

414828



PATENTE DE INVENCION

Case 4-8196/4

LA CL: 6075 / 1 A 614 / 6075
F.E. 28.5-75

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE $5\alpha,6\alpha$ -ESTEROIDEPOXIDOS.-

Solicitante: CIBA-GEIGY A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.-

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de $5\alpha,6\alpha$ -esteroidepóxidos de $5\alpha,6\beta$ -dihidroxiesteroides.

Ya han sido descritos varios métodos para la obtención de $5\alpha,6\alpha$ -esteroidepóxidos a partir de $5\alpha,6\beta$ -trans-

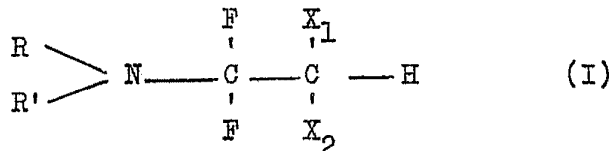


5. dioles. Estos procedimientos se caracterizan porque se han de realizar en dos etapas de reacción: Después de la esterificación de uno o de ambos grupos hidroxilo o el intercambio del grupo 6-hidroxilo por un sustituyente de halógeno, se elimina, bajo condiciones básicas, un resto aciloxi o el sustituyente halógeno y de esta manera se cierra el anillo epóxido.

El procedimiento de la presente invención se caracteriza porque un 5 α ,6 β -dihidroxiesteroide se hace reaccionar en un disolvente orgánico inerte con una amina de fórmula

10.

(I)



15.

en la que X₁ significa cloro o fluor, X₂ significa cloro, fluor o un grupo trifluorometilo y R y R' significan restos de alquilo inferior o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, forman un resto heterocíclico con 5-7 átomos de anillo, con lo que la agrupación trans-diol en el esteroide, empleado como producto de partida, se transforma en un grupo epoxi. Para lograr rendimientos máximos es ventajoso efectuar el procedimiento según la presente invención bajo exclusión de humedad y bajo una atmósfera de gas inerte, tal como, por ejemplo, gas de nitrógeno.

20.

Las ventajas de este nuevo procedimiento consisten en que permite una transformación directa de 5 α ,6 β -dihidroxiesteroideos en 5 α ,6 α -esteroidepóxidos en una sola etapa de reacción, bajo condiciones benignas y con muy buenos rendimientos.

25.

Los reactivos de fórmula (I) ya han sido empleados para transformar alcoholes primarios y secundarios en los co-

30.



5. correspondientes compuestos de fluor (véase, por ejemplo, N.N. Yarovenko & M.A. Raksha, Zhur. Obshch. Khim. 29, 2159 (1959), J. Gen. Chem. 29, 2125 (1959)). En esta reacción se sustituye por fluor directamente el grupo OH, normalmente bajo inversión de la configuración en el átomo de carbono envuelto. Esta reacción también ha sido empleada en alcoholes esteroideos primarios y secundarios (véase por ejemplo, patente US 3.056.807, patente suiza 407.110). En base de estas enseñanzas, sin embargo, no era de prever como se comportarían los trans-dioles vecinales en la reacción con los reactivos de fórmula (I). Los ensayos descritos en la presente solicitud muestran que sorprendentemente en los $5\alpha,6\beta$ -dihidroxiesteroides no se presenta la esperada reacción de intercambio del grupo hidroxilo secundario en la posición 6, que
10. habría de conducir bajo inversión a un 5α -hidroxio- $6\alpha'$ -fluorosteroide, sino que se presenta una rápida transformación a $5\alpha,6\alpha'$ -epoxiesteroides.
- 15.

- Los mencionados restos de alquilo inferior en los reactivos de fórmula (I) son aquellos con 1 - 8 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, restos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo o sus isómeros. Tienen especial preferencia los restos de alquilo inferior con 1-4 átomos de carbono. Ejemplos de "restos heterocíclicos con 5-7 átomos de anillo" son los restos alquilenamino, oxalquilenamino y azaalquilenamino, tales como, por ejemplo,
20. los restos pirrolidino, piperazino, morfolino, piperidino, así como los correspondientes restos heterocíclicos sustituidos con restos alquilo inferior, tales como, por ejemplo, los restos 2-metil-pirrolidino, 4-metil-piperazino o 2,4-dimetilpiperazino.
- 25.
- 30.



Ejemplos de reactivos adecuados para el procedimiento de la presente invención de fórmula (I) son N-(2-cloro-1,1,2-trifluor-etil)-dimetilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoretíl)-dietilamina, N-(1,1,2,2-tetrafluor-etil)-dietilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluor-etil)-metiletilamina, N-(2,2,-dicloro-1,1-difluor-etil)-dietilamina, N-(1,1,2,3,3,3-hexafluor-propil)-dietilamina, etc. El reactivo preferente para la transformación de $5\alpha,6\beta$ -dihidroxiesteroides en $5\alpha,6\alpha$ -epoxiesteroides es la N-(2-cloro-1,1,2-trifluor-etil)-dietilamina.

Los reactivos de fórmula (I) son compuestos conocidos y se pueden obtener, en forma en si conocida, adicionando una amina secundaria de fórmula $RR'NH$ a una olefina halogenada de fórmula $F_2C=CX_1X_2$, donde R, R', X_1 y X_2 tienen el significado arriba indicado.

Para la realización del procedimiento de la presente invención son adecuados aquellos disolventes orgánicos inertes que no reaccionen con los reactivos de fórmula (I), así por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno o tolueno, hidrocarburos alifáticos, tales como hexano o ciclohexano, hidrocarburos halogenados aromáticos y alifáticos, tales como clorobenceno, cloruro metilénico, cloroforno, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano o 1,1,2-tricloroetano, ésteres, tales como por ejemplo, acetato de etilo, cetonas, tales como acetona o metiletilcetona, así como éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano.

