



ESPAÑA

CONCEDIDA

26 ENE. 1978

PATENTE DE INVENCION

19 ES
21
22

11 NUMERO	457.507
22 FECHA DE PRESENTACION	4-4-1977

16 A 1

P.- 65.480

42.121-334

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
13707/76	5-4-76	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROIDES"

71 SOLICITANTE (S)
GLAXO LABORATORIES LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Greenford, Middlesex, Inglaterra.

72 INVENTOR (ES)
Gordon Hanley Phillips y George Blanch Ewan

73 TITULAR (ES)

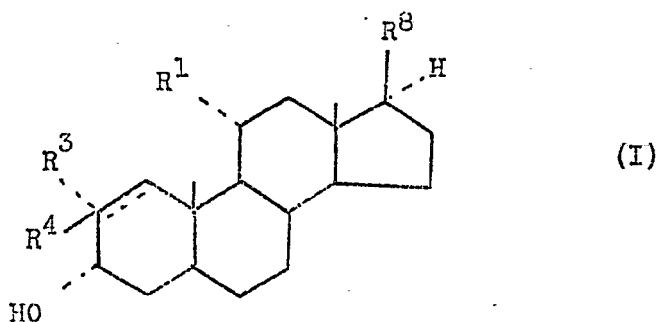
74 REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

1

Este invento proporciona esteroides de la fórmula.

5

10



en la que:

15

R^1 es un grupo $-NR^aR^b$, en el que R^a y R^b (que pueden ser iguales o diferentes) son grupos alcohilo de C_{1-6} o alquenoilo de C_{3-6} (siempre que R^a y R^b contengan juntos 2-7 átomos de carbono y que, cuando R^a y/o R^b es un grupo alquenoilo, el átomo o átomos de carbono adyacentes al átomo de nitrógeno en el grupo $-NR^aR^b$ esté o estén saturados), o en el que R^a y R^b (junto con el nitrógeno) representan un grupo pirrolidino;

20

R^3 es un átomo de hidrógeno;

25

R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, acetoxi o tiocianato o un átomo de flúor, cloro o bromo;

y

R^8 es (a) un grupo ciano; o (b) un grupo $-COR^9$ en el que R^9 es un grupo metilo o un grupo sustituido por un grupo hidroxilo o acetoxi;

30

las líneas discontinuas indican la presencia opcio-

- 1 nal de un enlace doble en la posición 1,2;
 Siempre que R^3 y R^4 juntos representen un átomo de
hidrógeno cuando hay presente un enlace doble en 1,2; y que
2 R^4 sea un átomo cuando está presente un átomo de hidrógeno
5 en 5β ;
 y el D-homo-análogo que lleva R^8 en la posición
17 α β ;
 y sus sales de adición de ácidos.
- 10 En los ensayos que se han llevado a cabo, los com-
puestos del invento han mostrado generalmente que son bue-
nos anestésicos, dando usualmente una inducción rápida de
la anestesia cuando se administran por vía intravenosa. Las
sales solubles en agua son particularmente importantes por-
15 que pueden formularse en solución acuosa y en general en com-
paración con los esteroides anestésicos solubles en agua co-
nocidos son superiores respecto a su potencia y/o calidad de
anestesia y/o carencia de efectos secundarios tales como la
tromboflebitis. Las soluciones acuosas de las sales solubles
20 en agua se han encontrado también en general que son muy esta-
bles.
- Como se ha indicado antes, los grupos R^a y R^b pue-
den ser grupos alcohilo de C_{1-6} , que pueden ser lineales o
ramificados, tal como grupos metilo, etilo, propilo, iso-pro-
25 pilo, butilo, iso-butilo, pentilo, iso-pentilo o 1,3-dimetil
butilo; o grupos alqueniilo de C_{3-6} tal como grupos alilo.
- Uno de R^a y R^b es preferiblemente un grupo metilo,
siendo el otro grupo un grupo metilo, etilo, propilo, iso-
-propilo, butilo o alilo, o R^a y R^b son ambos preferiblemen-
30 te grupos etilo.
- La posición 1,2 está preferiblemente saturada.

1 En los compuestos de fórmula (I) R^8 es preferible-
mente un grupo acetilo o ciano; y R^4 es preferiblemente un
átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi, ventajosamente un gru-
po etoxi, cuando está presente un átomo de hidrógeno en 5α .
5 Es especialmente preferido para R^8 que sea un grupo acetilo,
que el anillo D tenga 5 miembros y para $-NR^aR^b$ que sea un
grupo dimetilamino. Los compuestos de la serie 5α son los más
preferidos.

10 Como se ha indicado antes, la capacidad de las ba-
ses del invento para formar sales de adición de ácido solu-
bles en agua es particularmente importante. Así, los compues-
tos del invento en forma de sus bases pueden formularse sen-
cillamente en solución ácida acuosa.

15 Ejemplos de sales adecuadas son clorhidratos, brom-
hidratos, fosfatos, sulfatos, p-toluensulfonatos, metanosul-
fonatos, citratos, tartratos, acetatos, ascorbatos, lactatos,
maleatos, succinatos, tricarbamilatos, glutaratos, aconita-
tos, citraconatos, mesaconatos, salicilatos y glutaconatos.
Son particularmente preferidas las sales citrato y clorhi-
drato para empleo como anestésicos.

20 Los compuestos particularmente preferidos son:
1. 11α -N,N-dimetilamino- 3α -hidroxi- 5α -pregnan-20-ona;
2. 11α -N,N-dimetilamino- 2β -etoxi- 3α -hidroxi- 5α -pregnan-
-20-ona;
25 3. 11α -N,N-dimetilamino- 3α -hidroxi- 5β -pregnan-20-ona;
4. 11α -N,N-dimetilamino- 3α -hidroxi- 5α -androstan- 17β -
-carbonitrilo;
5. 2β -cloro- 11α -N,N-dimetilamino- 3α -hidroxi- 5α -pregnan-
-20-ona;
30 6. 11α -N,N-dimetilamino- 2β -fluoro- 3α -hidroxi- 5α -pregnan-
-20-ona;

- 1 7. 11α -N,N-dimetilamino- 2β -etoxi- 3α -hidroxi-D-homo- 5α -
-pregnan-20-ona;
8. 11α -N,N-dietilamino- 3α -hidroxi- 5β -pregnan-20-ona;
5 9. 3α -hidroxi- 11α -N,N-iso-propil-N-metilamino- 5β -pregnan-
-20-ona;
10. 11α -N-etil-N-metilamino- 3α -hidroxi- 5β -pregnan-20-ona;
11. 11α -N,N-dimetilamino- 3α -hidroxi- 5β -androstan- 17β -car
bonitrilo;
12. 11α -N,N-dimetilamino- 2β -etoxi- 3α -hidroxi- 5α -andros-
tan- 17β -carbonitrilo;

y las sales solubles en agua fisiológicamente acep-
tables de estos compuestos.

Todos los compuestos anteriores han mostrado buena
actividad en los ensayos realizados por los inventores en for-
ma de sus sales citrato en soluciones acuosas (algunas veces
15 en presencia de iones sodio y cloruro). De modo similar han
mostrado buena actividad en los ensayos para el tricarbali-
lato, clorhidrato, fosfato y metanosulfonato del compuesto nº
1; el acetato, metanosulfonato, lactato, fosfato, tartrato,
20 tricarbali-lato, clorhidrato, succinato, citraconato, aconi-
tato y mesaconato del compuesto nº 2; y el acetato, clorhi-
drato, tartrato, lactato, tricarbali-lato, fosfato, metanosul-
fonato y succinato del compuesto nº 3. Es especialmente pre-
ferido el compuesto 3 y sus sales solubles en agua fisioló-
gicamente aceptables, particularmente las sales citrato y
25 clorhidrato.

Más preferido es el compuesto 2 y sus sales solubles
en agua fisiológicamente aceptables, particularmente citrato
y clorhidrato.

30 Los compuestos del invento pueden formularse cuando

1 sea conveniente, siguiendo generalmente las prácticas farma-
céticas conocidas, (incluyendo tanto las prácticas médicas
en seres humanos como veterinarias), con la ayuda de uno o
5 más vehículos o excipientes farmacéuticos. Con fines anesté-
sicos, los esteroides se administrarán por inyección.

Cuando los compuestos (por ejemplo las sales) son
suficientemente solubles en agua pueden presentarse en ve-
hículos de inyección acuosa. Para anestesia por inducción,
estas soluciones contendrán generalmente 0,1-4,0% (convenien-
10 temente 0,2-2%) p/v del compuesto activo.

Las bases o sales libres pueden también formularse
en solución acuosa de un agente tensioactivo no iónico pa-
renteralmente aceptable como se ha descrito en la memoria de
la patente británica 1317184.

15 Para administración intravenosa en el hombre medio
se encontrará generalmente que es satisfactorio para inducir
la anestesia una dosis de 0,1 a 8,0 mg/kg, estando la dosis
preferida en el intervalo de 0,2 a 4,0 mg/kg.

20 PREPARACION DEL COMPUESTO

Los compuestos del invento pueden prepararse por un
número de métodos diferentes, empleando generalmente técnicas
conocidas. Los métodos adecuados se describen a continuación.

1. 25 Conversión de una 11α -amina monosustituida o sin
sustituir en una amina disustituida.

Esta reacción puede realizarse haciendo reaccionar
un compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que uno o
ambos de R^a t R^b sea hidrógeno con un compuesto de la fórmu-
la R^aX en la que X es un grupo fácilmente desplazable tal co
30 mo haluro (por ejemplo yoduro), un grupo hidrocarbilo-sulfoni

1 loxi (por ejemplo toluen-p-sulfoniloxi), hidrocarbiloxisulfo
niloxi (por ejemplo metoxisulfoniloxi) o un grupo dialcoxifos
5 foniloxi (por ejemplo dimetoxifosfoniloxi). La reacción se
lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base (por
ejemplo carbonato de potasio u óxido de plata) en solución a
cualquier temperatura adecuada desde la temperatura ambiente
hasta la de reflujo, convenientemente a la temperatura ambien
te. Puede emplearse como disolvente de la reacción un exce-
so del compuesto R^aX , por ejemplo yoduro de metilo, pero hay
10 muchos otros disolventes alternativos tales como disolventes
de hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metile
no), alcanoles (por ejemplo etanol o metanol) o acetonitri-
lo.

