



401765

401765

Int. Cl. ² C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panama.

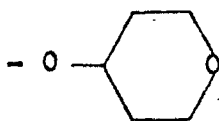
ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UN COMPUESTO"

Prioridad: Patente Estadounidense n.º 135.757 del 20-4-71
" " " n.º 223.339 " 3-2-72

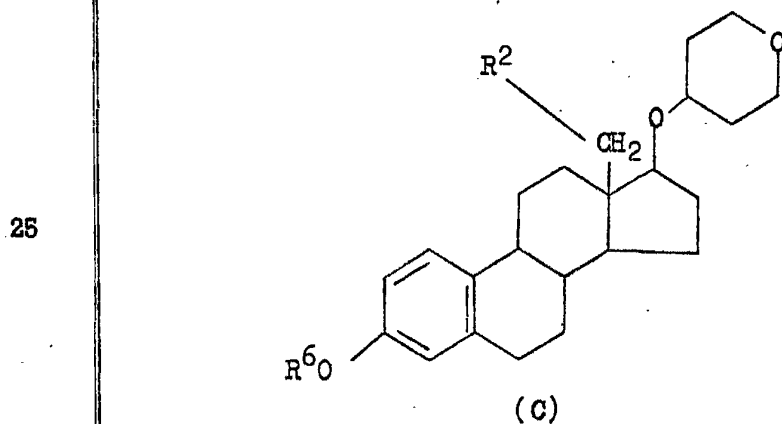
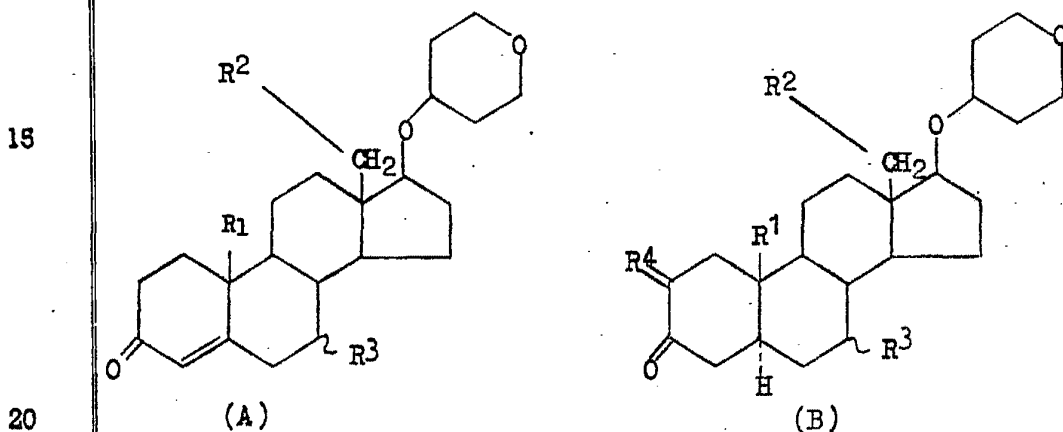
MP.



1 Esta invención se refiere a nuevos éteres esteroides.
2 Más especialmente, esta invención se refiere a éteres
3 esteroides de la serie del androstano y del estrano, en
4 los que el nuevo grupo éter tetrahidropiran-4-iloxi está
5 unido a la posición C-17β y puede ser descrito por la si-
6 guiente fórmula:



10 Los nuevos compuestos de esta invención que contie-
11 nen dicho grupo puede ser representados además por las si-
12 guientes fórmulas estructurales:



En las fórmulas anteriores y en las sucesivas:

401765

14



- 1 R¹ es hidrógeno o metilo;
R² es hidrógeno, metilo o etilo;
R³ es hidrógeno, α-metilo o β-metilo;
R⁴ es hidroximetileno o el grupo R⁵....^H, donde
5 R⁵ es hidrógeno o metilo y
R⁶ es hidrógeno, acilo hidrocarboxílico de menos de
12 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

Dentro de los nuevos compuestos de esta invención
se encuentran los siguientes:

- 10 17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-estr-4-en-3-ona;
17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-androst-4-en-3-ona;
7α-metil-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-estr-4-en-3-ona;
7β-metil-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-estr-4-en-3-ona;
7α-metil-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-androst-4-en-3-ona;
15 7β-metil-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-androst-4-en-3-ona;
y los correspondientes compuestos 18-metilico y 18-etílico
de los mismos;
17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5α-estran-3-ona;
17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5α-androstan-3-ona;
20 7α-metil-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5α-estran-3-ona;
7β-metil-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5α-estran-3-ona;
7α-metil-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5α-androstan-3-ona;
7β-metil-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5α-androstan-3-ona;
y los correspondientes compuestos 18-metilico y 18-etílico
25 de los mismos;
2α-metil-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5α-estran-3-ona;
2α-metil-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5α-androstan-3-ona;
2-hidroximetilen-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5α-estran-3-
ona;
30 2-hidroximetilen-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5α-androstan-

