ona,
- 6β,16α-dimetil-9α-fluoro-17α-(3'-clorobenzoiloxi)-pregnan-3β,11β-diol-20-ona,
- 6α-metil-17α-(3'-clorobenzoiloxi)-pregnan-3β,11β-diol-20-ona,
- 30

- 37 -
383319



1970

1 17 α -(3'-clorobenzoiloxi)-pregnan-3 β ,16 α -diol-20-ona,
1 α ,2 α -óxido-17 α -(3'-clorobenzoiloxi)-pregnan-3 β -ol-20-
ona, etc.

5 6 α -metil-21-(3'-clorobenzoiloxi)-pregnan-3 β ,16 α ,17 α -
triol-20-ona,

6 β ,16 α -dimetil-9 α -fluoro-21-(3'-clorobenzoiloxi)-pregnan
-3 β ,11 β ,17 α -triol-20-ona,

6 α -metil-21-(3'-clorobenzoiloxi)-pregnan-3 β ,11 β ,17 α -triol-
20-ona,

10 21-(3'-clorobenzoiloxi)-pregnan-3 β ,16 α ,17 α -triol-20-ona,
1 α ,2 α -óxido-21-(3'-clorobenzoiloxi)-pregnan-3 β ,17 α -diol
-20-ona, etc.

EJEMPLO 15.

15 Se repite el procedimiento de la parte B-3 del Ejem-
plo 7 utilizando ácido trifluoroperacético, ácido peracéti-
co, ácido perbenzoico y ácido perftálico en lugar del ácido
m-cloroperbenzoico, para preparar respectivamente: 3 β -ace-
toxi-17 α -trifluoroacetoxi-5 α -pregnan-20-ona, 3 β -acetoxi-
21-trifluoro-acetoxi-5 α -pregnan-17 α -ol-20-ona, 3 β ,17 α -
20 diacetoxi-5 α -pregnan-20-ona, 3 β ,21-diacetoxi-5 α -pregnan-
17 α -ol-20-ona, 3 β -acetoxi-17 α -benzoiloxi-5 α -pregnan-20-
ona, 3 β -acetoxi-21-benzoiloxi-5 α -pregnan-17 α -ol-20-ona,
3 β -acetoxi-17 α -ftaloiloxi-5 α -pregnan-20-ona y 3 β -aceto-
xi-21-ftaloiloxi-5 α -pregnan-17 α -ol-20-ona.

25 EJEMPLO 16.

30 Una solución de 10 g. de 17-vinilidenandrost-4-en-3-
ona en 125 ml. de dioxano se trata con 10 ml. de ortoformia
to de etilo y un gramo de ácido p-toluensulfónico y la mez-
cla reaccionante se deja reposar a temperatura ambiente du-
rante 6 horas. Se agregan entonces unas gotas de piridina y

383319



1970

1 no evapora el solvente a sequedad bajo presión reducida.
El residuo sólido se recrystaliza de cloruro de metileno-
metanol, para dar el 3-etoxi-17-vinilidenandrosta-3,5-dieno.

5 Una mezcla de 5 g. de 3-etoxi-17-vinilidenandrosta-
3,5-dieno, 2 g. de acetato de sodio anhidro y 100 ml. de -
acetona se tratan con 32 ml. de agua. La solución se enfria
a 5°C y se agregan 1,1 equivalentes molares de N-clorosuc-
cinimida y 2 ml. de ácido acético glacial. La mezcla se a-
gita por 30 minutos a la misma temperatura y se diluye en-
10 tonces con agua. Después de dejar reposar a 0°C por 15 ho-
ras se filtra el sólido, se lava con agua y se seca al va-
cío, para dar la 6β-cloro-17-vinilidenandrost-4-en-3-ona
que se recrystaliza de acetona.

15 El 6α-cloro compuesto correspondiente se obtiene
disolviendo el compuesto anterior en ácido acético glacial
e introduciendo una corriente lenta de ácido clorhídrico -
gaseoso anhidro por un período de 4 horas y a una temperatu-
ra de 15°C. Después de verter esta mezcla en agua se filtra
el sólido formado, se lava con agua y se seca, para dar la
20 6α-cloro-17-vinilidenandrost-4-en-3-ona que se recrystali-
za de acetona-hexano.