15 Cuando se emplea un material de partida monosusti-
tuido en N, la reacción puede producir compuestos disusti-
tuidos en N,N del invento en los que R^a y R^b son bien los
mismos grupos o bien grupos diferentes.

20 Los materiales de partida monosustituidos en N pue-
den prepararse de modo similar haciendo reaccionar un com-
puesto de la fórmula I, en la que tanto R^a como R^b son áto-
mos de hidrógeno con un compuesto de fórmula R^aX como se ha
descrito antes.

25 Los compuestos en los que $-NR^aR^b$ es un grupo pirro-
lidino pueden también prepararse por este método, por empleo
de un reactivo $X(CH_2)_4X$ en el que X es como se ha definido
antes (por ejemplo, un dihalobutano, tal como 1,4-diyodobuta
no).

30 Cuando está presente un grupo 20-oxo en el mate-
rial de partida, este puede protegerse como se describe a
continuación por un grupo 20-cetal. Dicha protección no es

1 necesaria en la reacción de sustitución en N, pero un grupo
20-cetal está a menudo presente como resultado de las pri-
5 meras etapas en la secuencia preparativa. El aislamiento del
producto de la reacción de sustitución en N implica frecuen-
temente condiciones ácidas que también sirven para regenerar
el grupo 20-oxo deseado.

Los materiales de partida 11 α -amino requeridos pa-
ra esta reacción pueden prepararse por ejemplo por reducción
estereo-selectiva de la correspondiente 11-oxima. Esta reduc-
10 ción puede efectuarse con un agente reductor de metal alcali-
no o metal alcalino-térreo en un alcohol y/o una amina y/o
amoníaco, por ejemplo sodio en n-propanol, si se desea en pre-
sencia de un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofur-
ano, a cualquier temperatura adecuada hasta y preferiblemen-
15 te la temperatura de reflujo.

Las 11-oximas pueden prepararse a partir de los
compuestos 11-oxo correspondientes en los que el grupo 20-
-oxo (si está presente) se protege en forma de un grupo ce-
tal. El compuesto 11-oxo puede hacerse reaccionar por ejem-
20 plo con hidroxilamina en condiciones fuertemente alcalinas
en alcohol acuoso (por ejemplo etanol), preferiblemente a
reflujo. Cuando están ausentes otros grupos oxo, la reacción
puede llevarse a cabo en condiciones ácidas (aproximadamen-
te pH 4), por ejemplo en piridina tamponada.

25 Las condiciones severas empleadas en la reducción de
la 11-oxima hacen necesario o deseable que ciertos sustitu-
yentes opcionales deban introducirse después de la formación
del grupo 11 α -amino, siendo ejemplo de tales grupos 17 β -
-ciano, 21-acetoxi, 2 β -halógeno, 2 β -acetoxi y 2 β -tiocia-
30 nato.

1 Al introducir ciertos de estos sustituyentes (por
los métodos descritos a continuación, por ejemplo en reac-
ciones de acilación o esterificación) puede ser deseable pro-
5 teger el grupo 11α -amino. Pueden emplearse métodos de pro-
tección de amina convencionales, por ejemplo acilación (por
ejemplo con ácido trifluoroacético o fórmico o uno de sus
derivados reactivos) o sililación.

2. Abertura de un $2\alpha,3\alpha$ -epóxido correspondiente.

10 Esta reacción puede emplearse para preparar compues-
tos 5α sustituidos en 2β y saturados en el anillo A, y es el
modo preferido de formar los compuestos 2β -halógeno, alco-
xi, acetoxi y tiocianato. El método general de preparar los
compuestos 2β por este camino está descrito en la memoria de
15 la patente británica de la misma firma solicitante 1376892.
Así en general la reacción comprende tratar el correspondien-
te $2\alpha, 3\alpha$ -epóxido con un compuesto HR^4 en condiciones áci-
das (si es necesario en presencia de un catalizador ácido
añadido, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido perclórico o tri-
20 fluoruro de boro) o un compuesto que produce el anión (R^4)
(en el que R^4 es como se ha definido antes, distinto de hi-
drógeno), y luego (cuando el producto inicial posee un grupo
 3α -hidroxi desprotonado) tratar el producto con una fuente
de protones (por ejemplo un cloruro de amonio acuoso) para
25 formar el grupo 3α -hidroxi. Ejemplos de los reactivos HR^4
son alcoholes, ácido acético, ácido tiociánico y haluros de
hidrógeno (puede emplearse HF en forma del complejo HF-urea,
convenientemente en ausencia de un disolvente); ejemplos de
reactivos que producen aniones (R^4) son alcohilos metálicos
tales como dimetilcuprato de litio, sales de metal alcalino
30 o amonio de ácidos HR^4 y alcóxidos de metales alcalinos. La

1 reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones an-
hidras en un disolvente adecuado (por ejemplo un hidrocarburo o un éter) a cualquier temperatura hasta la de reflujo.
5 Los compuestos 2 β -halógeno y tiocianato pueden también prepararse en medios acuosos.

Los materiales de partida requeridos para esta reacción pueden prepararse por ejemplo introduciendo primero el grupo amino sustituido en 11 β deseado (por ejemplo por el método de la reacción 1 anterior) empleando un material de
10 partida Δ^2 , formando a continuación una sal (por ejemplo con un ácido toluen-p-sulfónico) y epoxidando luego el compuesto Δ^2 con un perácido, regenerando finalmente la base libre. Los compuestos Δ^2 pueden prepararse por formación del 3-metanosulfonato y eliminación subsiguiente del ácido metanosulfónico.

15 3. Un compuesto amino monosustituido en 11 α o 11 α' -amino (o uno de 20-cetal) puede alcoholarse de modo reductor con un compuesto monocarbonílico apropiado en presencia de un agente reductor. Por ejemplo, con los compuestos 11 α -amino el empleo de compuestos de mono-carbonilo, tales como
20 formaldehído o acetaldehído, pueden proporcionar las 11 α -dimetilaminas o 11 α -diethyl-aminas. Los agentes reductores que pueden emplearse son los generalmente conocidos para la reducción de iminas, siendo ejemplos el ácido fórmico, (por
25 ejemplo a cualquier temperatura adecuada hasta 100-120°C, por ejemplo desde la temperatura ambiente hasta 100°C, y empleando el compuesto de carbonilo como disolvente de reacción, en presencia o ausencia de agua), un borohidruro o cianoborohidruro de metal alcalino (por ejemplo borohidruro o cianoborohidruro de sodio, empleando un alcohol tal co
30

1 mo etanol como disolvente, adecuadamente a la temperatura am
biente), pentacarbonilo de hierro o un carbonilato de metal
alcalino, hidrógeno e hierro (por ejemplo $\text{Fe}(\text{CO})_5$ o $\text{MHFe}(\text{CO})_4$
5 en el que M es sodio o potasio, a cualquier temperatura ade-
cuada hasta la temperatura de reflujo empleando un éter tal
como tetrahidrofurano o un alcohol o alcohol acuoso como di-
solvente), hidrógeno en presencia de un catalizador metálico
(empleando un alcohol, por ejemplo etanol, un éter, por ejem-
10 plo dioxano o un éster, por ejemplo acetato de etilo, como
disolvente de reacción, convenientemente a la temperatura am-
biente), o una amalgama de aluminio en presencia de agua
(convenientemente a la temperatura ambiente, y en presencia
de un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano).

15 El catalizador metálico puede ser por ejemplo un ca-
talizador de metal noble tal como platino, óxido de platino,
paladio o rodio. El catalizador puede estar soportado, por
ejemplo sobre carbón vegetal o tierra de diatomeas. También
puede emplearse un catalizador homogéneo tal como cloruro de
20 tris(trifenil-fosfina)-rodio. Si se desea el compuesto imino
intermedio puede aislarse.

Los materiales de partida amino monosustituidos en $11\alpha\text{-N}$ pueden prepararse de forma similar.

4. Esteroides 5α no sustituidos en 2β saturados en el
anillo A del invento pueden prepararse a partir de los com-
25 puestos 3-oxo apropiados por reducción esteroespecífica, por
ejemplo por el método de Browne and Kirk (J. Chem. Soc. C,
1969, 1653) o por el método de la memoria de la patente bri-
tánica de la misma firma 1409239. Este último método emplea
preferiblemente un sistema de reducción de catalizador de
30 iridio previamente formado. Por ejemplo, un sistema de re-

1 ducción puede prepararse a partir de un ácido o sal de iri-
dio (por ejemplo ácido cloroirídico), un compuesto de fósfo-
ro trivalente tal como un éster del ácido fosforoso (por ejem-
5 plo fosfito de trimetilo), agua y un medio de reacción orgá-
nico (por ejemplo un alcohol tal como iso-propanol). El sis-
tema de reducción se neutraliza luego (por ejemplo a un pH
de 6 a 8,5) con una base orgánica tal como una amina secunda-
ria o terciaria (por ejemplo trietilamina) y se hace reaccio-
10 nar con el esteroide. Cuando el sistema catalizador se pre-
forma calentando a reflujo por ejemplo de 16 a 72 horas, la
reducción puede realizarse por ejemplo en 2-3 horas a reflu-
jo; pueden ser necesarios tiempos mayores a la temperatura
ambiente.

5. Reducción del compuesto Δ^{16} correspondiente.

15 Los compuestos del invento pueden prepararse hidro-
genando el compuesto Δ^{16} , correspondiente en presencia de
un catalizador de hidrogenación (por ejemplo un catalizador
de paladio) en un disolvente adecuado (por ejemplo un alco-
hol, éter o éster). La reacción puede efectuarse convenien-
20 temente a aproximadamente la temperatura ambiente y a la pre-
sión atmosférica en presencia de una base terciaria, por
ejemplo trietilamina (excepto cuando un sustituyente que se
desplaza fácilmente (por ejemplo bromo) está en la posición
2 β) y/o un ácido por ejemplo ácido acético.

25 6. Deshidratación de un compuesto 17 β -carbamoilo co-
rrespondiente o la oxima de un compuesto 17 β -formilo corres-
pondiente.