401765



1
5
10
15
20
25
30

3-ona;
y los correspondientes compuestos 7α -metílico, 7β -metílico, 18-metílico, 18-etílico, $7\alpha,18$ -dimetílico, 7α -metil-18-etílico, $7\beta,18$ -dimetílico y 7β -metil-18-etílico de los mismos;
 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-estra-1,3,5-(10)-trien-3-ol;
3-metoxi- 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno;
3-acetoxi- 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno;
3-benzoiloxi- 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno;
y los compuestos 18-metílico y 18-etílico de los mismos.
Son compuestos especialmente valiosos la 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-androst-4-en-3-ona, 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)- 5α -androstan-3-ona y 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol.
Los compuestos de esta invención de fórmulas (A) y (B) presentan gran actividad anabólica y androgénica y, por lo tanto, son útiles en aquellos casos en los que está indicada esta actividad, por ejemplo en el tratamiento para aumentar el peso y en el tratamiento de los pacientes debilitados, especialmente los que se están recuperando en régimen post-operatorio. También pueden ser utilizados en el tratamiento del climaterio en los machos y de la dismenorrea en las hembras. Los compuestos de esta invención de fórmula (C) presentan gran actividad estrogénica y antifertilizante por vía oral y son útiles para aquellos casos en los que está indicada esta actividad, por ejemplo, en el tratamiento de los estados perimenopáusicos y en el control



401765

1 y regulación de la fertilidad. Estos compuestos pueden ser
empleados de la misma forma que los compuestos esteroides
de actividad similar, como oximetolona, noretandrolona,
dromostanolona, propionato de testosterona, mestranol,
5 estradiol, estrógenos conjugados, etc y proporciona los be-
neficios y ventajas de la administración oral debido a su
alta actividad por vía oral.

La técnica anterior ha registrado ciertos éteres
esteroides afines como 17β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-an-
drost-4-en-3-ona, 17β -(tetrahidropiran-2-iloxi)- 5α -andro-
10 tan-3-ona y 17β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10)-
trien-3-ol.

Ahora se ha descubierto que los compuestos de esta
invención presentan una inesperada actividad anabólica y
15 androgénica así como estrogénica y antifertilizante, no evi-
dente anteriormente, que es superior a la presentada por los
compuestos de la técnica anterior más próxima. Así, se han
realizados ensayos normales de la actividad anabólica/andro-
génica que son modificaciones de los métodos básicos descri-
20 tos por Hershberger et al., Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 83,
175 (1953) y por Dorfman, Methods in Hormone Research, Aca-
demy Press, N.Y. (1962), pág. 306 del vol. II. Estos ensa-
yos demuestran que la 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-andro-
4-en-3-ona presenta una actividad androgénica igual ..
25 a tres veces o más la actividad androgénica de la 17β -
(tetrahidropiran-2-iloxi)-andro-4-en-3-ona. Esto es espe-
cialmente importante cuando está indicado un tratamiento que
requiere una gran actividad androgénica. Análogamente, estos
ensayos han demostrado que la 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-
30 5α -androstan-3-ona tiene una actividad anabólica más de 4 ve-

401765



1 ces mayor y una actividad androgénica dos veces mayor que
las correspondientes actividades de la 17β -(tetrahidropi-
ran-2-iloxi)- 5α -androstan-3-ona. Esto es importante cuando
5 está indicado un tratamiento que requiere actividad anabó-
lica y androgénica, ya sea independientemente o en conjunto.

Se han realizado ensayos normales de la actividad
estrogénica y antifertilizante. Estos ensayos han demost-
do que el 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-estra-1,3,5(10)-
trien-3-ol presenta una actividad estrogénica oral aproxi-
10 madamente dos veces mayor que la del 17β -(tetrahidropiran-
2-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol, una actividad estrogé-
nica oral prolongada por lo menos cuatro veces mayor que la
de este compuesto y hasta cuatro veces la actividad antifer-
tilizante del repetido compuesto. Esto es importante cuando
15 está indicado un tratamiento que requiere actividad estrogénica
y antifertilizante alta o prolongada.

Por lo tanto, se ha demostrado que los compuestos
de esta invención son inesperadamente superiores en el as-
pecto biológico a los compuestos de la técnica anterior,
20 porque poseen una actividad androgénica y/o anabólica o
estrogénica y/o antifertilizante muy superior a la que ca-
bría esperar.

Además, se ha descubierto sorprendentemente que los
compuestos de esta invención, en contraste con los éteres
25 de la técnica anterior, son estables a las condiciones de
hidrólisis como las que se encuentran en el estómago de los
animales. La adecuación para administraciones orales de los
compuestos es así potenciada.

Los compuestos de esta invención se preparan direc-
30 tamente por tratamiento del correspondiente compuesto de



401765

1 partida 17 β -hidroxi con un 4-halotetrahidropirano en un
medio de reacción líquido orgánico, como benceno, glima y
dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 50°C
5 y la temperatura de reflujo del disolvente, aproximadamen-
te y empleando hidruro de sodio o litio, óxido de plata, etc.