Una buena solubilidad de los productos de partida en los disolventes empleados para la reacción a epóxidos según la presente invención es favorable pero no es condición, ya que los reactivos de fórmula (I) empleados, especialmente



- cuando son empleados en exceso, pueden actuar como facilitadores de la disolución permitiendo así la reacción, según la presente invención, también en los disolventes empleados, de los productos de partida que tienen en si una mala solubilidad.
- 5.
- El reactivo de fórmula (I) se emplea en el procedimiento de la presente invención preferentemente en exceso, especialmente en una cantidad de aproximadamente 1,1 - 10 moles por mol de $5\alpha,6\alpha$ -dihidroxiesteroide empleado como producto de partida.
- 10.
- La reacción según la presente invención se puede efectuar, por ejemplo, a temperaturas entre 0° y el punto de ebullición del disolvente empleado. Preferentemente se rebaja a una temperatura de $10 - 30^{\circ}$ en el caso de emplear disolventes libres de oxígeno. En disolventes oxigenados, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetato de etilo o acetona, la velocidad de la reacción queda muy reducida. Para lograr aquí una reacción lo más rápida y completa posible de los $5\alpha,6\beta$ -dihidroxiesteroides se trabaja ventajosamente a temperaturas más elevadas, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.
- 15.
- El tiempo de reacción depende del disolvente, de la solubilidad del producto de partida empleado y de la temperatura de reacción. En disolventes libres de oxígeno asciende ésta, en la mayoría de los casos, a 1 - 60 minutos cuando se trabaja dentro del margen de temperaturas de $10 - 30^{\circ}$. El disolvente oxigenados, tales como por ejemplo, tetrahidrofurano, acetato de etilo o acetona, a temperaturas más elevadas, se necesitan tiempos de reacción entre 1 hora y 24 horas.
- 20.
- 25.
- 30.



- Como se desprende de una solicitud presentada en esta misma fecha, en la cual se reivindica un procedimiento para la obtención de esteroide- $6\beta,5\alpha$ -fluorhidrinas a partir de $5\alpha,6\alpha$ -esteroidepóxidos, se pueden hacer reaccionar
5. los esteroidepóxidos obtenidos, según el procedimiento de la presente invención, en una reacción subsiguiente de lento desarrollo a las mencionadas fluorhidrinas. En disolventes libres de oxígeno la velocidad de reacción es más rápida, en disolventes oxigenados se desarrolla por el contrario solo
10. en forma muy lenta. Por esta razón se recomienda determinar, para cada combinación de los parámetros arriba mencionados, tales como esteroide de partida, disolvente y temperatura, el tiempo de reacción óptimo para lograr un rendimiento en esteroide lo más alto posible, mediante ensayos previos, por
15. ejemplo, siguiendo el desarrollo de la reacción a base de cromatogramas de capa delgada y prestando entonces atención a que en la realización del procedimiento de la presente invención este tiempo de reacción óptimo no sea esencialmente rebasado.
20. El que en la reacción ulterior arriba mencionada, en la que los $5\alpha,6\alpha$ -esteroidepóxidos, obtenidos según el procedimiento de la presente invención, se transforman en $6\beta,5\alpha$ -esteroidefluorhidrinas, en los disolventes oxigenados se desarrolle solamente muy lentamente se debe, sin duda,
25. a que los protones necesarios para la iniciación de esta reacción se ligan tan fuertemente a los átomos de oxígeno de las moléculas del disolvente, que no quedan disponibles para la iniciación de la ulterior reacción a las fluorhidrinas de los esteroidepóxidos, obtenidos según la presente invención.
- 30.



- Al emplear disolventes, en los cuales se disuelven con extraordinaria dificultad los $5\alpha,6\beta$ -dihidroxiesteroides empleados como productos de partida, tales como por ejemplo, los hidrocarburos aromáticos, tales como benceno o tolueno,
5. en donde por esta razón la reacción según la presente invención de los productos de partida a $5\alpha,6\alpha$ -esteroidepóxidos se retrasa mucho, está dada la posibilidad de que el producto de reacción ya formado incurra en la reacción subsiguiente arriba mencionada que conduce a las $6\beta,5\alpha$ -fluorhidrinas.
10. En una forma de realización especial del procedimiento de la presente invención se evita esta reacción ulterior debido a que a la solución de reacción se le agrega una base de nitrógeno orgánica, preferentemente una amina secundaria o terciaria alifática, tal como, por ejemplo, dietilamina, trietilamina o piperidina, o una base de nitrógeno aromática, tal como por ejemplo, piridina, en una cantidad de 0,1 - 1 equivalentes referido al esteroide de partida empleado. La base tiene aquí la función de ligar los protones que se liberan en la reacción según la presente invención de $5\alpha,6\beta$ -dihidroxiesteroides a $5\alpha,6\alpha$ -esteroidepóxidos, de manera que ya no queden disponibles para la iniciación de la reacción subsiguiente arriba mencionada. Esta forma de realización especial del procedimiento se puede emplear también al emplear
15. los demás disolventes libres de oxígeno arriba mencionados, con lo cual, si bien se prolonga el tiempo de reacción, se logra sin embargo mas fácilmente el aislamiento de los $5\alpha,6\alpha$ -esteroidepóxidos puros, ya que se retrasa grandemente la ulterior reacción posible a los $6\beta,5\alpha$ -esteroidefluorhidrinas. Si el procedimiento según la presente invención se efectúa
20. en un disolvente oxigenado, entonces la adición de una base
- 25.
- 30.