30 Los compuestos 17 β -ciano pueden prepararse por des-
hidratación de la oxima apropiada por ejemplo anhídrido acé-
tico a reflujo. El grupo 3 α -hidroxi se esterificará general

1 mente en esta reacción y tiene que ser regenerado por deses-
terificación. El material de partida de oxima para esta reac-
ción puede prepararse a partir del compuesto 17β -formilo co-
rrespondiente (con NH_2OH), preparado el mismo por escisión
5 con peryodato del 20-21-dihidroxi-pregnano correspondiente.

7. Desacilación de un compuesto 21-aciloxi correspon-
diente.

Los compuestos 21-hidroxi pueden prepararse hidro-
lizando un compuesto 21-aciloxi correspondiente (por ejemplo
10 un compuesto 21-acetoxi) en condiciones básicas, como se ha
descrito generalmente en la memoria de la patente británica
de la firma solicitante nº 1377608.

8.- Aciloxilación de un compuesto sustituido en 21 co-
rrespondiente.

15 Los compuestos 21-aciloxi (por ejemplo acetoxi) pue-
den prepararse haciendo reaccionar un compuesto correspondien-
te que tenga un sustituyente fácilmente desplazable en la po-
sición 21 (por ejemplo un átomo de bromo, cloro o yodo o un
grupo hidrocarbilo-sulfoniloxi) con una sal del ácido carboxí-
lico apropiado. Esta reacción se describe de modo general en
20 la memoria de la patente británica de la firma solicitante
nº 1317185.

9. Deshidrohalogenación de un compuesto 2β -halógeno
correspondiente.

25 Los compuestos $\Delta^{1-5\alpha}$ pueden prepararse deshidro-
halogenando un compuesto 2β -halógeno correspondiente (pre-
feriblemente un compuesto 2β -bromo) empleando por ejemplo
una base de Lewis que contiene nitrógeno, por ejemplo dime-
tilformamida o dimetilacetamida. El material de partida pue-
30 de tener un grupo 3α -hidroxi protegido, y la reacción se lle

1 va a cabo ventajosamente en presencia de un carbonato o ha-
luro de metal alcalino o metal alcalino-térreo (por ejemplo
una mezcla de carbonato de calcio o bromuro de litio) a una
5 temperatura de 80-170°C. Esta reacción está descrita de modo
general en la memoria de la patente británica de la misma
firma 1380248.

10. Descetalización de un 20-cetal correspondiente.

Como se ha indicado antes, es necesario o deseable
frecuentemente proteger un grupo 20-oxo durante la prepara-
10 ción de los pregnanos del invento, por ejemplo por cetaliza-
ción. El grupo 20-oxo puede a continuación regenerarse como
la etapa final de la preparación. El cetal es preferiblemen-
te el compuesto 20,20-etilendioxi correspondiente, y el gru-
po 20-oxo puede regenerarse por ejemplo por hidrólisis en
15 presencia de un ácido (por ejemplo ácido clorhídrico, sul-
fúrico o acético), o por reacción de intercambio con una ce-
tona por ejemplo acetona en presencia de un catalizador áci-
do, por ejemplo ácido p-toluensulfónico, a una temperatura de
0-100°C.

20 11. Desprotección de un compuesto correspondiente que
tiene un grupo 3 α -hidroxi protegido.

Este método es algunas veces una última etapa nece-
saria en la preparación de los compuestos del invento en el
que el grupo 3 α -hidroxi es a menudo protegido bien delibera-
25 damente o se forma en el estado de esterificación por inver-
sión de un compuesto 3 β -hidroxi (por ejemplo tratando el
3 β -alcohol con azodicarboxilato de dietilo en presencia de
un ácido tal como ácido fórmico o benzoico y una fosfina tal
como trifenilfosfina). El grupo presente en la posición 3 α
30 en los materiales de partida de esta reacción puede así ser

1 un grupo éster, por ejemplo un grupo alcanoiloxi, y dichos
ésteres pueden hidrolizarse dando los compuestos 3 α -hidro-
xi deseados en condiciones suavemente ácidas o básicas. Las
condiciones débilmente básicas son generalmente las más con-
5 venientes (empleando por ejemplo un bicarbonato de metal
alcalino en metanol acuoso a cualquier temperatura adecua-
da hasta la de reflujo). Pueden también emplearse ácidos mi-
nerales diluidos (por ejemplo ácido perclórico en metanol
acuoso). Pueden emplearse bases fuertes (por ejemplo hidró-
10 xidos de metales alcalinos) si la reacción se lleva a cabo
brevemente.

Alternativamente, el material de partida en esta
reacción puede ser un compuesto 3 α -hidroxi protegido tal
como un 3 α -éter (por ejemplo éter 3 α -tetrahidropiranílico)
15 o un compuesto 3 α -nitro-oxi. Dichos grupos ésteres protec-
tores pueden eliminarse por tratamiento con un ácido acuoso,
y dichos grupos nitro-oxi pueden eliminarse por reducción,
por ejemplo, empleando zinc y el ácido acético.

12. Formación de la sal.

20 Los compuestos del invento se emplean deseablemente
en forma de una sal, y así la formación de la sal por reac-
ción de la base con un ácido es particularmente importante.

Un método generalmente conveniente para formar las
sales es mezclar cantidades apropiadas de la base libre y
25 el ácido en una mezcla de agua y un disolvente para la base
(por ejemplo un alcohol tal como etanol), eliminar el disol-
vente (por ejemplo por evaporación) y a continuación si se
desea disolver el residuo en agua.

En algunos casos las sales sólidas pueden formarse
30 tratando la base libre con ácido (por ejemplo HCl o ácido cí

1 trico) en un disolvente anhidro, tal como éster dietílico.
En la mayor parte de los casos es posible formar una solu-
ción acuosa de la sal mezclando simplemente la base libre
con un ácido acuoso. Si se desean pueden emplearse una o
5 más bases esteroides y/o uno o más ácidos.

En estas preparaciones, la base y el ácido se em-
plean no necesariamente en cantidades equivalentes. Cuando
el ácido es un ácido débil, algunas veces es deseable un ex-
ceso del ácido. En la preparación de soluciones acuosas, en
10 algunos casos por ejemplo se encuentra que puede emplearse
un exceso de la base, implicando que la base libre se di-
suelva en alguna cantidad en la solución de la sal.

Si se desea el pH de la solución de la sal puede
ajustarse subsiguientemente por adición de una base, por
15 ejemplo hidróxido de sodio y/o hidrogenocitrato disódico.

Los métodos indicados antes para preparar los com-
puestos del invento pueden emplearse como la última etapa
principal en una secuencia preparativa. Pueden emplearse los
mismos métodos generales para la introducción de los grupos
20 deseados o la insaturación en una etapa intermedia en la for-
mación en etapas del compuesto requerido y se apreciará que
estos métodos generales pueden combinarse de muchos modos
diferentes en dichos procedimientos de varias etapas, como
se desprenderá de los Ejemplos siguientes.

25 La secuencia de las reacciones en los procedimientos
de múltiples etapas naturalmente debe elegirse de modo que
las condiciones de reacción empleadas no afecten grupos en
la molécula que se deseen en el producto final.

30 Los compuestos D-homo y Δ^1 , 5β pueden prepararse
se eligiendo los materiales de partida de estructura apropiada

1 da.

Los Ejemplos siguientes ilustran el invento.

Las temperaturas están en °C.

5 Los puntos de fusión se determinaron en un bloque de Kofler y están sin corregir. Las rotaciones ópticas se determinaron a la temperatura ambiente en soluciones en cloroformo (aproximadamente 1% p/v) a menos que se diga otra cosa.

10 La CCD preparativa (cromatografía en capa delgada) y la CC (cromatografía en columna) se llevaron a cabo sobre sílice.

15 El reactivo ácido clorhídrico se preparó llevando a reflujo una mezcla de ácido cloroirídico (50 mg), isopropanol (94 ml); agua (6 ml) y fosfito de trimetilo (8 ml) durante 24 horas y se ajustó a pH por adición de trietilamina inmediatamente antes de su empleo.

El cloruro de metileno (diclorometano) se volvió a destilar y se secó.

20 Las soluciones se secaron bien de modo azeotrópico o por empleo de sulfato de magnesio o sodio.

25 En los Ejemplos y preparaciones que siguen los reactivos y disolventes que se emplean frecuentemente han sido abreviados para simplificar. Así, acetato de etilo = AE; éter de petróleo (p. de eb. 60-80°C) = EP; acetonitrilo = AN, cloroformo = CH; dimetildiclorometano = DM; dietiléter = DE; dimetilsulfóxido = DMSO; piridina = PI; metanol = ME; acetona = AC; tetrahidrofurano = THF; agua = A; benceno = B; ácido toluen-4-sulfónico = APTS; acetato de metilo = AM, etanol = ET; alcoholes metilados industriales = AMI; propan-1-ol = PR; 1,2-dicloroetano = DC; dioxano = D; éter de petróleo =

30

1 (p. de eb. 40-60°C) =EDP; dimetilformamida = DMF; y tempera
tura ambiente = TA.

En las preparaciones se emplearon los materiales de
partida conocidos siguientes:

- 5 20,20-etilendioxi-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-11-ona (I)
20,20-etilendioxi-2 α ,3 α -epoxi-5 α -pregnan-11-ona (III)
3 β -hidroxi-20,20-etilendioxi-5 α -pregnan-11-ona-11-oxima (IV)
20,20-etilendioxi-5 α -pregn-2-en-11-ona (V)
2 β -etoxi-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-11,20-diona (VI)
10 2 β -etoxi-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona (VIII)
3 α ,20 β ,21-trihidroxi-5 α -pregnan-11-ona (IX)
20,20-etilendioxi-3 α -hidroxi-5 β -pregnan-11-ona (X)

Preparación 1

20,20-etilendioxi-3 α -hidroxi-2 β -metil-5 α -pregnan-11-ona

15 Una suspensión agitada de yoduro cuproso secado
(19,6 g) en xileno anhidro (350 ml) bajo nitrógeno se enfrió
a -10° y se añadió metil-litio 1,9 M en DE (108 ml) hasta
que se volvió a disolver el precipitado amarillo inicial dan
do una solución incolora casi transparente. Una solución de
20 III (12,9 g) en xileno (430 ml) se añadió gota a gota a -10°
a -5°. Después de la adición, la mezcla se agitó toda una no
che a TA, y a continuación se vertió en una solución de
NH₄Cl al 25% (1200 ml). La mezcla se extrajo con DE y el ex
tracto se lavó con solución de NH₄Cl al 25% y A. La evapora
25 ción del DE dejó un sólido aceitoso que en CCD era una mez
cla 2:1 del material de partida y del compuesto del epígrafe.
Este sólido se recirculó empleando las mismas cantidades de
reactivos, temperaturas y tiempos. El sólido resultante se
cristalizó en AE-EP dando el compuesto del epígrafe (7,22 g),
30 p. de f. 167-168° [α]_D + 68,1°.