Alternativamente, los compuestos de partida 3-ceto-
 Δ^4 -17 β -ol son tratados con 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano
en presencia de ácido para dar el correspondiente compues-
to 17 β -(4-metoxitetrahidropiran-4-iloxi). A continuación
10 éste es tratado con anhídrido de ácido o cloruro de acilo
en presencia de metóxido sódico en dimetilsulfóxido. El com-
puesto 3-acetoxi- $\Delta^{3,5}$ resultante es después reducido, por
ejemplo con borohidruro sódico, para dar el correspondiente
compuesto 3-hidroxi- Δ^5 . Este compuesto es tratado después
15 con hidruro de litio y aluminio/cloruro de aluminio para
dar el correspondiente compuesto 3 β -hidroxi-17 β -(tetrahidro-
piran-4-iloxi)- Δ^5 . Estos compuestos son convertidos des-
pués en los correspondientes compuestos 3-ceto- Δ^4 , en las
condiciones de Oppenauer, que a su vez son convertidos en
20 los correspondientes compuestos 5 α en condiciones de Birch.
El Δ^5 -3-ol es convertido en el correspondiente compuesto
5 α por hidrogenación con paladio sobre carbón. Los corres-
pondientes compuestos 2-hidroximetilen-3-ceto-5 α (prepara-
dos por tratamiento de los compuestos 3-ceto-5 α con formia-
25 to de etilo en una base) son hidrogenados para preparar los
correspondientes compuestos 2 α -metil-3-ceto-5 α .

En la serie aromática de Anillo A, las reacciones
con hidruro de litio y aluminio/cloruro de aluminio o con
4-halotetrahidropirano se realizan sobre los 3-alcoxiéter
30 de partida o los compuestos 3-hidroxi de partida, seguido



1

5

10

15

20

25

30

de esterificación convencional de estos últimos, si se desea.

Los compuestos de partida de esta invención pueden ser seleccionados entre la serie de estrano ($R^1 = H$) o del androstano ($R^1 = \text{metilo}$).

Los compuestos de partida pueden ser además de la serie normal ($R^2 = H$) o de la serie C-18 sustituido ($R^2 = \text{metilo o etilo}$). Análogamente, los compuestos de partida de esta invención pueden llevar un grupo 7α -metilo o 7β -metilo (R^3). Si se desea, pueden emplearse como materiales de partida los compuestos 2α -metil-3-ceto- 5α -estrano y -androstano, con introducción del nuevo grupo éter C-17 β de esta invención en la forma antes descrita.

Por el término "alquilo" se entiende un grupo hidrocarbonado saturado alifático monovalente de 1 a 8 átomos de carbono, es decir, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tero-butilo, n-pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo y los diversos isómeros de los mismos. Por el término "acilo hidrocarboxílico" se entiende un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico (hidrocarbonado), con o sin sustituyentes. Estos ácidos pueden estar completamente saturados o presentar grados variables de insaturación (comprendida la aromática), pueden ser de cadena lineal, de cadena ramificada o de estructura cíclica y preferiblemente contienen de 1 a 12 átomos de carbono. Además, pueden estar sustituidos con grupos funcionales, por ejemplo hidroxil, alcoxi de hasta 6 átomos de carbono, aciloxi de hasta 12 átomos de carbono, nitro, amino, halógeno y similares, unidos al esqueleto hidrocarbonado. Los grupos acilo típicos son acetilo, propionilo, butirilo, trimetilacetilo, valerilo, metiletilacetilo, caproilo, tero-butilacetilo, decanoilo, un-

401765



1972

1 decanoilo, benzoilo, fenilacetilo, difenilacetilo, ciclopen-
tilpropionilo, metoxiacetilo, aminoacetilo, dietilaminoace-
tilo, tricloroacetilo, β -cloropropionilo, adamantoil y si-
milares.

5 Los siguientes ejemplos ilustran el método de pueg-
ta en práctica de esta invención.

EJEMPLO 1

10 Se mezclan 10 g de 3-acetoxiandro-5-en-17 β -ol
en 150 ml de éter con 150 mg de ácido p-toluensulfónico (se
cado por destilación azeotrópica de benceno) y la mezcla de
reacción se trata con 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano, a ra-
zón de 1 ml cada vez hasta que la reacción es completa (se-
guida por cromatografía en capa delgada). La reacción se in-
15 terrumpe por adición de 0,5 ml de trietilamina, se lava con
agua y se cristaliza con cuidado en metanol conteniendo pi-
ridina para dar 3-acetoxi-17 β -(4-metoxitetrahidropiran-4-il-
oxi)-andro-5-eno.

20 Una solución de 14 g de cloruro de aluminio en
250 ml de éter seco se trata con una solución de 4 g de hi-
druro de litio y aluminio en 100 ml de éter. En la solución
se extraen 1,5 g de 3-acetoxi-17 β -(4-metoxitetrahidropiran-
4-iloxi)-andro-5-eno. En la solución de hidruro de litio
y aluminio se extraen otros 7 g de esteroide. Una vez comple-
tada la reducción (comprobada por cromatografía en capa del-
25 gada), se agrega solución saturada de cloruro sódico hasta
que se forma un precipitado. Este último se filtra y el pro-
ducto crudo se purifica por cromatografía sobre gel de sili-
ce para dar 17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-andro-5-en-3 β -ol.

30 Se destilan brevemente para eliminar la humedad
200 mg de 17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-andro-5-en-3 β -ol



1 en 25 ml de tolueno conteniendo 1 ml de ciclohexano. Se
añaden 200 mg de isopropóxido de aluminio recién destilado
y la mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas. El pro-
ducto se aísla por destilación en corriente de vapor; ex-
5 tracción y cromatografía para dar 17 β -(tetrahidropiran-4-
iloxi)-androst-4-en-3-ona.