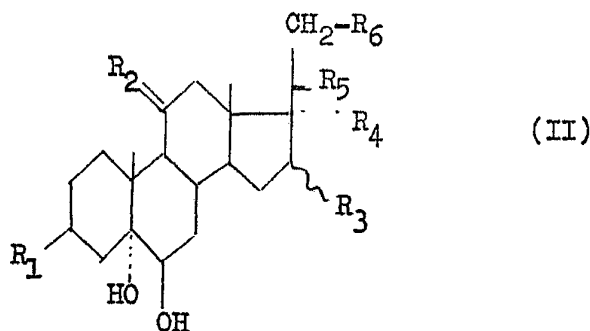


de nitrógeno orgánica es innecesaria, ya que su función, la recogida de los protones que se forman en la reacción según la presente invención, es efectuada por las moléculas del disolvente.

5. Como productos de partida para la realización del procedimiento de la presente invención se pueden emplear los 5 α ,6 β -dihidroxiesteroides de la serie colestano, espiro-
10. tano, androstano o pregnano, que, además de las mencionadas agrupaciones transdiol mencionadas en la posición 5,6 pueden llevar ulteriores sustituyentes. Aquí es posible que algunos de estos sustituyentes reaccionen también bajo las condiciones del procedimiento de la presente invención. Así se pueden, por ejemplo intercambiar por fluor los grupos hidroxil libres primarios o secundarios, transformarlos en grupos clorofluoracetoxi o disociarlos. En especial se emplean como productos
15. de partida, para el procedimiento de la presente invención, 5 α ,6 β -dioles de las series de esteroides arriba mencionadas que lleven grupos funcionales inertes con relación a los reactivos de fórmula (I), es decir, aquellos que, por ejemplo, no
20. llevan grupos hidroxil libres primarios o secundarios o grupos amino.

Productos de partida preferentes de la serie pregnano son, por ejemplo, aquellos de fórmula general (II)

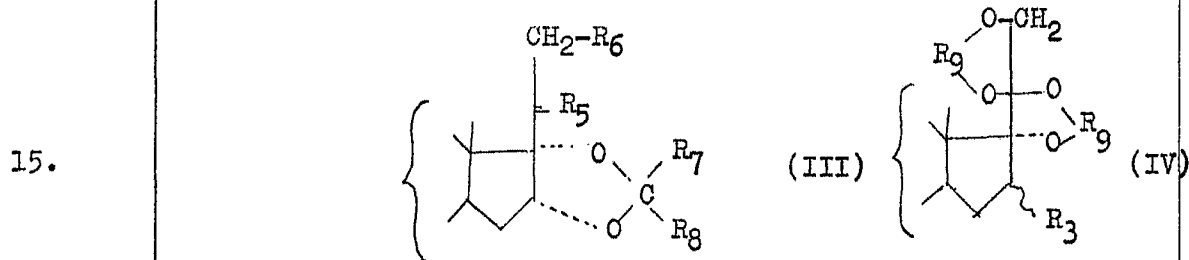
25.



30.



5. en la que R_1 significa un grupo hidroxil esterizado o eterado, R_2 significa dos átomos de hidrógeno o un grupo hidroxil en posición β junto con hidrógeno o un grupo oxo, R_3 significa un grupo metilo en posición α ó β ó un grupo hidroxil esterizado o eterado, R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil libre, esterizado o eterado junto con hidrógeno y R_6 significa hidrógeno o fluor o un grupo hidroxil esterizado o eterado. Asimismo son adecuados como productos de partida los esteroides de la serie pregnano cuyo anillo D y cadenas laterales muestran las fórmulas parciales (III) ó (IV)



20. donde R_3 , R_5 y R_6 tienen el significado arriba indicado, R_7 y R_8 significan dos restos alquilo iguales o diferentes con 1 - 4 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo o butilo, o uno de los dos restos R_7 y R_8 significa uno de los grupos alquilo inferior mencionados y el otro un grupo fenilo, o R_7 y R_8 , junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, forman un resto hidrocarburo alicíclico de 5-7 miembros y R_9 significa un grupo metileno o un resto alquilo inferior y un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono llevando dos restos iguales o diferentes de alquilo inferior, pudiendo los restos de alquilo inferior llevar 1-4 átomos de carbono. Son de destacar especialmente

25.

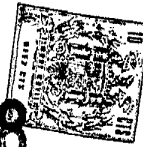
30.



los 5 α ,6 β -dihidroxiesteroides con el grupo 16 α ,17 α -isopropilidendióxi así como aquellos con la cadena lateral de dihidroxiacetona típica de los corticoesteroides en la forma protegida como derivado de bismetilendioxi.

5. Los grupos hidroxí esterizados arriba mencionados son, ante todo, aquellos que se derivan de ácidos carboxílicos orgánicos de la serie alifática, alicíclica, aromática o heterocíclica, especialmente de aquellos con 1-18 átomos de carbono, por ejemplo del ácido fórmico, ácido acético,
10. ácido propiónico, de los ácidos butíricos, ácidos valerianicos tales como el ácido n-valerianico, ácido trimetilacético, ácido trifluoracético, de los ácidos caprónicos tales como ácido β -trimetil-propiónico o ácido dietilacético, del ácido oenántico, caprílico, pelargónico, caprínico,
15. undecíclico, laurínico, miristínico, palmitínico, estearínico, de los ácidos ciclopropan-butan-, -pentan- y -hexancarboxílicos, ácido ciclopropilmetancarboxílico, ácido ciclohexiletancarboxílico, ácidos ciclopentil-, ciclohexil- ó fenilacéticos o -propiónicos, ácido benzoico, ácidos fenoxialcánicos tales como ácido fenoxiacético, ácido furan-2-carboxílico, ácido nicotínico o ácido isonicotínico.