25 Una mezcla de 6 g. de 6β-cloro-17-vinilidenandrost-
4-en-3-ona, 100 ml. de dioxano, 7 ml. de ortoformiato de -
etilo y 0,7 g. de ácido p-toluensulfónico se deja reposar
a temperatura ambiente por 1 1/2 horas, se neutraliza en-
tonces con piridina y se evapora a sequedad bajo presión -
reducida. El residuo se purifica por cromatografía en alú-
mina para dar el 3-etoxi-6-cloro-17-vinilidenandrosta-3,5-
dieno puro.

30 Una solución de 5 g. de 3-etoxi-6-cloro-17-vinilide-

383319



1970

1 nandrosta-3,5-dieno en 20 ml. de dioxano se enfría a 10°C
y se trata con una mezcla de 5,8 g. de 2,3-dicloro-5,6-di-
ciano-1,4-benzoquinona, 45 ml. de dioxano, 4 gotas de agua
5 y 0,3 g. de ácido p-toluensulfónico, y la mezcla reaccio-
nante se agita a 10°C por 2 horas. Se filtra entonces a tra-
vés de 250 g. de alúmina lavada eluyendo el producto con -
cloruro de metileno, obteniéndose así la 6-cloro-17-vinili-
denandrosta-4,6-dien-3-ona que se purifica adicionalmente
por recristalización de cloruro de metileno-metanol.

10 A una solución de 1.95 g. de 6-cloro-17-vinilidenan-
drosta -4,6-dien-3-ona en 50 ml. de dioxano se le agregan
3,1 g. de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, y la -
mezcla se refluja con agitación durante 20 horas. Se enfría
entonces, se filtra la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzohi-
15 droquinona y el filtrado se evapora a sequedad bajo presión
reducida. El residuo se purifica por cromatografía en placa
delgada, para dar la 6-cloro-17-vinilidenandrosta-1,4,6- -
trien-3-ona.

EJEMPLO 17.

20 Una solución de 1 g. de 3 β -acetoxi-17-vinilidenestr-
-4-eno en 100 ml. de metanol se trata con 500 mg. de hidró-
xido de potasio en 1 ml. de agua, y la mezcla se refluja -
por 1 hora. Se vierte entonces en agua y se filtra el sólido
formado, se lava con agua a neutralidad y se seca al aire.
25 Por cristalización de acetona-éter se obtiene el 3 β -hidro-
xi-17-vinilidenestr-4-eno puro.

En forma similar, a partir de los correspondientes
3 β -acetoxi compuestos se obtienen: 3 β -hidroxi-17-vinili-
denestra-4,6-dieno, 3 β -hidroxi-17-vinilidenandrosta-4,6-
30 dieno y 3 β -hidroxi-6 α -metil-17-vinilidenandrost-4-eno.



383319

1

EJEMPLO 18.

5

Una mezcla de 250 mg. de 3 β -hidroxi-17-vinilidenestr-4-eno, 1 ml. de piridina y 1 ml. de anhídrido propiónico se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. Se vierte entonces la mezcla en agua helada y el sólido formado se filtra, se lava con agua y seca para dar el 3 β -propionoxi-17-vinilidenestr-4-eno que se purifica adicionalmente por recristalización de acetona-hexano.

10

En forma similar pero usando otros anhídridos de ácidos carboxílicos en lugar del anhídrido propiónico, v.g. anhídrido caproico, valérico, enántico y ciclopentilpropiónico como agentes esterificantes se obtienen los 3 β -aciloxi-17-vinilidenestr-4-enos correspondientes.

15

EJEMPLO 19.

20

A una solución de 1 g. de 3 β -hidroxi-17-vinilidenestr-4-eno en 25 ml. de benceno se le agregan 2 ml. de dihidropirano y se destilan aproximadamente 5 ml. para eliminar la humedad. Se enfría entonces la mezcla a temperatura ambiente y se le agregan 0,1 g. de ácido p-toluensulfónico, y la mezcla de reacción resultante se mantiene a temperatura ambiente por 24 horas. Al cabo de este tiempo se lava la mezcla de reacción con solución acuosa de carbonato de sodio al 5% y con agua a neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía sobre alúmina eluyendo la columna con hexano, para dar el 3 β -tetra-hidropiran-2'-iloxi-17-vinilidenestr-4-eno que se recristaliza de pentano.

25

30

En forma similar, 3 β -hidroxi-17-vinilidenestra-4,6-dieno, 3 β -hidroxi-17-vinilidenandrosta-4,6-dieno y 3 β -hidroxi-6 α -metil-17-vinilidenandrost-4-eno se convierten en

383319



CT. 1970

1 los tetrahidropiran-2'-il éteres correspondientes.

EJEMPLO 20.