1

Preparación 220,20-etilendioxi-2 β -etoxi-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-11-ona(XV)

5

10

Una solución de VI (8,2 g) en B (300 ml) y etilenglicol (40 ml) se trató con APTS (200 mg) a reflujo en una trampa de agua de Dean & Stark empleando una agitación vigorosa. Después de 6 horas se añadió NaHCO_3 sólido (500 mg) a la mezcla enfriada. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 ml) y A (50 ml) y la fase orgánica se lavó con A (3 veces), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó hasta una espuma que se purificó por CC eluyendo con AE-EP (1:2) dando 6 g del producto, 500 mg del cual se cristalizó en AM-EP dando el compuesto del epígrafe (210 mg), p. de f. 124-127°C, $\alpha_D^{20} + 53^\circ$.

15

Preparación 32 β -etoxi-20,20-etilendioxi-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-11-ona

20

Se llevó a reflujo VIII (1,95 g) en B (100 ml) y etilenglicol (10 ml) en una trampa de agua de Dean & Stark en presencia de APTS (100 mg) durante 17 horas. La mezcla enfriada se trató con NaHCO_3 acuoso y la fase acuosa se extrajo con B. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron, secaron y evaporaron. La CCD (AE-EP) y cristalización en DE-EP proporcionaron el compuesto del epígrafe (1,62 g) p. de f. 140-141°C, $\alpha_D^{20} + 8,4^\circ$.

25

Preparación 420,20-etilendioxi-5 α -pregn-2en-11-ona-11-oxima (XVI)

30

Una solución de V (5 g) en ET (150 ml) se trató con una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (10 g) y una solución de NaOH al 50% (40 ml) a pH 11. La mezcla se llevó a reflujo durante 3 días, se diluyó con A y el precipitado se

1 separó por filtración, se lavó con A y se secó. El residuo
(5,5 g) se cristalizó en AM-EP (2 veces) dando el producto
(2,2 g). Una parte (200 mg) se cristalizó adicionalmente
5 dando el compuesto del epígrafe (150 mg), p. de f. 174-179°C,
 $[\alpha]_D + 144^\circ$.

Preparación 5

20,20-etilendioxi-2 β -etoxi-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-11-ona-
-11-oxima (XVII)

10 Una solución de XV (5 g) en ET (200 ml) se trató
con una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (15 g) y una
solución de NaOH al 40% (60 ml) a reflujo durante 18 horas y
a aproximadamente a pH 11. La mezcla se diluyó con A hasta
2 litros y el precipitado se separó por filtración, se lavó
con A y se secó a vacío dando 4,5 g del producto, una mues-
15 tra del cual (500 mg) se cristalizó en AM-EP dando el com-
puesto del epígrafe (150 mg), p. de f. reblandecimiento
>170°C, $[\alpha]_D + 83,3^\circ$.

Preparación 6

20,20-etilendioxi-3 α -hidroxi-5 β -pregnan-11-ona-11-oxima
(XVIII)

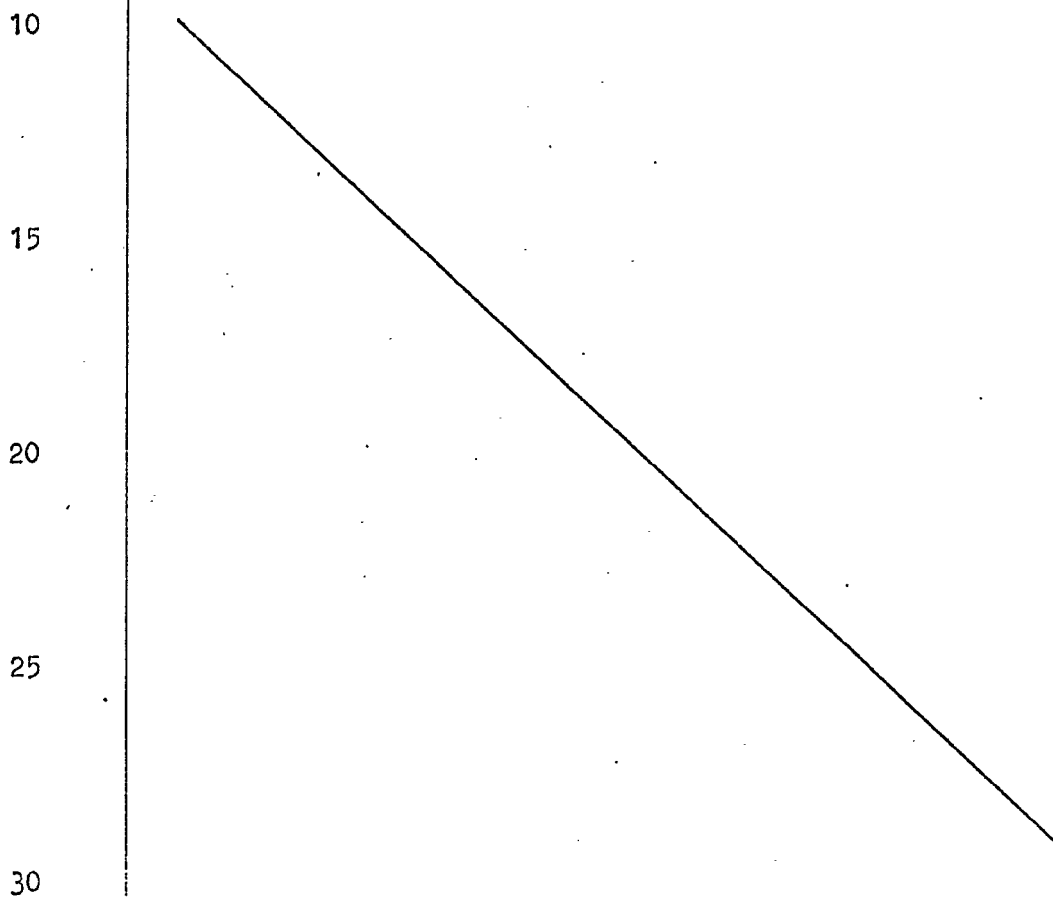
20 Una solución de X (11 g) en ET (150 ml) se trató
con una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (15 g) y
NaOH al 50% (50 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante 24
horas a pH 11, a continuación se diluyó hasta 2 litros con
25 A. El precipitado (11 g) se separó por filtración, se lavó
con agua y se secó. Una parte (500 mg) se purificó por CCD
preparativa y se cristalizó en DE-EP dando el compuesto del
epígrafe (100 mg), p. de f. 224-228°C, $[\alpha]_D + 100^\circ$.

Preparaciones 7-10

30 La Tabla I resume la preparación de 11-oximas por el método

1 siguiente:

Una solución de la 11-cetona correspondiente en ET se llevó a reflujo con una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y NaOH acuoso a \gg pH 11 durante el tiempo indicado. La mezcla enfriada se diluyó con A, y el precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó. El material obtenido se purificó por cromatografía (CC o CCD) y/o cristalización.



1
5
10
15
20
25
30

TABLA I

Preparación	Material de partida		Volumen ET (ml)	Hidroxilamina HCl (g)	Tiempo de reacción (horas)	Sistema de cromatografía	Disolvente de cristalización	Rendimiento (g)	P.de F. (°C)	[α] _D
	Compuesto o preparación	Peso (g)								
7	I	9,5	250	10,5	24	-	ET-A	6	224-229	+93°
8	I	4	150	8	18	-	ET-A	3	224-229	+117°
9	3	4,51	180	13,5	48	CCD AE-PE	DE-PE	2,97		+34,4°
10	IX	3,5	150	9	48		ET-A	3	148-151	+80°

1 Preparación 1111 α -amino-2 β -etoxi-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona (XIX)

5 Se añadió en porciones Na (8 g) a una solución a reflujo de 2 β -etoxi-20,20-etilendioxi-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-11-ona-11-oxima (4,0 g) en PR (200 ml). Se continuo el reflujo durante 4 horas y luego se añadió ME (10 ml). Los disolventes alcohólicos se separaron por destilación mientras se añadía A. La suspensión acuosa enfriada se extrajo con AE (3 veces) y los extractos combinados se lavaron con solución de salmuera saturada (2 veces), se secaron y se evaporaron hasta una espuma. Esta se disolvió en AE y se extrajo con HCl 2N (3 veces).

10 Los extractos acuosos reunidos se alcalinizaron con una solución de amoníaco 0,88 y se extrajeron con AE. 15 Los extractos AE reunidos se lavaron con solución de salmuera saturada, se secaron y evaporaron dando el compuesto del epígrafe como una espuma (2,43 g), $[\alpha]_D + 40^\circ$.

Preparación 1220,20-etilendioxi-5 α -pregn-2-en-11 α -amina (XXI)

20 Una solución de XVI (1,85 g) en PR (250 ml) se trató a reflujo con Na (20 g) añadido durante 1,5 horas. Cuando había sido consumido el Na se añadió ME (20 ml) y la mezcla se diluyó a 2 litros con A. La mezcla se extrajo con DE y el extracto se lavó con A, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó hasta dejar el compuesto del epígrafe en forma de un aceite (2 g).

Preparación 1311 α -amino-20,20-etilendioxi-2 β -etoxi-5 α -pregnan-3 α -ol (XXII)

30 Una solución de XXVII (4 g) en PR (500 ml) se tra-

1 tó a reflujo con Na (40 g) durante 1 hora. Cuando se había
disuelto todo el Na, se añadió ME (20 ml). La mezcla se des-
tiló luego con adición constante de A hasta que todo que el
5 PR había sido eliminado. El producto se extrajo con DE (2
veces) y el extracto se lavó con A (2 veces), se secó (Na_2SO_4)
y se evaporó dejando una espuma (3,7 g), que se purificó por
CC, eluyendo con ME, dando el compuesto del epígrafe con una
espuma (2,5 g), $[\alpha]_D + 13,7^\circ$.