- Los grupos hidroxí eterados arriba mencionados son, ante todo, aquellos que se derivan de alcoholes con 1-8 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, de alcoholes alifáticos inferiores, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, alcoholes butílico y amílico o de alcoholes aralifáticos, especialmente de alcoholes monocíclicos aril-alifático inferiores, tales como alcohol bencílico, o de alcoholes heterocíclicos, tales como α -tetrahidropiranol o -furanol.
- 25.
- 30.



- Productos de partida especialmente adecuados para la realización del procedimiento de la presente invención son, por ejemplo, 3β -acetoxi- $5\alpha,6\beta$ -dihidroxi-colestano, 3β -acetoxi- $5\alpha,6\beta$ -dihidroxi-espirostano, $3\beta,17\beta$ -diacetoxi- $5\alpha,6\beta$ -dihidroxi-androstano, 3β -acetoxi- $5\alpha,6\beta$ -dihidroxi-androstano-17-ona; $3\beta,20\alpha$ -diacetoxi- $6\beta,20\beta$ -diacetoxi- $5\alpha,6\beta$ -dihidroxi-pregnano, 3β -acetoxi- $5\alpha,6\beta$ -dihidroxi-pregnan-20-ona, 3β -acetoxi- $5\alpha,6\beta,17\alpha$ -trihidroxi-pregnan-20-ona, 3β -acetoxi- $5\alpha,6\beta,17\alpha$ -trihidroxi-16 α -metil-pregnan-20-ona, $3\beta,21$ -diacetoxi- $5\alpha,6\beta,17\alpha$ -trihidroxi-pregnan-20-ona, 3β -acetoxi- $5\alpha,6\beta$ -dihidroxi-16 $\alpha,17\alpha$ -isopropilidendioxi-pregnan-20-ona, $3\beta,21$ -diacetoxi- $5\alpha,6\beta$ -dihidroxi-16 $\alpha,17\alpha$ -isopropilidendioxi-pregnan-20-ona, $3\beta,21$ -diacetoxi- $5\alpha,6\beta$ -dihidroxi-16 $\alpha,17\alpha$ -isopropilidendioxi-pregnan-20-ona, 3β -acetoxi- $5\alpha,6\beta$ -dihidroxi-17 $\alpha,20;20,21$ -bismetilendioxi-pregnano, 3β -acetoxi- $5\alpha,6\beta$ -dihidroxi-16 α -metil-17 $\alpha,20;20,21$ -bismetilendioxi-pregnano.

- Los productos de partida para el procedimiento de la presente invención son conocidos y se pueden obtener en forma en si conocida de las mezclas de los correspondientes $5\alpha,6\alpha$ - y $5\beta,6\beta$ -esteroidepóxidos mediante abertura hidrolítica del anillo epóxi. Como aquí los anillos epoxi se abren trans-diaxialmente se forma de la mezcla de los 5,6-epoxidos esteroisómeros en cada caso el $5\alpha,6\beta$ -diol esteroquímicamente unitario (véase por ejemplo, patente francesa 1.258.846).
- El procedimiento de la presente invención ofrece ahora una vía sencilla para cerrar estos trans-dioles a $5\alpha,6\alpha$ -epóxidos esteroquímicamente unitarios. En su totalidad se dispone por lo tanto de un método que permite la transformación de una mezcla de $5\alpha,6\alpha$ - y $5\beta,6\beta$ -esteroidepóxidos, tal y co-



mo se forman en la epoxidación de Δ^5 -esteroides con perácidos orgánicos, en $5\alpha,6\alpha$ -esteroidepóxidos estereoquímicamente unitarios.

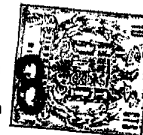
5. Los esteroidepóxidos obtenibles por el procedimiento de la presente invención son en su mayor parte compuestos conocidos. Se trata aquí de valiosos productos intermedios para la obtención de compuestos farmacéuticamente interesantes. Así se puede abrir por ejemplo, el anillo epóxi, mediante tratamiento con ácido fluorhídrico o con un medio cededor
10. de ácido fluorhídrico, a la $6\beta,5\alpha$ -fluorhidrina formándose en el caso de productos de partida de la serie corticoide, después de la disociación a continuación del grupo 5α -hidroxiterciario, compuestos Δ^4 -3-oxo-6-fluorsustituidos que, después de la isomerización a los correspondientes compuestos
15. de 6α -fluor y en caso dado después de la introducción de ulteriores grupos funcionales, tales como, por ejemplo, de un sustituyente 9α -fluor y/o de un enlace Δ^1 doble, dan compuestos que muestran una fuerte actividad antiinflamatoria. La abertura del anillo epoxi con ácido clorhídrico conduce a compuestos 6-cloro-sustituidos y permite así, por
20. ejemplo, una vía de acceso a preparados de efecto fuertemente gestágeno, tal como, por ejemplo, cloromadinona.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados

25. centígrados.

Ejemplo 1

30. 1 g de 3β -acetoxi- $5\alpha,6\beta,17\alpha$ -trihidroxi- 16α -metil-pregnan-20-ona se suspende en 20 cc de cloruro metilénico y, bajo exclusión de humedad, se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 10 minutos se agregan 1,2 cc