EJEMPLO 2

10 Se mezclan 10 g de androst-4-en-17 β -ol-3-ona en
150 ml de éter con 150 mg de ácido p-toluensulfónico (seca-
do por destilación azeotrópica de benceno) y la mezcla de
reacción se trata con 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano, a ra-
zón de 1 ml cada vez hasta que la reacción es completa (se-
guida por cromatografía en capa delgada). La reacción se
15 interrumpe por adición de 0,5 ml de trietilamina, se lava
con agua y se cristaliza con cuidado en metanol conteniendo
piridina para dar 17 β -(4-metoxitetrahidropiran-4-iloxi)-an-
drost-4-en-3-ona.

20 Se disuelven 2 g de 17 β -(4-metoxitetrahidropiran-
4-iloxi)-androst-4-en-3-ona en 20 ml de dimetilsulfóxido se-
co y la solución se calienta con un equivalente molar de me-
tóxido sódico bajo nitrógeno, a 5-10°C. Al cabo de 20 minu-
tos, se agrega un equivalente molar de anhídrido acético o
de cloruro de acetilo. Al cabo de 1 hora se añade salmuera
25 saturada y el precipitado de 3-acetoxi-17 β -(4-metoxitetrahi-
dropiran-4-iloxi)-androsta-3,5-dieno es recogido, lavado con
agua y cuidadosamente secado.

30 Alternativamente, se disuelven 2 g de 17 β -(4-meto-
xitetrahidropiran-4-iloxi)-androst-4-en-3-ona en 25 ml de te-
trahidrofurano conteniendo 1,2 equivalentes de 5-butóxido po

401765



1972

1 pásico puro. Al cabo de 20 minutos se añade un equivalente
molar de anhídrido acético o de cloruro de acetilo (puro o
disuelto en 10 ml de tetrahidropirano). Al cabo de 1 hora
se añaden 250 ml de salmuera saturada y el 3-acetoxi-17 β -
5 (4-metoxitetrahidropiran-4-iloxi)-androsta-3,5-dieno es ais-
lado por extracción con acetato de etilo.

Por adición de borohidruro sódico en dioxano acu-
so hasta que la reacción es completa, se reducen 20 g de 3-
acetoxi-17 β -(4-metoxitetrahidropiran-4-iloxi)-androsta-3,5-
10 dieno en 150 ml de dioxano. La mezcla se vier-
te sobre una pequeña cantidad de cloruro de hidrógeno diluí-
do y hielo, se filtra, se lava hasta neutralidad, se seca y
se recristaliza en metanol para dar 17 β -(4-metoxitetrahidro-
piran-4-iloxi)-androst-5-en-3 β -ol.

15 Una solución de 14 g de cloruro de aluminio en
250 ml de éter seco se trata con una solución de 4 g de hi-
druro de litio y aluminio en 100 ml de éter. Se extraen en
la solución 1,5 g de 17 β -(4-metoxitetrahidropiran-4-iloxi)-
androst-5-en-3 β -ol. En la solución de hidruro de litio y alu-
20 minio se extraen otros 7 g del esteroide. Una vez completada
la reducción (seguido por cromatografía en capa delgada), se añade
solución saturada de cloruro sódico hasta que se forma un
precipitado. Se filtra este último y el producto crudo se
purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar 17 β -
25 (tetrahidropiran-4-iloxi)-androst-5-en-3 β -ol.

Se destilan brevemente para eliminar la humedad
200 mg de 17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-androst-5-en-3 β -ol
en 25 ml de tolueno conteniendo 1 ml de ciclohexanona. Se
añaden 200 mg de isopropóxido de aluminio recién destilado
30 y la mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas. El pro-

401765



1 ducto se aísla por destilación en corriente de vapor, ex-
tracción y cromatografía para dar 17β -(tetrahidropiran-4-
iloxi)-androst-4-en-3-ona.

5 Los otros compuestos 3-ceto de esta invención que
contienen un nuevo grupo éter 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)
pueden ser preparados a partir de los correspondientes ma-
teriales de partida. Así, por ejemplo, se preparan:

10 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-estr-4-en-3-ona,
 7α -metil- 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-estr-4-en-3-ona,
 7β -metil- 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-estr-4-en-3-ona,
15 7α -metil- 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-androst-4-en-3-ona,
 7β -metil- 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-androst-4-en-3-ona,
 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metilestr-4-en-3-ona,
 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metilandrost-4-en-3-ona,
20 7α -metil- 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metilandrost-4-
en-3-ona,
 7α -metil- 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metilestr-4-en-
3-ona,
 7β -metil- 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metilestr-4-en-
3-ona y
25 7β -metil- 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metilandrost-4-
en-3-ona.