Preparación 14

10 11 α -amino-20,20-etilendioxi-5 β -pregnan-3 α -ol (XXIII)

Una solución de XVIII (2 g) en PR (250 ml) se tra-
tó a reflujo con Na (20 g) durante 1 hora. Cuando se había
disuelto todo el Na, se añadió ME. El PR se eliminó por des-
tilación durante la adición comedida de A. El residuo se ex-
15 trajo con DE y el extracto se lavó con A, se secó, (Na_2SO_4)
y se evaporó dejando un sólido que se purificó por CC, elu-
yendo con ME y cristalizando en MA dando el compuesto del
epígrafe (220 mg), 153-155°C, $[\alpha]_D + 5^\circ$. (c. 0,65 %)

Preparaciones 15-17

20 La Tabla resume la preparación de las 11 α -aminas
por el método siguiente:

Una solución de la 11-oxima correspondiente en PR
se trató a reflujo con sodio. Cuando todo el sodio había
reaccionado se destiló el PR y se reemplazó simultáneamente
25 por A.

La mezcla residual se trató por uno de los métodos
siguientes:

A) La mezcla se extrajo con AE y el extracto se lavó, secó y
evaporó. B) El precipitado formado se separó por filtración,
30 se lavó y secó. El material se purificó por cristalización.

1
5
10
15
20
25
30

TABLA 2

Preparación	Material de partida		Volumen PR (ml)	Peso de sodio (g)	Disolvente de cristalización	Rendimiento (g)	P. de F. (°C)	[α] _D	Método de tratamiento
	Prep. N°	P (g)							
15	8	2,8	500	30	DE	2,1	143-145	+37°	B
16(1)	10	3,2	500	35	-	0,950	-	-	A
17(1) (XXVIII)	7	10	1200	100	DE	6	175-177	+5°	A

(1) ME añadido antes de la adición de A.

1 Preparación 1811 α -amino-3 β -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona (XXVI)

5 A una solución (bajo nitrógeno) de IV (7,0 g) en PR a reflujo (700 ml) se añadieron pequeños trozos de Na metálico (14 g). Cuando se hubo consumido todo el Na metálico, la mezcla de reacción se evaporó hasta aproximadamente 200 ml y se añadió A fría. La refrigeración durante una noche proporcionó un precipitado que se recogió por filtración y luego se sometió a reparto entre HCl 2N y DE. La fase acuosa se alcalinizó con una solución de NaOH 2N y se extrajo con DE. El extracto orgánico se lavó con A y se evaporó hasta un volumen bajo. El material cristalino que se separó se recogió por filtración y se recristalizó en DE dando el compuesto del epígrafe, p. de f. 150-152, $[\alpha]_D^{25} + 58,3^\circ$.

15 Preparación 1911 α -N-etilamino-3 α -hidroxi-5 β -pregnan-20-ona (L)

20 XXIII (1 g) se disolvió en ET (30 ml), y se añadieron K_2CO_3 (1 g) y yoduro de etilo (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2,5 horas y a continuación se evaporó hasta sequedad. El residuo se volvió a disolver en ET (10 ml) y HCl 2N (10 ml) a TA y después de 15 minutos se alcalinizó con KOH acuoso. El esteroide se extrajo con AE y se purificó por cromatografía en capa gruesa preparativa empleando AE-NE (3:1) como eluyente dando el compuesto del epígrafe (201 mg) en forma de espuma, $[\alpha]_D^{25} + 43^\circ$.

25 Preparación 2011 α -N-alilamino-2 β -etoxi-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona (XLIX)

30 Una solución de XXII (750 mg) en ET (10 ml) se trató con bromuro de alilo (2 ml) y K_2SO_3 (1 g) a 80 $^\circ$ duran

1 te 3 horas. La mezcla de reacción, después de filtración, se
evaporó hasta sequedad y el residuo se sometió a reparto en-
tre AE y salmuera (se ajustó a aproximadamente pH 9 por adic-
5 ción de $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 2\text{N}$). La capa acuosa se extrajo con AE adicio-
nal y los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se se-
caron (Na_2SO_4) y se evaporaron. La CCD preparativa proporció-
10 nó el compuesto del epígrafe como una goma (107 mg).

Preparación 21

11α -N-isopropilamino- 5α -pregn-2-en-20-ona (XXXI)

10 XXI (200 mg) se mezcló con AC (0,2 ml) en ET (5 ml)
que contenía NaBH_3CN (200 mg).

Después de tres horas y media la mezcla se trató
como en la preparación XXII y se purificó por CC en AE-EP
seguido de recristalización en ET-A dando el compuesto del
15 epígrafe (55 mg) p. de f. 99-101°, $[\alpha]_D^{25} + 80,6^\circ$ (aproxima-
damente 0,52).

Preparación 22

11α -N-isopropil-N-metilamino- 5α -pregn-2-en-20-ona (XXXIII)

20 XXXI (838 mg) se calentó a 100° durante 5 minutos
con ácido fórmico (0,43 ml) en una solución de HCHO acuosa
(3,3 ml). La mezcla se enfrió a 21° y se añadió una solución
de Na_2CO_3 acuosa en exceso. La mezcla se extrajo con AE y
las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera satura-
da, se secaron y se evaporaron hasta sequedad. La recrista-
25 lización en ET-A proporcionó el compuesto del epígrafe (643
mg), p. de f. 88-99°, $[\alpha]_D^{25} + 113,5^\circ$.

Preparación 23

11α -N,N-dimetilamino- 5α -pregn-2-en-20-ona (XXXIV)

30 XXI (8,2 g) se calentó a 95 a 110° en HCHO (solu-
ción acuosa al 37%, 32 ml) y ácido fórmico (4 ml) durante 6

1 minutos. La mezcla se enfrió rápidamente y se dividió entre
 AE y solución de Na_2CO_3 2N. La capa acuosa se extrajo con AE
 y las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera
 5 antes de la evaporación para dejar un sólido, que se disol-
 vió en EA y se filtró a través de gel de sílice. El eluato se
 evaporó y el residuo se recrystalizó en ME dando el compues-
to del epígrafe (4,0 g), p. de f. 123-126°, $[\alpha]_D + 110^\circ$.

Preparación 24

11 α -N,N-dimetilamino-5 α -pregnan-3 α ,20 β ,21-triol (XXXV)

10 11 α -amino-5 α -pregnan-3 α ,20 β ,21-triol (950 mg)
 se disolvió en ME (20 ml) y yoduro de metilo (10 ml) y se
 agitó a TA con K_2CO_3 (3 g) durante 4 horas. El tratamiento
 como en la preparación 31 y la purificación por CCD en AC y
 cristalización en DE proporcionó el compuesto del epígrafe
 15 (160 ml), p. de f. 121-125°, $[\alpha]_D - 16,7^\circ$.

Preparación 25

11 α -N,N-dimetilamino-2 β -etoxi-20,20-etilendioxi-5 α -pregnan-
-3 α -ol (XXXVI)

20 XXII (5,0 g) se disolvió en una mezcla de HCHO acuo-
 so al 40% (60 ml) y ácido fórmico al 98-100% (2,1 ml) y la so-
 lución resultante se calentó en un baño de vapor durante 15
 minutos. La solución se enfrió, se diluyó con A (190 ml) y
 NaHCO_3 acuoso saturado (25 ml) y el pH se llevó a 11 por adi-
 ción de NaOH (0,3 g) disuelto en A (30 ml). El precipitado
 25 resultante se recogió por filtración, se lavó con A y se secó
 dando el compuesto del epígrafe (5,41 g), $[\alpha]_D + 57,5^\circ$, p.
 de f. 70°.

Preparación 26

11 α -dimetilamino-3 β -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona (XXXVII)

30 Una mezcla de XXVI (0,5 g), una solución de HCHO al

- 1 37% (3 ml) y ácido fórmico al 98 % (0,3 ml) se mantuvo a
100° durante 3 minutos antes de verter en una solución acuosa
5 de NaHCO₃. El precipitado obtenido se recogió por filtración y se sometió a reparto entre AE y HCl2N. La fase ácida se alcalinizó con solución de NaOH 2N, se extrajo con AE, se lavó con A y se evaporó hasta una espuma. CC (AE-EP 1:2) y la cristalización en AE-EP proporcionó el compuesto del epígrafe (300 mg), p. de f. 119-121°, $\left[\alpha\right]_D + 68,0^\circ$.
- 10 Preparación 27
11 α -N,N-dimetilamino-2 α ,3 α -epoxi-5 α -pregnan-20-ona (XXXIX)
XXXIV (1,9 g) y APTS (1,0 g) se disolvieron en DC (150 ml) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (1,24 g). Después de agitar la mezcla a 20° durante 15 horas, la solución orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa diluida
15 de Na₂S₂O₅, solución de NaHCO₃ y A. En cada momento la capa orgánica se volvió a extraer con DC. Las soluciones orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El residuo se filtró a través de gel de sílice en AE-EP 1:3 y el eluato se evaporó dando cristales que al recrystalizar en EP dieron
20 el compuesto del epígrafe (0,51 g), p. de f. 154-157° $\left[\alpha\right]_D + 80,0^\circ$.
- 25 Preparación 28
2 α , 3 α -epoxi-11 α -N-isopropil-N-metilamino-5 α -pregnan-20-ona
XXXIII (300 mg) y APTS (154 mg) se disolvieron en DC (30 ml) y se añadió ácido n-cloroperbenzoico (210 mg). Después de 30 minutos se añadió más oxidante (50 mg). Después de 30 minutos más, la mezcla se trató como en la preparación 27. La purificación por CCD preparativa (AE-EP) y la recrystalización en A-ET proporcionó el compuesto del epígrafe (114
30 mg) p. de f. 114-116°, $\left[\alpha\right]_D + 84,5^\circ$.

1

Preparación 2911 α -amino-2 β -etoxi-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona (XL)

5

XXII (10 g) se pusieron en suspensión en A (38 ml) y se trató con HCl concentrado (12 ml). El material insoluble se eliminó por filtración y se lavó con pequeñas porciones de A. Este material se volvió a poner en suspensión en A (50 ml) y se trató con NaOH 2N hasta pH 9. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y a continuación el sólido se recogió por filtración y se lavó con A dando el compuesto del epígrafe. p. de f. 160-164°, α _D + 79,2°.