- de N-(2-cloro-1,1,2-trifluor-etil)-dietilamina con ayuda de una jeringa de inyección a través de un brazo lateral del aparato provisto de un tapón de material sintético. Después de unos 10 minutos se ha disuelto totalmente el producto de partida. La solución clara, ligeramente teñida de amarillo, se enfría entonces rápidamente a unos -10° y se mezcla con mucho bicarbonato sódico sólido. Después de agitar durante 10 minutos a -10° , se extrae la mezcla de reacción con éter, las fases orgánicas se lavan neutro con agua, se seca y se evapora. El producto en bruto se purifica para la separación de la N,N-dietil-clorofluoracetamida, formada en la reacción, en una columna de cromatografía, preparada con tolueno, con 50 g de gel de sílice. Con tolueno y tolueno-éster acético (95:5) se aísla primeramente la N,N-dietil-clorofluoracetamida, con tolueno-éster acético (95:5) y (9:1) a continuación, la 3β -acetoxi- 5α , 6α -epoxi- 16α -metil- 17α -hidroxi-pregnan-20-ona pura que, después de recristalizar una vez en cloruro metilénico-éter-éter de petróleo, funde a $189-191^{\circ}$.
20. Ejemplo 2
- 1 g de 3β -acetoxi- 5α , 6β , 17α -trihidroxi- 16α -metil-pregnan-20-ona se suspende en 20 cc de 1,2-dicloroetano y, bajo exclusión de humedad, se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 10 minutos se agregan 1,2 cc de N-(2-cloro-1,1,2-trifluor-etil)-dietilamina con una jeringa de inyección (véase el ejemplo 1). Hasta terminar la disolución total del producto de partida pasan unos 20 minutos. La elaboración y purificación del producto en bruto, efectuada como descrito en el ejemplo 1, suministra la 3β -acetoxi- 5α , 6α -epoxi- 16α -metil- 17α -hidroxipreg-



nan-20-ona que, según el punto de fusión, punto de fusión mixto, espectro infrarrojo y recorrido de traslación en el cromatograma de capa delgada, es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 1.

5. Ejemplo 3

1 g de 3β -acetoxi- $5\alpha,6\beta,17\alpha$ -trihidroxi- 16α -metil-pregnan-20-ona se disuelve en 25 cc de tetrahidrofurano absoluto y bajo exclusión de humedad, a temperatura ambiente, se agita bajo nitrógeno. Después de 10 minutos se agregan con una jeringa de inyección (véase el ejemplo 1) 1,25 cc de N-(2-cloro-1,1,2-trifluor-etil)-dietil-amina. La mezcla de reacción se hierve a continuación durante 7 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfría a continuación a 0° , se agrega mucho bicarbonato sódico sólido y se extrae con éter. El producto en bruto, obtenido después de lavar neutro con agua, secar y evaporar, se purifica con 50 g de gel de sílice en una columna de cromatografía preparada con tolueno. Con tolueno-éster acético (95:5) se eluye principalmente la N,N-dietil-clorofluor-acetamida, a continuación, con tolueno-éster acético (95:5) y (9:1) la 3β -acetoxi- $5\alpha,6\alpha$ -epoxi- 16α -metil- 17α -hidroxi-pregnan-20-ona del p.f. $190-191^{\circ}$.

Ejemplo 4

1 g de 3β -acetoxi- $5\alpha,6\beta,17\alpha$ -trihidroxi- 16α -metil-pregnan-20-ona se disuelve en 50 cc de etanol absoluto y bajo exclusión de humedad se calienta bajo nitrógeno en un baño de calentamiento de 60° . Con ayuda de la jeringa de inyección (véase el ejemplo 1) se agregaron entonces 1,5 cc de N-(2-cloro-1,1,2-trifluor-etil)-dietilamina y la mezcla de reacción se agitó bajo las condiciones arriba mencionadas. La solución que se teñía lentamente de amarillo ya no



5. contenía, después de un tiempo de reacción de 2 horas, ningún producto de partida. Después de una reacción de 3 horas se enfrió la mezcla de reacción a 0° y se elaboró y separó como indicado en el ejemplo 3. Se obtuvo así la 3 β-acetoxi-5 α,6 α-epoxi-16 α-metil-17 α-hidroxi-pregnan-20-ona del p.f. 189 - 191°.

10. Ensayos paralelos demostraron que bajo las condiciones mencionadas en este ejemplo la ulterior reacción del producto final a la 6 β,5 α-fluorhidrina solo era de esperar con unos tiempos de reacción superiores a 5 horas.

Ejemplo 5

15. 1 g de 3 β-acetoxi-5 α,6 β,17 α-trihidroxi-16 α-metil-pregnan-20-ona se hace reaccionar como descrito en el ejemplo 4, empleándose sin embargo éster acético absoluto como disolvente y ascendiendo la temperatura del baño de calentamiento a 80°. Esta reacción transcurre algo más rápida que la efectuada en acetona y ha terminado después de unas 1 - 2 horas. La elaboración y purificación (véase el ejemplo 3) suministra 3 β-acetoxi-5 α,6 α-epoxi-16 α-metil-17 α-hidroxi-pregnan-20-ona pura del p.f. 189 - 191°.

Ejemplo 6

25. 1 g de 3 β-acetoxi-5 α,6 β,17 α-trihidroxi-16 α-metil-pregnan-20-ona se suspende en 20 cc de benceno absoluto, se mezcla con 0,2 cc de trietilamina y bajo exclusión de humedad se agita a temperatura bajo nitrógeno. Después de 10 minutos se agregan 2 cc de N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-dietilamina con ayuda de una jeringa de inyección (véase el ejemplo 1). Después de un tiempo de reacción de unas 2½ - 3 horas se observa una lenta disolución del producto de partida, después de unas 3 - 3½ horas se observa una so-

30.



5. lución clara ligeramente teñida de amarillo. Se enfría entonces la mezcla de reacción rápidamente a -10° y se elabora como descrito en el ejemplo 3. Se obtiene la 3β -acetoxi- $5\alpha,6\alpha$ -epoxi- 16α -metil- 17α -hidroxi-pregnan-20-ona pura del p.f. $189-190^{\circ}$. El mismo resultado se obtiene si, en el ejemplo arriba descrito, se emplea tolueno absoluto en lugar de benceno absoluto como disolvente.

