

400376

400376

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	_____
SUBCLASE	_____



1972

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

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

= . =

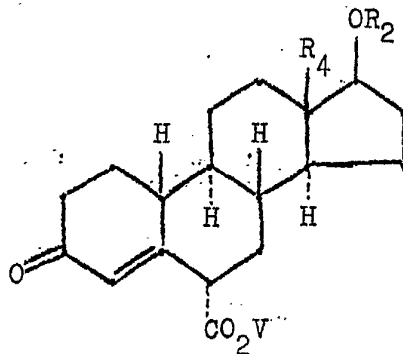
Int. Cl. ² : 6071

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 19-noresteroides.

Los esteroides obtenidos por medio del procedimiento de la presente invención pueden considerarse de la siguiente

5. te fórmula



(I)

10.

POOR QUALITY

400376



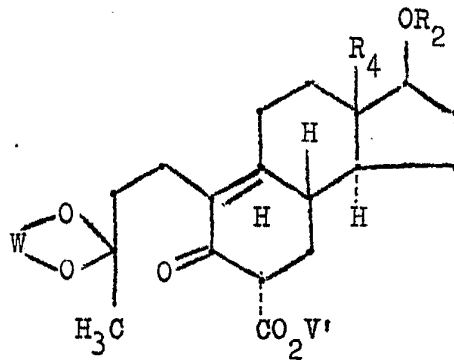
1972

en donde

- V representa hidrógeno o un catión de metal alcalino,
- R₂ corresponde a hidrógeno o un alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior o fenil-alquilo inferior, y
- 5. R₄ es hidrógeno o un grupo alquilo inferior, así como los enantiómeros y racematos de los mismos.

10. De acuerdo con la presente invención, los esteroides de la fórmula general I se preparan por medio de la hidrogenación de un compuesto de la fórmula

15.



(II)

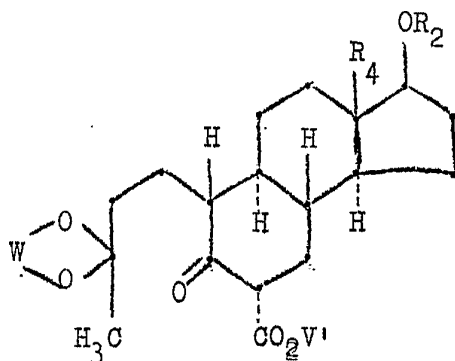
en donde

- 20. R₂ y R₄ tienen el mismo significado anterior,
- V' representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior o arilo o el catión de un metal alcalino, y
- W representa un radical hidrocarburo divalente, o un enantiomero o racemato del mismo,
- 25. separando el grupo cetal en el compuesto resultante de la fórmula

400376



5.

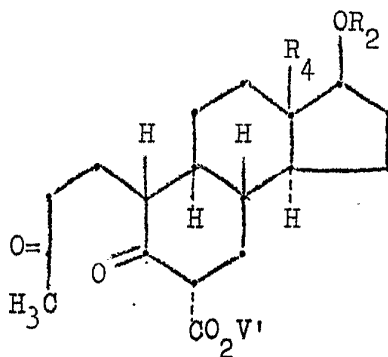


(III)

en donde

10. R_2 , R_4 , V' y W tienen el mismo significado anterior, o un enantiomero o racemato del mismo, y sometiendo el compuesto así obtenido de la fórmula

15.



(IV)

en donde

20. R_2 , R_4 y V' tienen el mismo significado anterior, o un enantiomero o racemato del mismo, a la ciclización e hidrólisis de cualquier grupo carboxilo esterificado $-CO_2V$.

25.

En las fórmulas de esta especificación, los diversos sustituyentes están unidos al núcleo del compuesto por medio de una de dos notaciones, es decir, una línea continua (—) indicando un sustituyente que se encuentra en la orientación beta (es decir, arriba del plano

400376



del papel), o una línea discontinua (- - -) indicando que el sustituyente se encuentra en la orientación alfa (es decir, bajo el plano del papel).

5. Tal como se aplica en la presente especificación, el término "alquilo inferior" comprende los grupos alquílo de cadena lineal o ramificada formados de 1 a 7 átomos de carbono, tal como el metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, t-butilo y otros similares. Los esteroides preferidos son aquellos en donde R_4 representa metilo, etilo o propilo. El término "alquilo inferior" cuando se utiliza en expresiones como "alcoxi inferior-alquilo inferior" y "fenil-alquilo inferior" tienen el mismo significado mencionado antes. Ejemplos de la expresión "alcoxi inferior-alquilo inferior" son el alfa-etoxi-etilo y 3-propoxi-propilo.
- 10.
- 15.

- La expresión alcoxi inferior representa un grupo éster alquílico inferior tal como el metoxi o etoxi, en donde el grupo alquilo inferior es tal como se definió antes. La expresión "arilo" comprende un fenilo o grupo fenilo con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino y halógeno. La expresión "halógeno" comprende al fluor, cloro, bromo y yodo. Los esteroides de las fórmulas Ia y Ib de especial preferencia son aquellos en donde R_2 representa un grupo alquilo inferior, especialmente un grupo ter-butilo.
- 20.
- 25.