EJEMPLO 3

25 A una solución de 1 g de 17β -(tetrahidropiran-4-
iloxi)-androst-4-en-3-ona en 75 ml de tetrahidrofurano y
125 ml de amoniaco líquido se añaden 0,27 g de litio a lo
largo de un periodo de 20 minutos. La mezcla se calienta a
reflujo con agitación durante 2,5 horas y después se descar-
ga su color por adición cuidadosa de etanol. La solución re-
30 sultante se deja en reposo a temperatura ambiente hasta que

401765

14



1 se ha evaporado el amoniaco y el residuo se sacude después
con 100 ml de una mezcla 1:1 de agua y cloruro de metileno.
Se separa la capa acuosa y se extrae con cloruro de metile-
no y después los extractos y la capa orgánica combinados
5 se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan. Este resi-
duo se disuelve en 100 ml de una mezcla 5:9 de cloruro de
metileno y acetona y se valora con ácido crómico 8 N, man-
teniendo una temperatura de 25°C. Después se añaden 13 ml
de agua sacudiendo suavemente y la fase acuosa se separa y
10 extrae con cloruro de metileno. Los extractos y la capa or-
gánica combinados se secan sobre sulfato magnésico y evapo-
ran a sequedad para dar 17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5α-
androstan-3-ona, que puede ser purificada de nuevo por re-
cristalización en éter/hexano.

15 De forma similar, los compuestos preparados en
la forma descrita en los Ejemplos 1 y 2 anteriores son tra-
tados para preparar los correspondientes 3-ceto-5α-derivados
17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5α-estran-3-ona,
7α-metil-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5α-estran-4-ona,
20 7β-metil-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5α-estran-3-ona,
7α-metil-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5α-androstan-3-ona,
7β-metil-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5α-androstan-3-ona,
17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metil-5α-estran-3-ona,
17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metil-5α-androstan-3-ona,
25 7α-metil-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metil-5α-andros-
tan-3-ona,
7α-metil-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metil-5α-estran-
3-ona,
7β-metil-17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metil-5α-estran-
3-ona y

POOR
QUALITY

401765 14 ABR. 1972



1 7 β -metil-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metil-5 α -andros-
tan-3-ona.

EJEMPLO 4

5 A una solución agitada de 3 g de 17 β -(tetrahidro-
piran-4-iloxi)-5 α -androstan-3-ona en 60 ml de benceno anhi-
dro se añade una suspensión de 3 ml de formiato de etilo y
1,3 g de hidruro sódico en aceite mineral, enfriando y en
atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita a la temperatu-
ra ambiente durante 24 horas y después se añade hexano has-
10 ta que se produce la precipitación completa. El sólido que
se forma se recoge, se seca a vacío y se suspende en solu-
ción acuosa de ácido clorhídrico. Esta suspensión se agita
a la temperatura ambiente durante $\frac{1}{2}$ hora y después se fil-
tra. El sólido así recogido se lava con agua y se seca pa-
15 ra dar 2-hidroximetilen-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-5 α -
androstan-3-ona que se recristaliza en cloruro de metileno/
hexano.

20 De forma similar, pueden prepararse los correspon-
dientes compuestos 2-hidroximetilénicos de los otros compues-
tos preparados en la forma descrita en el Ejemplo 3, por
ejemplo:

2-hidroximetilen-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-5 α -estran-
3-ona,

25 2-hidroximetilen-7 α -metil-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-5 α -
estran-3-ona,

2-hidroximetilen-7 β -metil-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-5 α -
estran-3-ona,

30 2-hidroximetilen-7 α -metil-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-5 α -
androstan-3-ona,

401765



- 1 2-hidroximetilen-7 β -metil-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-
5 α -androstan-3-ona,
2-hidroximetilen-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metil-
5 α -estran-3-ona,
5 2-hidroximetilen-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metil-
5 α -androstan-3-ona,
2-hidroximetilen-7 α -metil-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-
metil-5 α -androstan-3-ona,
2-hidroximetilen-7 α -metil-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-
10 metil-5 α -estran-3-ona,
2-hidroximetilen-7 β -metil-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-
metil-5 α -estran-3-ona y
2-hidroximetilen-7 β -metil-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-
metil-5 α -androstan-3-ona.

15

EJEMPLO 5

Una mezcla de 5 g de 17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-
5 α -androstan-3-ona en 40 ml de benceno anhidro exento de tio-
feno, 2 ml de formiato de etilo y 1,5 g de hidruro sódico
se agita durante 8 horas bajo nitrógeno. El sólido que se
20 forma se recoge por filtración, se lava con benceno y des-
pués con hexano y se seca a vacío. Después este material se
añade poco a poco con precaución sobre un exceso de ácido
clorhídrico diluido enfriado con hielo, agitando. El sólido
que se forma se recoge por filtración, se lava con agua y
25 se seca al aire. Un gramo del producto en 15 ml de metanol
se hidrogena con 0,4 g de catalizador de paladio al 10 % en
carbón, previamente hidrogenado, a 25°C y a presión atmosfé-
rica, hasta que se han absorbido dos moles de hidrógeno.
Después se filtra la mezcla, se lava el catalizador con me-
30 tanol caliente y las soluciones combinadas se evaporan a se-



401765

14

1 el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida para dar 2 α -metil-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-5 α -androstan-3-ona, que se recristaliza en acetona.

De forma similar, los productos del procedimiento del Ejemplo 4 anterior pueden ser convertidos en los correspondientes compuestos 2 α -metílicos.