Ejemplo 7

10. 1 g de 3β -acetoxi- $5\alpha,6\beta,17\alpha$ -trihidroxi- 16α -metil-pregnan-20-ona se suspenden en 20 cc de cloruro metilénico, se mezcla con 0,2 cc de dietilamina y bajo exclusión de humedad se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 10 minutos se agregan, con ayuda de una jeringa de inyección (véase el ejemplo 1), 1,5 cc de N-(2-cloro-1,1,2-
15. trifluor-etil)-dietilamina. Se logra una disolución clara y con ello una reacción total del producto de partida después de unas $2\frac{1}{2}$ - 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a 0° y se elabora y se separa como descrito en el ejemplo 4. Se obtiene la 3β -acetoxi- $5\alpha,6\alpha$ -epoxi- 16α -metil- 17α -hidroxi-
20. pregnan-20-ona pura del p.f. $189 - 191^{\circ}$.

Ejemplo 8

25. 1 g de 3β -acetoxi- $5\alpha,6\beta$ -dihidroxi-pregnan-20-ona se suspende en 20 cc de cloruro metilénico y bajo exclusión de humedad se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 10 minutos se agrega 1 cc de N-(2-cloro-1,1,2-trifluor-etil)-dietilamina con una jeringa de inyección (véase el ejemplo 1). La solución clara, teñida de amarillo, obtenida después 2-3 minutos, se enfría, después de un tiempo de reacción de 10 minutos a -10° y se mezcla con mucho bicarbonato sódico sólido. Después de agitar 10 minutos a -10° se
- 30.



5. extrae la mezcla de reacción con éter; las fases orgánicas se lavan neutro con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El producto en bruto se purifica en una columna de cromatografía preparada con tolueno con 50 g de gel de sílice. Con tolueno se eluye ante todo N,N-dietil-cloro-fluor acetamida, con tolueno-éster acético (95:5) y (9:1), a continuación, la 3 β -acetoxi-5 α ,6 α -epoxi-pregnan-20-ona pura del p.f. 164 - 166 $^{\circ}$.

Ejemplo 9

10. 1 g de 3 β -acetoxi-5 α ,6 β -dihidroxi-pregnan-20-ona se suspende en 20 cc de cloruro metilénico, se mezcla con 0,2 cc de trietilamina y bajo exclusión de humedad se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 10 minutos se agrega 1 cc de N-(2-cloro-1,1,2-trifluor-etil)-dietilamina con ayuda de una jeringa de inyección (véase el ejemplo 1).

15. La suspensión comienza a teñirse de amarillo después de un tiempo de reacción de unas 5 horas, después de 6 3/4 - 7 horas se dispone de una solución clara que, según el cromatograma de capa delgada, solo contiene la 3 β -acetoxi-5 α ,6 α -epoxi-pregnan-20-ona. La elaboración y cromatografía como descrito bajo el ejemplo 8 dá el producto puro con un p.f. de 164 - 165 $^{\circ}$.

20.

Ejemplo 10

25. 1 g de 3 β ,21-diacetoxi-5 α ,6 β ,17 α -trihidroxi-pregnan-20-ona se suspende en 20 cc de 1,2-dicloroetano y, bajo exclusión de humedad, se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 10 minutos se agrega 1 cc de N-(2-cloro-1,1,2-trifluor-etil)-dietilamina con ayuda de una jeringa de inyección (véase el ejemplo 1).

30. En el plazo de 5 minutos se forma una solución clara

414928



ligeramente amarilla. Después de un tiempo de reacción de 10 minutos se elabora y cromatografía como descrito en el ejemplo 8. La 3 β ,21-diacetoxi-5 α ,6 α -epoxi-17 α -hidroxi-pregnan-20-ona pura obtenida funde a 210-212 $^{\circ}$.

5.

Ejemplo 11

1 g de 3 β -acetoxi-5 α ,6 β -dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-pregnan-20-ona se suspende en 25 cc de 1,2-dicloroetano y, bajo exclusión de humedad, se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 10 minutos se agrega

10.

1 cc de N-(2-cloro-1,1,2-trifluoretil)-dietilamina con ayuda de una jeringa de inyección (véase el ejemplo 1). Después de unos 2 minutos se forma una solución clara, ligeramente teñida de amarillo que, según el cromatograma de capa delgada, después de 20 minutos ya no contiene ningún material de

15.

partida. La elaboración y la cromatografía como descrito en el ejemplo 8 da la 3 β -acetoxi-5 α ,6 α -epoxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-pregnan-20-ona pura del p.f. 212 - 215 $^{\circ}$

Ejemplo 12

1 g de 3 β -acetoxi-5 α ,6 β -dihidroxi-androstan-17-ona se suspende, después de agregar 0,1 cc de trietilamina, en 25 cc de cloruro metilénico y bajo exclusión de humedad se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 10 minutos se agregan 1,5 cc de N-(2-cloro-1,1,2-trifluoretil)-dietilamina con ayuda de una jeringa de inyección (véase el ejemplo 1).

25.

Después de unos 20 minutos se ha formado una solución clara. La elaboración y cromatografía como descrito en el ejemplo 8 da la 3 β -acetoxi-5 α ,6 α -epoxi-androstan-17-ona pura que se recristaliza en cloruro metilénico-éster-éster de petróleo y muestra un p.f. de 218 - 222 $^{\circ}$.

30.



Ejemplo 13

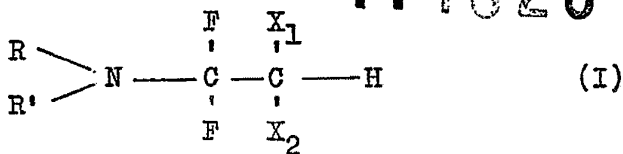
5. 1 g de 3 β -acetoxi-5 α ,6 β -dihidroxi-espiroetano se suspende, después de agregar 0,1 cc de trietilamina, en 25 cc de cloruro metilénico y, bajo exclusión de humedad, se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 10 minutos se agregan 1,5 cc de N-(2-cloro-1,1,2-trifluoretil)-dietilamina con ayuda de una jeringa de inyección (véase el ejemplo 1). Después de 45 minutos se elabora como descrito en el ejemplo 8 y el producto en bruto se recrystaliza en cloruro metilénico-éter. Se obtiene así el 3 β -acetoxi-5 α ,6 α' -epoxi-espiroetano puro del p.f. 231 - 232°.
- 10.