10

Preparación 3011 α -amino-3 α -hidroxi-5 β -pregnan-20-ona (XLI)

15

XXIII (2 g) se disolvió en ME (20 ml) y se añadió HCl 2N (20 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 15 minutos, se alcalinizó con solución helada de NaOH y el sólido blanco se recogió por filtración. La cristalización en ME-A dió el compuesto del epígrafe (1,13 g), p. de f. 128-130°.

20

Preparación 3111 α -N,N-dimetilamino-3 α -hidroxi-5 α -androstano-17 β -carbaldehído-oxima (XLIII)

25

Una solución de XXXV (250 mg) en D (15 ml) y A (3 ml) se trató con ácido peryódico (1 g) durante 30 minutos. Se añadieron solución acuosa de NaOH (2N; 10 ml) y A (200 ml) y el precipitado aceitoso se extrajo en DE. El extracto se lavó con A, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó dejando 11 α -N,N-dimetilamino-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17 β -carbaldehído en forma de una espuma (185 mg).

30

El aldehído se disolvió en ET (50 ml) y se añadió una mezcla de NH₂OH. HCl (300 mg) y solución de NaOH (2N; 5

1 ml) hasta pH 11. Después de 15 minutos la mezcla se diluyó
con A y el precipitado se extrajo en DE. El extracto se la-
vó con A, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó dejando una espuma
que se cristalizó en EP-DE dando el compuesto del epígrafe
5 (130 mg), p. de f. 107,5-110°C, $[\alpha]_D + 4^\circ$.

Preparación 32

3 α -acetoxi-11 α -N,N-dimetilamino-5 α -androstano-17 β -carbo-
nitrilo (XLV)

10 Una solución de XLIII (1,30 g) en anhídrido acéti-
co (20 ml) se llevó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se
vertió en una solución saturada y helada de NaHCO_3 (300 ml)
y el precipitado se extrajo en DE. El extracto se lavó con
A, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó dejando una espuma que se
purificó por CCD preparativa en AE-EP (1:5) y se cristali-
15 zó en DE dando el compuesto del epígrafe (300 mg), p. de f.
167-171°C, $[\alpha]_D + 53^\circ$.

Preparación 33

11 α -N,N-dimetilamino-5 α -pregnan-3,20-diona (XLVII)

20 Una solución fría de XXXVII (181 mg) en AC (10
ml) se trató gota a gota con reactivo de Jones (0,25 ml)
(Preparada a partir de CrO_3 (66,7 g) en A y H_2SO_4 concen-
trado (53,3 ml) diluido hasta 250 ml con A). La mezcla de
reacción se sometió a reparto entre EA y solución acuosa
de NaHCO_3 , la fase orgánica se aisló, se lavó con A, se se-
25 có (Na_2SO_4) y se evaporó hasta un sólido (170 mg). La cris-
talización en DE-EP proporcionó el compuesto del epígrafe
(158 mg), p. de f. 146-152°C, $[\alpha]_D + 62,5^\circ$.

Preparación 34

11 α -aminotigogenina

30 11-oxotigogenina-11-oxima (2,0 g) en PR (140 ml)
se calentó hasta reflujo y se añadió Na (10 g). Cuando el

1 Na hubo reaccionado se separó por destilación el PR y el vo-
lumen se mantuvo por adición de A. Los líquidos acuosos se
extrajeron con AE y el extracto se lavó con A, se secó
(Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo sólido se cristalizó en
5 AE-EP dando el compuesto del epígrafe (450 mg), p. de f.
180-182°, $[\alpha]_D - 72,5^\circ$.

Preparación 35

3 β , 26-diacetoxi-11 α -N,N-dimetilamino-5 α -furost-20(22)-
-eno (LXXX)

10 11 α -dimetilaminotigogenina (2,0 g) en anhídrido
acético (6 ml) y PI (3 ml) se calentó en un baño de vapor
durante 30 minutos. La mezcla se evaporó dando un sólido.
Este se disolvió en ácido octanoico (10 ml) y anhídrido acé-
tico (1 ml) y la mezcla se destiló bajo N_2 hasta que la tem-
15 peratura interna alcanzó 240°. Esta temperatura se mantuvo
durante 2 horas cuando la mezcla se dejó enfriar y se extra-
jo con AE. Los extractos se lavaron con solución diluida de
 NaHCO_3 y A y se evaporaron dando una goma. Esta se disolvió
en ME (20 ml), se trató con KOH (2,0 g) y se calentó en un
20 baño de vapor durante 2 horas. El producto se precipitó por
adición de A caliente y se aisló por filtración. Este se
disolvió en anhídrido acético (6 ml) y PI (3 ml) y se calen-
tó en un baño de vapor durante 30 minutos. El producto bru-
to se aisló por evaporación y a continuación se purificó
25 por CC y se recristalizó en DE dando el compuesto del epígra-
fe(500 mg), p. de f. 131-134°, $[\alpha]_D + 4,2^\circ$.

Preparación 36

3 β -acetoxi-11 α -N,N-dimetilamino-5 α -pregn-16-en-20-ona
(LXXXI)

30 LXXX (2,0 g) en ácido acético (21 ml) se enfrió
a 10° en un baño de A y se trató con CrO_3 (800 mg) en A (7

1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se
vertió en B y A. Los líquidos del B se separaron y los lí-
quidos acuosos se extrajeron con B. Los extractos de B reu-
nidos se lavaron con solución de diluida de NaHCO_3 y A,
5 se filtraron y evaporaron dando 3β -acetoxi- 11α -N,N-dimeti-
lamino- 16β -(5-acetoxi-4-pentanoiloxi)- 5α -pregnan-20-ona
(1,9) en forma de una espuma.

La espuma (1,9 g) en ácido acético (5 ml) que con-
tiene trazas de PI se calentó a reflujo durante 30 minutos.
10 La mezcla se dejó enfriar y evaporar dando un aceite. Este
se disolvió en AE, se lavó con solución de NaHCO_3 al 5% y A.
Los líquidos de AE se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron dan-
do una espuma. Esta se purificó por CCD preparativa dando
el compuesto del epígrafe (250 mg), $[\alpha]_D + 9,3^\circ$.

15 Preparación 37

11α -N,N-dimetilamino- 3β -hidroxi- 5α -pregn-16-en-20-ona
(LXXXII)

LXXXI (6,0 g) en D (100 ml) se trató con KOH (2,0
g) en A (20 ml) y se agitó a TA durante 72 horas. La solu-
20 ción se concentró por evaporación, se diluyó con A y se ex-
trajo con AE. Los extractos se lavaron con A, se secaron
(Na_2SO_4) y se evaporaron dando una espuma. Esta se purifi-
có por CC y la cristalización en AE proporcionó el compues-
to del epígrafe (466 mg), p. de f. 135-140°, $[\alpha]_D + 12,9^\circ$.

25 Preparación 38

11α -N,N-dimetilamino- 3α -hidroxi- 5α -pregn-16-en-20-ona
(LXXXIII)

LXXXII (900 mg) en THF (35 ml) se trató con HCO_2H
(0,27 ml) y trifenilfosfina (1,96 g) y se agitó a TA durante
30 15 minutos. Se añadió lentamente dietilazodicarboxilato

1 (865 mg) en THF (8 ml.) a la mezcla de reacción y la solu-
ción se agitó a TA durante 6 horas. La mezcla de reacción
se concentró por evaporación y el residuo se disolvió en
5 AE y se lavó con solución de NaHCO_3 y A. Los líquidos de
AE se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron dando un sólido. Es-
te se purificó por CC dando el 3α -formiato bruto. Este se
disolvió en ME (10 ml), se trató con HClO_4 al 60% (12 gotas)
y se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se
concentró por evaporación, se diluyó con una solución al 5%
10 de NaHCO_3 (10 ml) y A (20 ml) y se extrajo con AE. Los ex-
tractos de AE se lavaron con A, se secaron (Na_2SO_4) y se
evaporaron dando una espuma. Esta se purificó por CCD pre-
parativa dando el compuesto del epígrafe en forma de una es-
puma (300 mg), $[\alpha]_D + 16^\circ$.

15 Preparación 39

11α -N,N-dimetilaminotigogenina

11α -aminotigogenina (1,1 g) en HCHO (25 ml) y
 HCO_2H (0,25 ml) se calentaron hasta aproximadamente 100°
durante 15 minutos. La solución se dejó enfriar, se diluyó
20 con NaHCO_3 saturado (50 ml) y A (150 ml). El producto preci-
pitado se aisló por filtración y se cristalizó en ME-A dando
el compuesto del epígrafe (256 mg), p. de f. $103-105^\circ$, $[\alpha]_D$
- $78,1^\circ$.

Ejemplo 1

25 11α -N,N-dimetilamino-2 β -etoxi- 3α -hidroxi- 5α -pregnan-20-
-ona

30 Una solución de XXII (500 mg) en yoduro de metilo
(5 ml) se agitó con K_2CO_3 (1,5 g) durante 2 horas. La mezcla
se sometió a reparto entre DE y A y la fase orgánica se ex-
trajo con HCl 2N. Los extractos reunidos se lavaron con DE

1 y se alcalinizaron con NaOH 6N. El precipitado aceitoso se
extrajo con DE y el extracto se lavó con A, se secó (Na_2SO_4)
y se evaporó dejando una espuma que se purificó por CCD pre
5 parativa en AC-EP (1:3) y la cristalización en EP-DE propor
cionó el compuesto del epígrafe (180 mg), p. de f. 139-143
°C, $[\alpha]_D + 84^\circ$.

Ejemplo 2

11 α -N,N-dimetilamino-2 β -etoxi-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-
ona

10 XXII (10 g) se agitó en una mezcla de solución de
HCHO (120 ml) y ácido fórmico (4,3 ml) a TA durante 6 horas
y media.

Se añadió DM (40 ml) a la mezcla que se ajustó
luego a pH 11 con solución de NaOH. La fase orgánica se se
15 paró, se lavó con A y se extrajo primero con una solución
de H_2SO_4 concentrado (4,0 ml) en A (70 ml) y a continuación
con A. Los extractos ácidos se reunieron y ajustaron a pH
11 con solución de NaOH y se volvieron a extraer con DM. Los
extractos orgánicos se lavaron con A y se evaporaron a pre
20 sión reducida hasta un sólido que se purificó por filtración
por gel de sílice en DM-AM (9:1) y la cristalización en AC-
A proporcionó el compuesto del epígrafe (6,43 g), $[\alpha]_D +$
84,1°, p. de f. 123-131°.