EJEMPLO 7

Se mezclan 10 g de 3-acetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol en 150 ml de éter y 150 mg de ácido p-toluensulfónico (secado por destilación azeotrópica de benceno) y la mezcla de reacción se trata con 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano a razón de 1 ml cada vez hasta que la reacción es completa (seguida por cromatografía en capa delgada). La reacción se interrumpe por adición de 0,5 ml de trietilamina, se lava con agua y se cristaliza con cuidado en metanol conteniendo piridina para dar 3-acetoxi-17 β -(4-metoxitetrahidropiran-4-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno.

Una solución de 14 g de cloruro de aluminio en 250 ml de éter seco se trata con una solución de 4 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de éter. Se extraen en la solución 1,5 g de 3-acetoxi-17 β -(4-metoxitetrahidropiran-4-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno. En la solución de hidruro de litio y aluminio se extraen otros 7 g del esteroide. Una vez completada la reducción (determinado por cromatografía en capa delgada) se añade solución saturada de cloruro sódico hasta que se forma un precipitado. Se filtra este último y el producto crudo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar 17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol.

Alternativamente, se agrega una solución de 100 mg

401765



1972

1 de hidruro de litio y aluminio en éter a una solución de
1,2 g de cloruro de aluminio en éter y se enfría con hielo.
La solución resultante se agita a la temperatura ambiente
durante 1 hora y después se añaden 200 mg de 3-acetoxi-17 β -
5 (4-metoxitetrahidropiran-4-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno.
La solución se calienta a reflujo durante 2 horas (seguida
por cromatografía en capa delgada). Después la solución se
cromatografía en éter/hexano para dar 17 β -(tetrahidropiran-
4-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol, que puede ser recris-
10 talizado en metanol.

De forma similar se preparan 17 β -(tetrahidropiran-
4-iloxi)-18-metilestra-1,3,5(10)-trien-3-ol, 3-metoxi-17 β -
(tetrahidropiran-4-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno, 3-metoxi-
17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metilestra-1,3,5(10)-trie-
15 no, 3-etoxi-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-estra-1,3,5(10)-
trieno y 3-etoxi-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metiles-
tra-1,3,5(10)-trieno, a partir de los compuestos de parti-
da respectivos, obteniéndose el compuesto 3-ol mencionado en
primer lugar en la forma antes descrita partiendo, por ejem-
20 plo, del compuesto 3-acetato.

EJEMPLO 8

Una mezcla de 2 g de 17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-
estra-1,3,5(10)-trien-3-ol en 8 ml de piridina y 4 ml de clc-
ruro de benzóilo se calienta a la temperatura del baño de
25 vapor durante 1 hora. Después la mezcla se vierte sobre agua
de hielo y el sólido que se forma se recoge por filtración,
se lava con agua y se seca para dar 3-benzoiloxi-17 β -(tetra-
hidropiran-4-iloxi)-trieno, que es purificado de nuevo por
recristalización en cloruro de metileno/hexano.

30 De forma similar, se prepara 3-acetoxi-17 β -(tetra-

401765



1972

1 hidropiran-4-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno empleando clo-
ruro de acetilo. Los otros compuestos acílicos hidrocarbo-
xílicos se preparan también de esta forma, empleando el clo-
5 ruro de acilo apropiado. Análogamente, se preparan 3-aceto-
xi-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metil-estra-1,3,5(10)-
trieno y 3-benzoiloxi-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-me-
tilestra-1,3,5(10)-trieno.

EJEMPLO 9

Se hidrogena durante 30 minutos una suspensión
10 de 0,5 g de catalizador de paladio al 5 % en carbón en
50 ml de metanol. Se añade una solución de 2 g de 17 β -(te-
trahidropiran-4-iloxi)-androst-5-en-3 β -ol en 200 ml de me-
tanol y se hidrogena con agitación hasta que cesa la absor-
ción de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración
15 y la solución se evapora para dar 17 β -(tetrahidropiran-4-
iloxi)-5 α -androstan-3 β -ol, que se recristaliza en cloruro
de metilo/hexano para purificarlo de nuevo.

A una solución agitada de 1 g de 17 β -(tetrahidro-
piran-4-iloxi)-5 α -androstan-3 β -ol en 10 ml de acetona, en-
20 friada a 0°C, se añade bajo nitrógeno una solución de áci-
do crómico 8 N (preparada mezclando 26 g de trióxido de
cromo con 23 ml de ácido sulfúrico concentrado y diluyendo
con agua hasta 100 ml), hasta que el color del reactivo per-
siste en la mezcla. Después la mezcla se agita durante 5 mi-
25 nutos a 0-5°C y se diluye con agua. El sólido que se forma
se recoge por filtración, se lava con agua y se seca a va-
cío para dar 17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-5 α -androstan-3-
ona que puede ser purificado de nuevo por recristalización
en acetona/hexano.

30



1972

401765

EJEMPLO 10

1

Una mezcla de 1 g de 5 α -androstan-17 β -ol-3-ona y 5 g de 4-yodotetrahidropirano en 25 ml de benceno se destila bajo nitrógeno para eliminar la humedad. Después se añaden 3 g de carbonato de plata y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Luego se cromatografía la mezcla sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 7:1) para dar 17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-5 α -androstan-3-ona.