5 A una solución de 5 g. de 3-etoxi-17-vinilidenan-
drosta-3,5-dieno (obtenido como se describió en el Ejemplo
16) en 100 ml. de acetona se le agrega una solución de 2 g.
de acetato de sodio en 32 ml. de agua, y la mezcla resul-
tante se enfría a 0-5°C. Se agregan entonces 1,1 equivalen-
tes molares de N-bromosuccinimida y 2 ml. de ácido acético
glacial, y la mezcla de reacción se agita a 0-5°C por 30
10 minutos. Al cabo de este tiempo se diluye la mezcla con agua
helada y se extrae con cloruro de metileno, los extractos
orgánicos se lavan con agua a neutralidad. se secan sobre
sulfato de sodio y se evaporan a sequedad al vacío. Por -
cristalización del residuo de acetona-éter se obtiene la -
15 6,3-bromo-17-vinilidenandrost-4-en-3-ona pura.

EJEMPLO 21.

20 Una solución de 6 g. de 17 α -acetoxi-5 α -pregnan-3 β -
-ol-20-ona en 120 ml. de piridina se agrega a una mezcla de
6 g. de trióxido de cromo en 20 ml. de piridina. La mezcla
reaccionante se deja reposar a temperatura ambiente durante
15 horas, se diluye con acetato de etilo y se filtra a tra-
vés de celita, tierra de diatomáceas. El filtrado se lava
bien con agua, seca y evapora a sequedad para dar la 17 α -
acetoxi-5 α -pregnan-3,20-diona que puede purificarse adicio-
25 nalmente por recristalización de acetona-hexano.

30 A una solución de 1 g. de 17 α -acetoxi-5 α -pregnan-
3,20-diona en 25 ml. de ácido acético conteniendo unas gotas
de ácido bromhídrico 4N en ácido acético se le agregan 2 -
equivalentes de bromo en 15 ml. de ácido acético glacial,
gota a gota. Después de dejar reposar la mezcla por 5 horas



1970

383319

1 a temperatura ambiente, se vierte en agua de hielo y se fil-
 tra el sólido formado, se lava bien con agua y se seca. Es-
 te material se refluja entonces durante 14 horas con 2 g.
 de yoduro de sodio en 40 ml. de 2-butanona, se deja a tem-
 5 peratura ambiente durante 12 horas, se diluye con agua y se
 extrae con éter. Estos extractos se lavan con solución de
 tiosulfato de sodio y agua y se evaporan bajo presión redu-
 cida. El residuo se disuelve en 35 ml. de acetona y se tra-
 ta bajo atmósfera de dióxido de carbono con una solución -
 acuosa de 11 g. de cloruro crómico. Después de dejar la mez-
 10 cla a temperatura ambiente durante 20 minutos se agrega a-
 gua y se extrae con éter. Estos extractos se lavan con agua
 a neutralidad, se secan y se evaporan. El residuo se mezcla
 con 0,8 g. de carbonato de potasio en 35 ml. de metanol y 7
 15 ml. de agua, y la mezcla se refluja durante 30 minutos. Se
 extrae entonces con cloroformo y los extractos se cromato-
 grafian sobre alúmina empleando cloroformo:benceno (7:3) pa-
 ra dar la -17 α -acetoxipregn-4-en-3,20-diona que se recrís-
 taliza de éter-hexano.

20 Los otros 3-hidroxi-5 α compuestos preparados como
 se describió arriba se pueden convertir en los Δ^4 -3-ceto
 compuestos respectivos en la forma correspondiente a la des-
 crita anteriormente en este Ejemplo. En aquellos casos en
 que el compuesto contiene también un oxhidrilo que compite
 25 con el paso de la oxidación (párrafo 1 anterior) es preferi-
 ble proteger primero estos agrupamientos, como por formaci-
 del grupo 16,17-isopropilidendioxi, de acuerdo con los pro-
 cedimientos estándar o por sterificación o esterificación
 estándar en C-16 α y C-21. Estos procedimientos pueden ilus-
 30 trarse como sigue:

383319



27 OCT. 1970

1 A 120 ml. de acetona conteniendo 1 g. de 5α -pregnan-
- $3\beta,16\alpha,17\alpha,21$ -tetrol-20-ona se le agregan 30 gotas de
ácido perclórico al 70%. La mezcla se deja reposar a tempe-
ratura ambiente durante 1 hora, se le agregan 30 gotas de
5 piridina y la solución se evapora a sequedad bajo presión
reducida. Al residuo se le agregan 30 ml. de agua y la mez-
cla se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extrac-
tos combinados se lavan con agua a neutralidad, secan sobre
sulfato de sodio y evaporan a sequedad. Por trituración del
10 residuo con metanol se obtiene la $16\alpha,17\alpha$ -isopropiliden-
dioxi- 5α -pregnan- $3\beta,21$ -diol-20-ona.