Ejemplo 3

25 11 α -dimetilamino-3 α -hidroxi-5 β -pregnan-20-ona

XXIII (500 mg) se disolvió parcialmente en HCHO
(10 ml) y ácido fórmico (0,2 ml) y la mezcla de reacción se
calentó hasta aproximadamente 100° bajo nitrógeno durante 5
minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de
30 NaHCO_3 y el esteroide se extrajo con AE y el extracto se

1 lavó con A. La capa orgánica se extrajo con HCl 2N y el ex-
tracto se lavó con A. La capa orgánica se extrajo con HCl 2N
y el extracto se alcalinizó con una solución de NaOH y se ex-
trajo con AE. La eliminación del disolvente del extracto de-
5 jó una espuma que se disolvió en una pequeña cantidad de CH
y se añadió a una columna de sílice en PT. La elución con
AE: PT (1:1) y la eliminación del disolvente del eluato pro-
porcionó el compuesto del epígrafe en forma de una espuma
blanca (370 mg), $[\alpha]_D + 83^\circ$ (c, 1,5).

10 Ejemplo 4

11 α -dimetilamino-3 α -hidroxi-5 β -pregnan-20-ona

XXIII (2,8 g) se disolvió en yoduro de metilo (30
ml) y se añadió K₂CO₃ (3 g). La mezcla de reacción se agitó
durante 17 horas, se evaporó el yoduro de metilo y el resi-
duo sólido se sometió a reparto entre AE y A. La capa orgá-
nica se lavó con A, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo
se disolvió en un pequeño volumen de CH y se añadió a una co-
luna de alúmina básica (60 g) en PT. La columna se lavó con
AE y el eluato se evaporó dando una espuma.

20 La espuma se disolvió en ME (20 ml), se añadió HCl
2N (5 ml) y la solución se dejó permanecer a TA durante 15
minutos y se vertió en una solución helada de NaHCO₃. El só-
lido se separó por filtración y se purificó por CCD preparati-
va empleando AC-EDP (1:3) como disolvente. La elución con
25 AE proporcionó el compuesto del epígrafe (800 mg), $[\alpha]_D +$
85°.

Ejemplo 5

11 α -dimetilamino-3 α -hidroxi-5 β -pregnan-20-ona

30 XXIII (200 mg) se agitó a TA con HCHO (4 ml) y
ácido fórmico (0,08 ml) durante 23 horas. La solución se ver-

1 tió en HCl 2N (20 ml) y se mantuvo a TA durante 15 minutos
más. La dilución con una solución acuosa de NaHCO_3 y la ex-
tracción con AE dió el compuesto del epígrafe similar por
5 CCD y cromatografía en fase gaseosa al producto del Ejemplo
3.

Ejemplo 6

11 α -N,N-dimetilamino-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona

XXVIII (2 g) se calentó a aproximadamente 100°
con ácido fórmico (0,8 ml) y HCHO (40 ml) durante 10 minutos.
10 La mezcla enfriada se sometió a reparto entre AE y una solu-
ción acuosa al 5% de NaHCO_3 . La capa de AE se extrajo con
HCl 2N y el extracto acuoso se alcalinizó con una solución
a 40% de NaOH, se volvió a extraer con AE, se lavó con A y
se secó. La CC (AE) y la cristalización en AE-EP proporcio-
15 nó el compuesto del epígrafe (1,51 g), p. de f. 123-124°,
 $[\alpha]_D + 79^\circ$.

Ejemplo 7

11 α -N,N-dimetilamino-3 α -hidroxi-2 β -metil-5 α -pregnan-20-ona

20 11 α -amino-20,20-etilendioxi-2 β -metil-5 α -pregnan-
-3 α -ol (1,5 g) se agitó a TA durante 5 horas con yoduro de
metilo (80 ml) y K_2CO_3 (44 g).

La mezcla se sometió a reparto entre DE y A la
fase orgánica se extrajo con HCl 2N. La fase ácida se alcali-
25 nizó con una solución acuosa de NaOH y se volvió a extraer
con DE. El extracto se lavó, se secó y evaporó. La CC (AC-
DM), CCD (AC-EP) y cristalización en DE-EP proporcionó el
compuesto del epígrafe (600 mg)., p. de f. 121-123°, $[\alpha]_D$
+ 100°.

30 Ejemplo 8

1 2 β -etoxi-3 α -hidroxi-11 α -pirrolidino-5 α -pregnan-20-ona

5 XXII (500 mg) se llevó a reflujo durante 18 horas con I (CH₂)₄ I (4 ml) y K₂CO₃ (1 g). El tratamiento como en la preparación 20 y la CC (AE-EP) y la CCD (AE-PE) proporcionaron el compuesto del epígrafe (130 mg) en forma de una espuma, los valores de τ (CDCl₃) incluyen 6,14 (s, 3 β -H), 6,2-6,9 (m, 2 β -H y -OCH₂CH₃), 7,0 (triplete de dobletes, J 11 y 3H_Z, 11 β -H), 7,2-7,7 (m, -CH₂-N-CH₂-), 7,90 (s, 21 CH₃), 8,85 (t, J. 7H_Z-OCH₂CH₃) 8,99 (s, 10-CH₃) y 9,37 (s, 13-CH₃).

10

Ejemplo 911 α -dietilamino-3 α -hidroxi-5 β -pregnan-20-ona

15 XXIII (0,5 g) se disolvió en ET (25 ml) y acetaldehído (5 ml) y se añadió NaBH₃CN (250 mg). La reacción se mantuvo a TA durante 15 minutos y a continuación se acidificó con HCl 2N. Después de 15 minutos más la solución se alcalinizó con KOH y se extrajo con AE. La cristalización en ME-A proporcionó el compuesto del epígrafe (354 mg), p. de f. 123-125°. $[\alpha]_D^{25} + 36^\circ$.

20

Ejemplo 1011 α -dietilamino-3 α -hidroxi-5 β -pregnan-20-ona

25 XXIII (50 mg) se disolvió en ET (2,5 ml) y se añadieron acetaldehído (0,25 ml) y NaBH₄ (25 mg). La reacción se mantuvo a TA durante 30 minutos y a continuación se trató como en el Ejemplo 9 dando el compuesto del epígrafe, que por cromatografía de gases era idéntico al producto del Ejemplo 9.

25

Ejemplo 1111 α -dimetilamino-2 β -etoxi-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona

30

(a) XL (200 mg) se calentó a aproximadamente 100° con

1 con HCHO (4 ml) y ácido fórmico (0,08 ml) durante 10 minutos.
La mezcla de reacción se vertió luego en una solución de
NaHOC₃ y el esteroide se extrajo con AE. La CCD preparativa
5 empleando AC-EDP (3:7) y la cristalización en DE-EDP propor-
cionó el compuesto del epígrafe (50 mg), p. de f. 140-143°.
(b) XL (250 mg) se disolvió en AE (25 ml) y HCHO (0,5
ml). Se añadió paladio al 10% en carbón vegetal (250 mg) y
la solución se hidrogenó durante 17 horas. El catalizador
se separó por filtración a través de tierra de diatomas y
10 la solución se lavó con A, se secó (MgSO₄) y se evaporó has-
ta sequedad. La CCD preparativa empleando CH-MA-ME (49:49:2)
seguido por cristalización en AC-A dió el compuesto del epi-
grafe (100 mg), p. de f. 129-134°.

(c) XL (100 mg) se disolvió en AE (10 ml) y HCHO (0,2
15 ml). Se añadió tris(trifenilfosfina)cloro-rodio (50 mg) y la
solución se hidrogenó durante 17 horas. A continuación se la
vó con A y la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó has-
ta sequedad. La cromatografía en placas gruesas empleando
MA-EDP-ME (33:65:2) como disolvente dió el compuesto del epi-
grafe (30 mg) idéntico por CCD y cromatografía en fase gaseo-
20 sa al producto de la parte (a)

Ejemplo 12

11 α -N,N-dimetilamino-3 α -hidroxi-5 β -pregnan-20-ona (XLVIII)

(a) XLI (50 mg) se agitó a TA con HCHO (1 ml) y ácido
25 fórmico (0,02 ml) durante 23 horas dando el compuesto del
epígrafe similar al producto del Ejemplo 3 por CCD.

(b) XLI (50 mg) se disolvió en AE (10 ml) y paraformal-
dehído (100 mg), y se añadió platino al 10% en carbono (50
mg). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas bajo hi-
drógeno dando el compuesto del epígrafe idéntico al producto
30 del Ejemplo 3 por CCD.

1 (c) XLI (100 mg) se disolvió en AE (10 ml) y se añadió
HCHO (1 ml) y se añadió Pd/C al 10% (100 mg). La mezcla de
reacción se hidrogenó durante 17 horas y el catalizador se
5 separó por filtración a través de tierra de diatomeas. La
solución se lavó con A, se secó (MgSO_4) y se evaporó hasta
sequedad dando el compuesto del epígrafe (110 mg), que se
parecía al producto del Ejemplo 3 por CCD y espectroscopía
de r.m.p.

10 (d) Una solución de HCHO en AE (20 ml; preparado ca-
lentando paraformaldehído a 200° y haciendo burbujear el
HCHO gaseoso en el AE durante 5 minutos) se añadió a XLI
(100 mg) y Pd/C al 10% (100 mg) en AE (5 ml). La mezcla de
reacción se agitó con hidrógeno durante 30 minutos dando el
15 compuesto del epígrafe idéntico por CCD al producto del Ejem-
plo 3.

Ejemplo 13

11 α -N-alil-N-metilamino-2 β -etoxi-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona

20 XLI (260 mg) se disolvió en HCHO (1 ml) que conte-
nía HCO_2H (0,12 ml) y se calentó a aproximadamente 100° du-
rante 5 minutos. La mezcla se sometió a reparto entre AE y
 NaHCO_3 acuoso y el extracto de AE se lavó con salmuera, se
secó y evaporó. La CCD (AE-EP) dió el compuesto del epígrafe
170 mg), $[\alpha]_D^{25} + 60,0^\circ$.