5

EJEMPLO 11

10

Se hidrogenan 40 g de 3 β -acetoxiandrost-5-en-17-ona en 1,4 litros de etanol con 5 g de paladio al 10 % en carbón para dar 3 β -acetoxi-5 α -androstan-17-ona.

15

Se enfría a 0°C una mezcla de 25 g de 3 β -acetoxi-5 α -androstan-17-ona, 300 ml de dioxano y 10 % de agua. Se añaden alrededor de 3 g de borohidruro sódico. Una vez completada la reducción, la mezcla se vierte sobre agua y hielo y ácido clorhídrico diluido. Se filtra la mezcla resultante y se cristaliza en benceno/hexano para dar 3 β -acetoxi-5 α -androstan-17 β -ol.

20

Se dispersan 14 g de 3 β -acetoxi-5 α -androstan-17 β -ol en 150 ml de éter. A la solución se añaden 100 mg de ácido p-toluensulfónico en benceno (secado azeotrópicamente). Se añade 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano, a razón de 1 ml cada vez, a lo largo de 6 horas. La mezcla se apaga con trietilamina. Por filtración cristaliza 3 β -acetoxi-17 β -(4-metoxitetrahidropiran-4-iloxi)-5 α -androstan-3-ona.

25

Por hidrólisis con hidróxido potásico en metanol se obtiene 17 β -(4-metoxitetrahidropiran-4-iloxi)-5 α -androstan-3 β -ol. Este compuesto es tratado con cloruro de aluminio/hidruro de litio y aluminio, en la forma antes descrita,

30

40 1765

14 ABR 1972

1 para dar 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)- 5α -androstan- 3β -ol que es oxidado (Jones) como ya se ha descrito para dar 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi)- 5α -androstan-3-ona.

EJEMPLO 12

5 Una mezcla de 2 g de estra-1,3,5(10)-trien-3-ol-17-ona en 8 ml de piridina y 4 ml de cloruro de aceto se calienta a la temperatura del baño de vapor durante 1 hora. Después la mezcla se vierte sobre agua de hielo y el sólido que se forma se recoge por filtración, se lava con agua
10 y se seca para dar 3-acetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona que es purificada de nuevo por recristalización en cloruro de metileno/hexano.

15 Una solución de 2 g de 3-acetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro se enfría a -75°C en un baño de hielo seco y acetona y se trata con una solución previamente enfriada de 0,6 g de hidruro de litio y tri-terc-butoxialuminio en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. Después de mantener a reflujo la mezcla de reacción durante 15 minutos, se enfría y se vierte sobre agua
20 de hielo, extrayendo varias veces con acetato de etilo. Estos extractos se lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a sequedad para dar 3-acetoxiestra-1,3,5(10)-trien- 17β -ol.

25 Análogamente se preparan 3-acetoxi-18-metilestra-1,3,5(10)-trien- 17β -ol y 3-acetoxi-18-etilestra-1,3,5(10)-trien- 17β -ol. Los compuestos así preparados son útiles como se ha descrito en el Ejemplo 7.

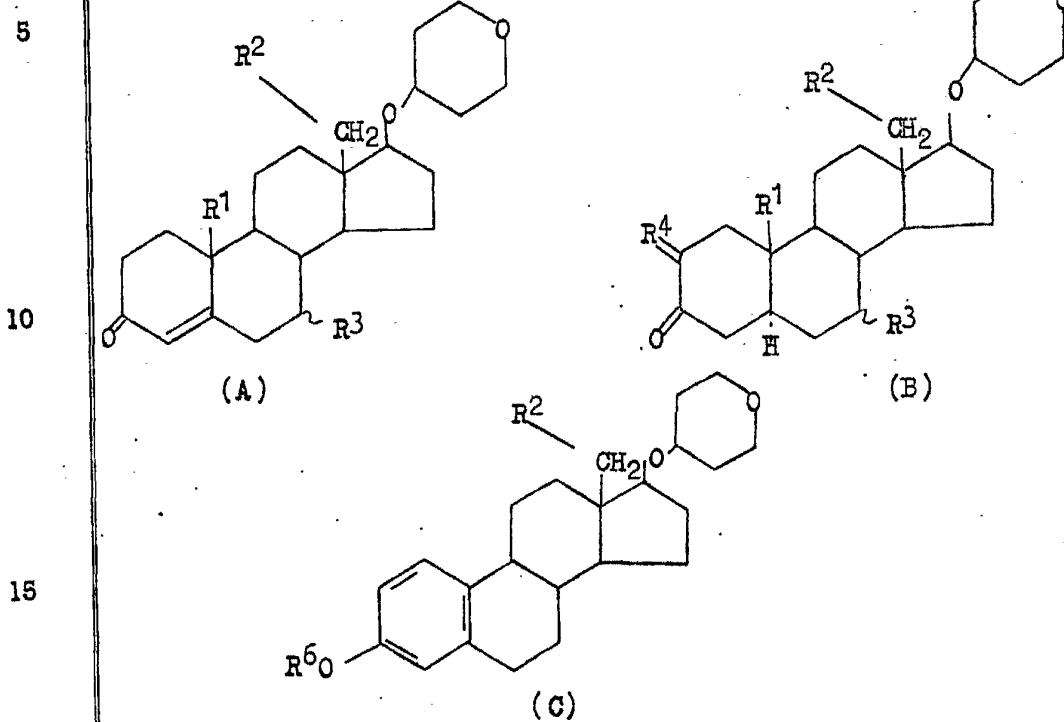
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