N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Suiza, con fecha 19 de Mayo de 1.972, bajo el número 7479/72; acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 5 α ,6 α' -ESTEROIDEPOXIDOS; caracterizándose por lo siguiente:
- 20.
- 25.

1.- Procedimiento para la obtención de 5 α ,6 α' -esteroides, caracterizado porque un 5 α ,6 β -dihidroxiesteroide se hace reaccionar en un disolvente inerte, orgánico, con una amina de fórmula (I)

414828



5.

en la que X₁ significa cloro o fluor, X₂ significa cloro, fluor o un grupo trifluorometilo y R y R' significan restos alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno, al cual están enlazados, un anillo heterocíclico con 5 - 7 átomos de anillo.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa bajo exclusión de humedad.

15.

3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 2, caracterizado porque la reacción se efectúa bajo una atmósfera de gas inerte.

20.

4.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se emplea un reactivo de fórmula I en la cual R y R' significan restos de alquilo inferior con 1 - 8 átomos de carbono.

25.

5.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se emplea un reactivo de fórmula I en la cual R y R' significan restos de alquilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono.

30.

6.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se emplea un reactivo de fórmula I en la que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, forman un resto alquilenamino, oxaalquilenamino o azaalquilenamino.

7.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque como reactivo de fórmula I se emplea N-(2-cloro-1,1,2-trifluor-etil)-di-



metilamina.

- 8.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque como reactivo de fórmula I se emplea N-(2-cloro-1,1,2-trifluor-etil)-dietilamina.
- 5. 9.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque como reactivo de fórmula I se emplea N-(1,1,2,2-tetrafluor-etil)-dietilamina.
- 10. 10.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque como reactivo de fórmula I se emplea N-(2,2-dicloro-1,1-difluor-etil)-dietilamina.
- 11.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque como reactivo de fórmula I se emplea N-(1,1,2,3,3,3-hexafluor-propil)-dietilamina.
- 15. 12.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque como disolvente orgánico inerte se emplea un hidrocarburo aromático.
- 13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque se emplea benceno o tolueno.
- 20. 14.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque como disolvente orgánico inerte se emplea un hidrocarburo aromático.halogenado.
- 15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque se emplea clorobenceno.
- 25. 16.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque como disolvente orgánico inerte se emplea un hidrocarburo halogenado alifático.
- 30. 17.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque se emplea cloruro metilénico.

A

414828



- 18.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque se emplea 1,2-dicloroetano.
5. 19.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque como disolvente orgánico inerte se emplea un éster alquílico de un ácido carboxílico orgánico.
- 20.- Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque se emplea acetato de etilo.
10. 21.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque como disolvente orgánico inerte se emplea una cetona alifática.
- 22.- Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado porque se emplea acetona.
15. 23.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque como disolvente orgánico inerte se emplea un éter alifático o alicíclico.
- 24.- Procedimiento según la reivindicación 23, caracterizado porque se emplea tetrahidrofurano.
20. 25.- Procedimiento según la reivindicación 23, caracterizado porque se emplea dietiléter.
- 26.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 18, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperaturas de 10-30°.
25. 27.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 11, y 19 - 25, caracterizado porque la reacción se efectúa a una temperatura de 30-120°.
30. 28.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 11 y 19 - 25, caracterizado porque la reacción se efectúa a la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

M



414828

- 29.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 18, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de una base de nitrógeno orgánica.
5. 30.- Procedimiento según la reivindicación 29, caracterizado porque la base de nitrógeno orgánica se emplea en una cantidad de 0,1 - 1 equivalentes, referida al esteroide de partida empleado.
10. 31.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 29 - 30, caracterizado porque como base de nitrógeno orgánica se emplea una amina alifática secundaria.
- 32.- Procedimiento según la reivindicación 31, caracterizado porque se emplea dietilamina.
15. 33.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 29 - 30, caracterizado porque se emplea una amina alifática terciaria.
- 34.- Procedimiento según la reivindicación 33, caracterizado porque se emplea trietilamina.
20. 35.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 29 - 30, caracterizado porque se emplea una base de nitrógeno aromática.
- 36.- Procedimiento según la reivindicación 35, caracterizado porque se emplea piridina.
25. 37.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 36, caracterizado porque como producto de partida se emplea un $5\alpha, 6\beta$ -dihidroxiesteroide que, en las demás posiciones del armazón esteroide, puede llevar ulteriores sustituyentes.
30. 38.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 - 37, caracterizado porque como producto de partida se emplea un $5\alpha, 6\beta$ -dihidroxiesteroide que, en las



demás posiciones del armazón esteroide, lleva grupos funcionales inertes con relación a los reactivos de fórmula (I).

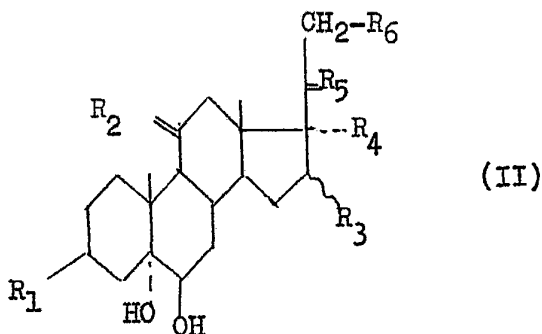
5. 39.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 37 ó 38, caracterizado porque como producto de partida se emplea un $5\alpha,6\beta$ -dihidroxiesteroide de la serie colestano.