Quando el compuesto así preparado se trata de acuer-
do con el párrafo 2 de este Ejemplo se obtiene la $16\alpha,17\alpha$ -
-isopropilidendioxipregn-4-en-21-ol- $3,20$ -diona.

15 EJEMPLO 22.

Se disuelve 1 g. de 21-acetoxipregn-4-en-11, $\beta,17\alpha$ -
diol- $3,20$ -diona en 12,5 ml. de dimetilformamida, calentan-
do lentamente. A la mezcla fría se le agregan 0,43 g. de -
cloruro de metansulfonilo y 0,5 ml. de piridina. Después de
20 calentar la mezcla reaccionante a 80°C durante 30 minutos,
se enfría, se diluye con agua y se extrae con acetato de -
etilo. Los extractos se lavan con agua, se secan sobre sul-
fato de sodio y se evaporan para dar la 21-acetoxipregna-
4,9(11)-dien- 17α -ol- $3,20$ -diona que se puede purificar adi-
cionalmente por recristalización de acetona:hexano.

25 A una solución de 1,6 g. de 21-acetoxipregna-4,9(11)-
-dien- 17α -ol- $3,20$ -diona en 4 ml. de cloroformo se le agre-
ga una solución de 0,3 g. de cloro en 10 ml. de tetracloru-
ro de carbono, en un período de 5 minutos y bajo agitación
30 continua. Después de dejar reposar la mezcla a temperatura



1970

383319

1 ambiente durante 20 minutos se trata con 10 ml. de solución
acuosa de carbonato de sodio al 5% y se extrae con cloroformo,
5 Los extractos cloroformicos se lavan con agua a neutralidad,
se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a sequedad para dar la 9 α ,11 β -dicloro-21-acetoxipregn-4-en-17 α -ol-3,20-diona que puede recristalizarse de acetona:hexano.

EJEMPLO 23.

10 A una suspensión de 1 g. de 16 α -metil-21-acetoxipregn-4-en-11 β ,17 α -diol-3,20-diona en 7,5 ml. de dioxano anhidro libre de peróxidos se le agregan 1,2 ml. de ortofor-
miato de etilo recién destilado y 0,8 g. de ácido p-toluen-
sulfónico. La mezcla se agita a temperatura ambiente duran-
te 15 minutos y se deja reposar a temperatura ambiente por
15 30 minutos más. Se agregan entonces 0,8 ml. de piridina y
después agua hasta que solidifica el producto. Se filtra el
sólido, se lava con agua y se seca al aire para dar la 3-
etoxi-16 α -metil-21-acetoxipregna-3,5-dien-11 β ,17 α -diol-
20-ona que se recristaliza de acetona-hexano.

20 Una mezcla de 5 g. de 3-etoxi-16 α -metil-21-acetoxi-
pregna-3,5-dien-11 β ,17 α -diol-20-ona, 2 g. de acetato de
sodio anhidro y 100 ml. de acetona se trata con 32 ml. de
agua. La solución se enfría a 5 $^{\circ}$ C y se agregan 1,1 equiva-
lentes molares de N-clorosuccinimida y 2 ml. de ácido acé-
25 tico glacial. La mezcla se agita durante 30 minutos a la
misma temperatura y se diluye entonces con agua. Después
de dejar reposar a 0 $^{\circ}$ C por 15 horas se filtra el sólido,
se lava con agua y se seca al vacío para dar la 6 β -cloro-
16 α -metil-21-acetoxipregn-4-en-11 β ,17 α -diol-3,20-diona
30 que se recristaliza de acetona. El 6 α -cloro compuesto co-

383319



1970

1 rrespondiente se obtiene disolviendo este compuesto en áci-
do acético glacial e introduciendo una corriente lenta de
ácido clorhídrico gaseoso anhidro por un período de 4 horas
a una temperatura de 15°C. El sólido que se forma al verter
5 esta mezcla en agua se filtra, se lava con agua y se seca,
para dar la 6 α -cloro-16 α -metil-21-acetoxipregn-4-en-11 β ,
17 α -diol,3,20-diona que se recristaliza de acetona-hexano.

EJEMPLO 24.