401765

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto seleccionado entre el grupo de compuestos representados por las siguientes fórmulas:



donde

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es hidrógeno, metilo o etilo;

R³ es hidrógeno, α -metilo o β -metilo;

R⁴ es hidroximetileno o el grupo R⁵ ... $\begin{matrix} \text{H} \\ | \end{matrix}$, donde R⁵ es hidrógeno o metilo y

R⁶ es hidrógeno, acilo hidrocarboxílico de menos de 12 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

cuyo procedimiento consiste en:

1) tratar el correspondiente compuesto 17 β -hidroxi con un 4-halotetrahidropirano en condiciones de reacción

2) tratar un compuesto 3-ceto- Δ^4 -17 β -hidroxi con 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano en presencia de ácido, para

30

401765



72

- 1 dar el correspondiente compuesto 17β -(4-metoxitetrahidropiran-4-iloxi) y, después de convertido este último en el compuesto 3-hidroxi- Δ^5 a través del acetato de 3-enol, tratar con hidruro de litio y aluminio/cloruro de aluminio
- 5 para dar el compuesto 3-hidroxi- Δ^5 - 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi) y
- a) convertir en los correspondientes compuestos 3-ceto- Δ^4 - 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi) el producto de la etapa 2) o bien
- b) convertir el producto de la etapa 2) o de la
- 10 etapa a) en los correspondientes compuestos 3-ceto- 5α - 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi) y
- c) convertir el producto de la etapa b) en los compuestos 2-hidroximetilen-3-ceto- 5α - 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi) o
- 15 d) convertir el producto de la etapa b) en los compuestos 2α -metil-3-ceto- 5α - 17β -(tetrahidropiran-4-iloxi); y
- 3) opcionalmente esterificar de forma convencional el grupo 3-hidroxi de los productos $\Delta^{1,3,5(10)}$.
- 20 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (A).
3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (A) donde R^3 es α -metilo.
- 25 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (A) donde R^3 es hidrógeno.
- 30 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (A) donde cada uno de los grupos R^1 , R^2 y R^3 es hidrógeno; 17β -(tetrahidropiran-

40 1765



1 4-iloxi)-estr-4-en-3-ona.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (A) donde R¹ es metilo y cada uno de los grupos R² y R³ es hidrógeno; 5 17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-androst-4-en-3-ona.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (A) donde cada uno de los grupos R¹ y R³ es hidrógeno y R² es metilo; 10 17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metilestr-4-en-3-ona.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (A) donde cada uno de los grupos R¹ y R² es metilo y R³ es hidrógeno; 15 17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metilandrost-4-en-3-ona.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (A) donde R¹ es metilo, R² es hidrógeno y R³ es metilo.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (B).

11. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (B) donde R³ es hidrógeno y R⁴ es el grupo R⁵...^H!, donde R⁵ es hidrógeno. 20

12. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (B) donde R¹ es metilo, cada uno de los grupos R² y R³ es hidrógeno y R⁴ es el grupo R⁵...^H!, donde R⁵ es hidrógeno; 25 17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5α-androstan-3-ona.

13. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (B) donde cada uno de los grupos R¹, R² y R³ es hidrógeno y R⁴ es el grupo R⁵...^H!, donde R⁵ es hidrógeno; 30 17β-(tetrahidropiran-4-iloxi)-

401765



- 1 5 α -estran-3-ona.
- 5 14. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (B) donde cada uno de los grupos R¹ y R³ es hidrógeno, R² es metilo y R⁴ es el grupo R⁵... \downarrow ^H, donde R⁵ es hidrógeno; 17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metil-5 α -estran-3-ona.
- 10 15. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (B) donde cada uno de los grupos R¹ y R² es metilo, R³ es hidrógeno y R⁴ es el grupo R⁵... \downarrow ^H, donde R⁵ es hidrógeno; 17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-18-metil-5 α -androstan-3-ona.
- 15 16. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (B) donde R¹ es metilo, R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno y R⁴ es el grupo R⁵... \downarrow ^H, donde R⁵ es metilo; 2 α -metil-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-5 α -androstan-3-ona.
- 20 17. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (B) donde R¹ es metilo, R² es hidrógeno, R³ es metilo y R⁴ es el grupo R⁵... \downarrow ^H, donde R⁵ es hidrógeno.
- 25 18. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (C).
19. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (C) donde R² es metilo.
20. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (C) donde R² es hidrógeno.
- 30 21. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (C) donde cada

401765'4 APR 1972



1
5
10
15
20
25
30

uno de los grupos R^2 y R^6 es hidrógeno; 17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol.

22. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (C) donde R^2 es hidrógeno y R^6 es acetilo, 3-acetoxi-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno.

23. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (C) donde R^2 es hidrógeno y R^6 es benzóilo; 3-benzoiloxi-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno.

24. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de Fórmula (C) donde R^2 es hidrógeno y R^6 es metilo; 3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-4-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno.

25. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención, que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de veintiseis páginas mecanografiadas.

Madrid, 14 de Abril de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.D.