40.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 37 ó 38, caracterizado porque como producto de partida se emplea un $5\alpha,6\beta$ -dihidroxiesteroide de la serie espirostanano.

10. 41.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 37 ó 38, caracterizado porque como producto de partida se emplea un $5\alpha,6\beta$ -dihidroxiesteroide de la serie androstano.

15. 42.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 37 ó 38, caracterizado porque como producto de partida se emplea un $5\alpha,6\beta$ -dihidroxiesteroide de la serie pregnano.

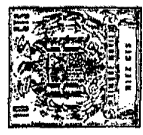
20. 43.- Procedimiento según la reivindicación 42, caracterizado porque como producto de partida se emplea un $5\alpha,6\beta$ -dihidroxiesteroide de la serie pregnano de fórmula general (II)



25. en la que R_1 significa un grupo hidroxil esterizado o eterado, R_2 significa dos átomos de hidrógeno o un grupo hidroxil en posición β junto con hidrógeno o un grupo oxo, R_3 significa

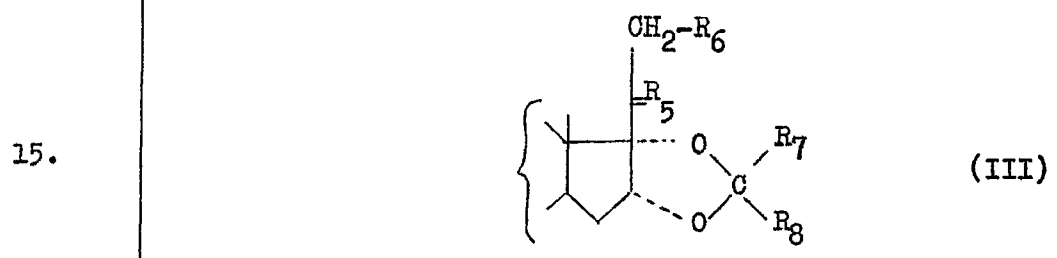
30.





5. un grupo metilo en posición α ó β ó un grupo hidroxí esterizado o eterado, R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxí libre, esterizado o eterado, R_5 significa un grupo oxo o un grupo hidroxí esterizado o eterado junto con hidrógeno y R_6 significa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo hidroxí esterizado o eterado.

10. 44.- Procedimiento según la reivindicación 42, caracterizado porque como productos de partida se emplea $5\alpha,6\beta$ -dihidroxiesteroides de la serie pregnano cuyo anillo D y cadena lateral corresponden a la fórmula parcial (III)



20. en la que R_5 y R_6 tienen el significado arriba indicado y R_7 y R_8 significan dos restos de alquilo inferior iguales o diferentes con 1 - 4 átomos de carbono y uno de los dos restos R_7 y R_8 puede ser, además, también un grupo fenilo.

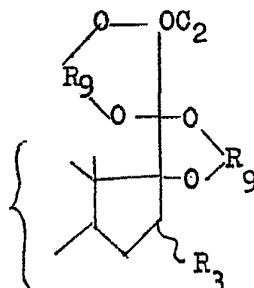
25. 45.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 42 - 44, caracterizado porque como producto de partida se emplea un derivado de $5\alpha,6\beta$ -dihidroxi-pregnano con un grupo $16\alpha,17\alpha$ -isopropilidendioxi.

30. 46.- Procedimiento según la reivindicación 42, caracterizado porque como productos de partida se emplean $5\alpha,6\beta$ -dihidroxiesteroides de la serie pregnano cuyo anillo D y cadena lateral corresponden a la fórmula parcial (IV)



414828

5.



(IV)

10.

en la que R_3 tiene el significado arriba mencionado y R_9 significa un grupo metileno o un átomo de carbono que lleva un resto alquilo inferior o un átomo de hidrógeno o dos restos alquilo inferior iguales o diferentes con 1 - 4 átomos de carbono.

15.

47.- Procedimiento según la reivindicación 46, caracterizado porque como producto de partida se emplea un derivado de $17\alpha, 20; 20, 21$ -bismetilendioxi de un $5\alpha, 6\beta$ -dihidroxiesteroide de la serie pregnano.

20.

48.- Procedimiento según la reivindicación 42, caracterizado porque como producto de partida se emplea un $5\alpha, 6\beta$ -dihidroxiesteroide de la serie pregnano seleccionado del grupo compuesto de 3β -acetoxi- $5\alpha, 6\beta$ -dihidroxi-pregnan-20-ona, $3\beta, 21$ -diacetoxi- $5\alpha, 6\beta, 17\alpha$ -trihidroxi-pregnan-20-ona, 3β -acetoxi- $5\alpha, 6\beta, 17\alpha$ -trihidroxi- 16α -metilpregnan-20-ona, $3\beta, 21$ -diacetoxi- $5\alpha, 6\beta, 17\alpha$ -trihidroxi- 16α -metilpregnan-20-ona, 3β -acetoxi- $5\alpha, 6\beta$ -dihidroxi- $16\alpha, 17\alpha$ -isopropilidendioxi-pregnan-20-ona y $3\beta, 21$ -diacetoxi- $5\alpha, 6\beta$ -dihidroxi- $16\alpha, 17\beta$ -isopropilidendioxi-pregnan-20-ona.

25.

49.- Procedimiento para la obtención de $5\alpha, 6\alpha$ -esteroidepóxidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

30.

M/



Esta Memoria consta de 27 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

MAYO 1973
CIBA-GEIGY A.G.-

J. GOMEZ ACEBO Y COMEY
D. P. Firmado: L. Gasta Forcadore

A,