Los compuestos de la fórmula general II utilizados como materiales de partida en el procedimiento de la presente invención se pueden obtener como se establece en la especificación de la Patente Belga Nº 739.791.

30. La hidrogenación de un compuesto de la fórmula ge-

400376



nóral II puede realizarse en condiciones normales haciendo uso de un catalizador de metal noble (por ejemplo, paladio al 5% sobre carbón) y de un solvente de tipo alcanol inferior tal como por ejemplo, alcohol etílico, en presencia de una base, de preferencia trietilamina, para producir una sal o éster tricíclica saturada cuyo grupo ceto se encuentra protegido y de la fórmula general III.

La hidrólisis cuidadosa del cetal de la fórmula general III utilizando un ácido acuoso diluido (por ejemplo, ácido clorhídrico 0,01N a una temperatura cercana a 20°C) resulta en la decetalización selectiva para dar lugar a una dicetona de la fórmula general IV.

La ciclización de la cetona de la fórmula general IV puede llevarse a cabo por medio de una base diluida (por ejemplo, hidróxido de sodio 0.1N) en un solvente etéreo miscible con el agua tal como el tetrahidrofurano o el dioxano a una temperatura cercana a 20°C para dar lugar a una sal ácida de esteroide de la fórmula general Ia en donde V representa un catión de metal alcalino. Esta sal ácida de esteroide puede transformarse en el ácido libre por medio de la acidulación.

En términos generales, se considera conveniente realizar la ciclización e hidrólisis en una atmósfera inerte tal como, por ejemplo, en atmósfera de nitrógeno.

Los antípodas ópticos de los compuestos preparados por el procedimiento de la presente invención se pueden obtener por separación del producto final racémico correspondiente o por separación del material de partida racémico o, si se utiliza el material de partida racémico, por separación de cualquier racemato intermedio. La

= 6 =
400376



separación se puede efectuar mediante los procedimientos convencionales. Por ejemplo, los compuestos en donde OR_2 representa un grupo hidroxilo, se puede separar mediante reacción con un ácido dibásico para formar el éster medio.

5. En caso de que los ácidos dibásicos sean, por ejemplo, ácidos alcanoicos inferiores dibásicos tal como el ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico o ácido adípico, o un ácido aromático dibásico como el ácido ftálico, el éster medio resultante se hace reaccionar posteriormente para formar una sal con una base ópticamente activa tal como la brucina, efedrina o quinina, y los productos diastereoisoméricos resultantes se separan. De modo alternativo, el grupo hidroxilo puede esterificarse con un ácido ópticamente activo como el ácido alcanforsulfónico y los ésteres diastereoisoméricos resultantes pueden separarse. Los antídotos ópticos pueden regenerarse de las sales diastereoisoméricas separadas así como de los ésteres correspondientes por medio de los métodos convencionales. Por supuesto, los compuestos en donde OR_2 representa un grupo que puede transformarse en un grupo hidroxilo también pueden separarse de modo similar después de la obtención del grupo hidroxilo.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

25. EJEMPLO 1

- A) Una solución acuosa conteniendo 0.1 mol de la sal de sodio del ácido dl-3beta-terbutoxi-2,3,3a,4,5,7,8,9,9abeta,9balfa-decahidro-6-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-etil)-3aalfa-metil-7-oxo-1H-benz(e)inden-8alfa-carboxílico se hidrógeno a la presión atmosférica y tempera-
- 30.

400376



5. tura ambiente utilizando 30% en peso de un catalizador de paladio al 10% sobre carbón con respecto al peso de ácido carboxílico. Una vez completada la reacción con el hidrógeno, la mezcla se filtró para eliminar el catalizador, con lo cual resultó la sal de sodio del ácido dl-3-beta-terbutoxi-1,2,3,3a,4,5aalfa,6,8,9,9abeta,9balfa-dodecahidro-6alfa-(2-(2-metil-1,1-dioxolan-2-il)-etil)-3abeta-metil-7-oxo-7H-benz(e)inden-8alfa-carboxílico.

10. B) La solución acuosa de la sal de sodio preparada como resultó en la parte (A) se trató con ácido clorhídrico diluido acuoso hasta que el sistema tuvo una concentración de 0.1N en términos de HCl. La solución resultante se agitó a 20°C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. En esta forma resultó una solución acuosa del
15. ácido dl-3beta-terbutoxi-1,2,3,3a,5,5aalfa,6,8,9,9abeta,9balfa-dodecahidro-3abeta-metil-6alfa-(3-oxobutil)-7-oxo-7H-benz(e)inden-8alfa-carboxílico.