10 Una mezcla de 0,5 g. de 9 α ,11 β -dicloro-21-acetoxi-
pregn-4-en-17 α -ol-3,20-diona, 10 ml. de dioxano y 0,35 g.
de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona se refluja por
10 horas. Se enfría la mezcla, se filtra y se evapora a se-
quedad. El residuo se disuelve en acetona y esta solución
se filtra a través de 10 g. de alúmina y se concentra, para
15 dar la 9 α ,11 β -dicloro-21-acetoxipregna-1,4-dien-17 α -ol-
3,20-diona que se purifica adicionalmente por recristaliza-
ción de acetona-hexano.

20 Una mezcla de 1 g. de 9 α ,11 β -dicloro-21-acetoxi-
pregn-4-en-17 α -ol-3,20-diona, 2 g. de cloranilo, 15 ml. de
acetato de etilo y 5 ml. de ácido acético se refluja bajo
nitrógeno durante 96 horas. La mezcla se enfría entonces y
se lava con solución acuosa fría de hidróxido de sodio al -
10% hasta que los lavados son incoloros. La solución orgáni-
ca se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el acetato
25 de etilo. Por cromatografía del residuo sobre alúmina neutra
se obtiene la 9 α ,11 β -dicloro-21-acetoxipregna-4,6-dien-
17 α -ol-3,20-diona que puede purificarse adicionalmente por
recristalización de acetona:hexano.

30 En resumen la Patente de Invención que se solicita
recaerá sobre las siguientes:

383319

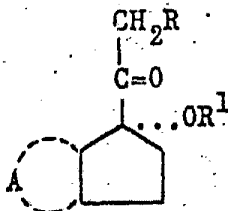


REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados esteroideos terapeuticamente importantes y nuevos compuestos intermedios utiles en este procedimiento, caracterizado porque comprende las etapas de:

- a).- tratar un 17 α -etinil-17 β -aciloxi-androstano con zinc en un éter etilenglicólico para dar el 17-vinilidenandrostano correspondiente y
- b).- oxidar el 17-viniliden androstano resultante.

2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que se prepara un compuesto de fórmula:



donde A es el resto de la molécula esteroidea que comprende los anillos A, B y C, R es hidrógeno, hidroxilo o aciloxi y R¹ es hidrógeno o acilo.

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que en la etapa a) el éter etilenglicólico es un éter mono o dialquílico inferior de las series del dietilenglicol y trietilenglicol, y la etapa b) se efectúa con tetróxido de osmio o un ácido percarboxílico.

4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la etapa a) se efectúa con polvo de zinc en éter dimetildietilenglicólico, a una temperatura comprendida entre 140°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccionante, y la etapa b) se efectúa con tetróxido de osmio o un ácido percarboxílico a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccionante.

Handwritten signature or scribble at the bottom left of the page.

-42
383319



1 5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la etapa a) se efectúa bajo condiciones anhidras empleando éter dimetilendietilenglicólico anhidro y polvo de zinc a una temperatura comprendida entre 140°C y
5 el punto de ebullición de la mezcla reaccionante, y la etapa b) se efectúa a aproximadamente la temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte con tetróxido de osmio en un disolvente etéreo orgánico inerte o con un ácido percarboxílico en un disolvente hidrocarbonado o hidrocarbonado halogenado inerte.
10

15 6.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que en la etapa b) se emplea tetróxido de osmio para preparar el 17 α ,21-dihidroxi-20-cetopregnano correspondiente.

20 7.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que en la etapa b) se emplea un ácido percarboxílico para preparar el 17 α -aciloxi-20-ceto-pregnano y el 17 α -hidroxi-21-aciloxi-20-cetopregnano correspondiente.

25 8.- Un procedimiento que comprende la etapa de tratar un 17 α -etnil-17 β -aciloxi androstano con zinc en un éter etilenglicólico para dar el 17-vinilidenandrostano correspondiente.

30 9.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el éter etilenglicólico es un éter mono o dialquílico inferior de las series del dietilenglicol y del trietilenglicol.

10.-Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 en el que se emplea polvo de zinc en éter dimetildietilenglicólico a una temperatura comprendida entre 140°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccionante.



1970

1

11.-Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: -

5

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS ESTEROIDALES TERAPEUTICAMENTE IMPORTANTES Y NUEVOS COMPUESTOS INTERMEDIOS UTILES EN ESTE PROCEDIMIENTO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de cuarenta y ocho páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 2 setiembre 1.970

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

30