20. C) La solución acuosa del ácido carboxílico obtenido de acuerdo con la parte (B) se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio en una cantidad suficiente para que la concentración del sistema fuera de 0.1N en términos de hidróxido de sodio. Se agregó un volumen igual de tetrahidrofurano y la solución total se agitó en atmósfera de nitrógeno a 20°C durante 6 horas. El tetrahidro-
25. furano se evaporó al vacío y la solución básica se sometió a extracción con éter. La solución básica acuosa se aciduló cuidadosamente luego a 0°C con ácido clorhídrico 0.5N de tal forma de lograr un pH de 3.5. La mezcla se sometió inmediatamente a la extracción con acotato de etilo y luego
30. con éter. Los extractos combinados se lavaron con solución

400376



1372

saturada de cloruro de sodio, se desecaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacio, obteniéndose el éter ter-butílico de dl-6alfa-carboxi-19-nortestosterona cruda.

5. D) El éter carboxi dicótonico preparado de acuerdo con la parte (B) se agitó con ácido clorhídrico concentrado a 20°C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla resultante se concentró cuidadosamente al vacio hasta un volumen pequeño.
10. Se agregaron porciones adicionales de metanol y se eliminaron al vacio para remover las últimas trazas de ácido clorhídrico. El residuo sólido resultante proporcionó la dl-6alfa-carboxi-19-nortestosterona cruda.

15. E) Se aplico el procedimiento descrito en la parte (D) utilizando el éter terbutílico de dl-6alfa-carboxi-19-nortestosterona preparada de acuerdo con la parte (C) como material de partida. El producto resultante consistió nuevamente de la dl-6alfa-carboxi-19-nortestosterona cruda.

20. EJEMPLO 2

25. A) Una porción de 415 mg del éster metílico del ácido dl-3beta-2,3,3a,4,5,7,8,9,9abeta-9balfa-decahidro-6-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-etil)-3beta-metil-7-oxo-1H-benz(e)inden-8alfa-carboxílico se disolvió en 21 ml de alcohol etílico absoluto conteniendo 0.5% en volumen de tricetilamina. La mezcla de reacción se hidrogenó en presencia de 145 mg de un catalizador de paladio al 5% sobre carbón a 20°C y presión atmosférica para dar lugar al compuesto ceto saturado éster metílico del ácido
30. dl-3beta-terbutoxi-2,3,3a,4,5,5aalfa,6,7,8,9,9abeta,9balfa-dodecahidro-6alfa-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-etil)

400376



3abeta-metil-7-oxo-1H-benz(e)inden-8alfa-carboxílico en la forma de un aceite.

5. B) El éster metílico saturado preparado de acuerdo con la parte (A) se trató con solución 0.01N de ácido clorhídrico a 20°C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La neutralización cuidadosa de la mezcla de reacción seguida de la extracción con acetato de etilo y el tratamiento usual de la fase orgánica resultó en el éster metílico del ácido dl-3beta-terbutoxi-2,3,3a,4,5,5aalfa,6,7,8,9,9abeta 9aalfa-dodecahidro-3abeta-metil-6alfa-(3-oxobutil)-7-oxo-1H-benz(e)inden-8alfa-carboxílico.

10. C) El éster metílico dietónico preparado de acuerdo con la parte (B) se recuperó en tetrahidrofurano y se agregó la suficiente cantidad de solución de hidróxido de sodio para lograr que el sistema fuera 0.1N en terminos de hidróxido de sodio. La solución resultante se agitó a 20°C durante 6 horas en atmósfera de nitrógeno. El tetrahidrofurano se evaporó al vacío y la solución básica se sometió a extracción con éter. La solución acuosa se aciduló cuidadosamente luego a 0°C con ácido clorhídrico 0.5N de tal forma de obtener un pH de 3.5. La mezcla se sometió inmediatamente a extracción con acetato de etilo y con éter. El extracto combinado se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se desecó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío, obteniéndose el éter terbutílico de dl-6alfa-carboxi-19-nortestosterona cruda.

= . =

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones

400376

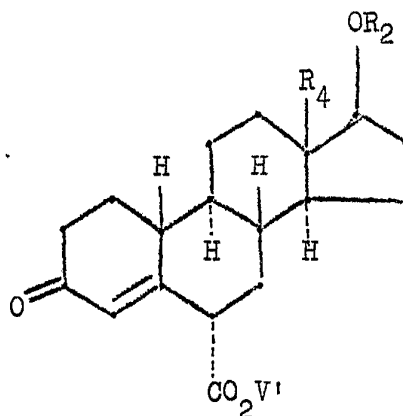


1372

ciones como divisionales de la solicitud de patente de invención nº 372.175 de fecha 3 de Octubre de 1969, con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses seriales nº 765.023 del 4.10.68 y 845.546 del 28.7.69.

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de esteroides, de la fórmula general

10.



(I)

- 15. en donde

V' representa hidrógeno o el catión de un metal alcalino,

R₂ corresponde a hidrógeno o un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior o fenil-alquilo inferior, y

20.

R₄ es hidrógeno o un grupo alquilo inferior, así como los enantiómeros o racematos de los mismos, caracterizado por efectuarse la hidrogenación de un compuesto de la fórmula