25 Ejemplo 14

11 α -N-etil-N-metilamino-3 α -hidroxi-5 β -pregnan-20-ona

30 L (595 mg) se disolvió en HCHO (15 ml) que contenía
 HCO_2H (0,15 ml) y se calentó hasta aproximadamente 100° du-
rante 10 minutos. La mezcla se diluyó con una solución de
 NaHCO_3 saturada y se recogió el precipitado. La CCD (AE-EDP)

1 dió el compuesto del epígrafe (328 mg) $\left[\alpha\right]_D + 81^\circ$.

Ejemplo 15

11 α -dimetilamino-2- β -etoxi-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona

5 Se añadió ácido fórmico al 98% (0,29 ml) a una suspensión de XIX (1 g) en HCHO. La mezcla se calentó en un baño de vapor durante 20 minutos, se enfrió y se sometió a reparto entre AE y una solución acuosa al 5% de NaHCO₃. El extracto orgánico se lavó con una solución de salmuera saturada, se secó y se evaporó hasta una espuma. Esta se purificó por CCD preparativa (ME), y la cristalización en AN proporcionó el compuesto del epígrafe (469 mg), p. de f. 132,5-133,5 $^\circ$, $\left[\alpha\right]_D + 46,8^\circ$.

10 Ejemplo 16

15 11 α -N,N-dimetilamino-2 β -etoxi-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona

20 XXXIX (560 mg) se agitó en eterato de trifluoruro de boro (0,5 ml) en ET (25 ml) a 20 $^\circ$ durante 4 días. La mezcla se concentró por evaporación y se sometió a reparto entre AE y una solución de Na₂CO₃ 2N. La capa acuosa se extrajo con AE y las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera saturada, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron hasta dejar un aceite. Este aceite se purificó con CCD preparativa y la recristalización en EP proporcionó el compuesto del epígrafe (46 mg), p. de f. 131-137,5 $^\circ$, $\left[\alpha\right]_D + 83,3^\circ$.

25 Ejemplo 17

11 α -N,N-dimetilamino-2 β -etoxi-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona

30 Se añadió ácido perclórico acuoso al 60% (2 ml) a una solución agitada de XXXIX (1 g) en ET (100 ml) a 20 $^\circ$.

1. Después de 2 horas se añadió una solución de Na_2CO_3 hasta
llevar la mezcla a pH 9 y se evaporó la mayor parte del ET.
El residuo se sometió a reparto entre AE y A. La capa acuosa
se extrajo con AE adicional y las soluciones orgánicas reu-
5 nidas se lavaron con salmuera saturada, se secaron (Na_2SO_4)
y se evaporaron hasta una goma. Esta goma se purificó por
CCD preparativa y la recristalización en ET-A proporcionó
el compuesto del epígrafe (504 mg), p. de f. 119-123^a,
 $[\alpha]_D^{25} + 83^\circ$.

10 Ejemplo 18-30

La Tabla 3 resume la preparación de aminas disus-
tituidas en 11 y sustituidas en 2 β a partir del 2 α , 3 α -
-epóxido correspondiente por el método siguiente:

15 El 2 α , 3 α -epóxido se trató con el alcohol o áci-
do apropiado en presencia de un catalizador (cuando fue ne-
cesario) a TA (o 100°C en el caso de los compuestos 2 β -ace-
toxi) durante el tiempo indicado. La mezcla se diluyó con una
solución acuosa de Na_2CO_3 (o NaOH acuoso en el caso de los
compuestos 2 β -fluoro) y se trató por uno de los métodos si-
20 guientes:

A. La mezcla se extrajo con AE y el extracto se lavó
con salmuera, se secó y se evaporó.

B. El sólido que precipitó se recogió por filtración,
se lavó y secó.

25 C. El alcohol se evaporó y el residuo acuoso se extra-
jo como en A anterior.

El material de uno de estos procedimientos se puri-
ficó adicionalmente por CC y/o CCD preparativa y/o cristali-
zación.

30 Se prepararon los derivados sustituidos en 2 β si-

1 guientes de 3α -hidroxi- 11α -N,N-dimetilamino- 5α -pregnan-
-20-ona: (los números del ejemplo se dan entre parentesis)
2 β -fluoro (28), cloro (24), bromo (27), tiociana-
5 to (26), acetoxi (30), propoxi (20), e isopropoxi
(19);
y de 3α -hidroxi- 11α -N-iso-propil-N-metil- 5α -pregnan-20-ona:-
2 β -fluro (29), cloro (25), metoxi (21), etoxi (22)
y acetoxi (23).
10 Se empleó HClO_4 en forma de una solución acuosa al 60%

15

20

25

30

TABLA 3

Ejemplo	Material de partida		Acido, Alcohol		Catalizador		Tiempo de reaccion	Rendts (mg)	Cromatografía	Disolvente de cristalización	P.de f. (°C)	Método de tratamiento	
	Prep. nº	Peso (mg)	Vol (ml)	Vol (ml)		Vol (ml)							
19	27	750	Propan-2-ol	1,5	H ₂ SO ₄	0,12	4. horas	143	CC AE-EP	-	-	+82 ^o (c0,6)	A
20	27	750	PR	100	HClO ₄	1,5	1 hora	452	CCD AE-EP	-	-	+73,8 ^o	C
21	28	300	ME	30	HClO ₄	0,66	25 min	233	CCD AE-EP	-	-	+79 ^o	C
22	28	400	MF	30	HClO ₄	0,5	1 hora	178	CCD AE-EP	-	-	+75 ^o	C
23	28	300	Acido acético	3	-	-	3. horas	173	CCD AE-EP	-	-	+78,5 ^o	A
24	27	300	HCl conc.	2,4	-	-	15 min	101	-	EP	135-149	+86,8 ^o	B
25	28	300	HCl conc.	2,5	-	-	30 min	127	CCD AE-EP	Pentano	127-	+73,5 ^o (c0,56)	B
26	27(1)	500	HSCN en DE (2)	-	-	-	45 min	270	CC AE	EP	183-185	+88,5 ^o	A
27	27	1500	47% HBr aq	10	-	-	15	267	CC AE-EP	AE-EP	139-142	+90,5 ^o	A
28	27	500	HF(3)	6,2	-	-	19 horas	276	CC, CCD AE-EP	-	-	+69,5 ^o	B
29	28	500	HF(3)	6,2	-	-	19 horas	182	CCD AE-EP	-	-	+72,1 ^o	B
30	27	500	Acido acético	10	-	-	1½ horas	263	CC AE-EP	AE-EP	156-158,5	+81 ^o (c 1,6)	B

(1) Disuelto en DC (10 ml)

(2) Preparado por extracción de una mezcla preparada de KSCN (3,0 g) y ácido fosfórico (4,6 g)

(3) Complejo preformado de urea (5 g) y HF.

TABLA 3

Ejem plo	Material de par- tida		Acido, Alcohol		Catalizador		Tiempo de reacción	Re (
	Prep. nº	Peso (mg)		Vol (ml)		Vol (ml)		
19	27	750	Propan- -2-ol	15	H ₂ SO ₄	0,12	4. horas	
20	27	750	PR	100	HClO ₄	1,5	1 hora	
21	28	300	ME	30	HClO ₄	0,66	25 min	
22	28	400	ET	30	HClO ₄	0,5	1 hora	
23	28	300	Acido acé- tico	3	-	-	3. horas	
24	27	300	HCl conc.	2,4	-	-	15 min	
25	28	300	HCl conc.	2,5	-	-	30 min	
26	27 ⁽¹⁾	500	HSCN en DE (2)	-	-	-	45 min	
27	27	1500	47% HBr aq	10	-	-	15	
28	27	500	HF ⁽³⁾	6,2	-	-	19 horas	
29	28	500	HF ⁽³⁾	6,2	-	-	19 horas	
30	27	500	Acido acé- tico	10	-	-	1½ horas	

(1) Disuelto en DC (10 ml)

(2) Preparado por extracción de una mezcla prepara-
da de KSCN (3,0 g) y ácido fosfórico (4,6 g)

(3) Complejo prefornado de urea (5 g) y HF.

Catalizador		Tiempo de reacción	Rendte (mg)	Cromatografía	Disolvente de cristalización	P. de f. (°C)	$\frac{[\alpha]_D}{c}$	Método de tratamiento
	Vol (ml)							
H ₂ SO ₄	0,12	4. horas	143	CC AE-EP	-	-	+82° (c 0,6)	A
HClO ₄	1,5	1. hora	452	CCD AE-EP	-	-	+73,8°	C
HClO ₄	0,66	25 min	233	CCD AE-EP	-	-	+79°	C
HClO ₄	0,5	1 hora	178	CCD AE-EP	-	-	+75°	C
-	-	3. horas	173	CCD AE-EP	-	-	+78,5°	A
-	-	15 min	101	-	EP	135- 149	+86,8°	B
-	-	30 min	127	CCD AE-EP	Pentano	127- 129	+73,5° (c 0,56)	B
-	-	45 min	270	CC AE	EP	183- 185	+88,5°	A
-	-	15	267	CC AE-EP	AE-EP	139- 142	+90,5°	A
-	-	19 horas	276	CC, CCD AE-EP	-	-	+69,5°	B
-	-	19 horas	182	CCD AE-EP	-	-	+72,1°	B
-	-	1½ horas	263	CC AE-EP	AE-EP	156- 158,5	+81° (c 1,6)	B

mezcla prepara-
s) y HF.
s) y HF.

1 Ejemplo 31

11 α -N,N-dimetilamino-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17 β -carbonitrilo

5

Una solución de XLV (500 mg) en ME (150 ml) se trató con una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) a reflujo durante 24 horas. La mezcla se diluyó con A hasta un litro y el precipitado se separó por filtración, se lavó con A y se secó. El sólido (340 mg) se purificó por CCD preparativa en AE-EP (1:2) y la cristalización en DE-EP dió el compuesto del epígrafe (170 mg), p. de f. 183-186°C, α _D + 47,5°.

10

Ejemplo 32

21-acetoxi-11 α -N,N-dimetilamino-3 α -hidroxi-5 β -pregnan-20-ona (LIII)

15

Se añadió tetraacetato de plomo (1,0 g) a una solución de LXVIII (0,5 g) en benceno (18 ml) y ME (1,15 ml). La solución se enfrió a 10° y se añadió eterato de trifluoruro de boro (2,85 ml); la mezcla de reacción se agitó a 10° durante 5 horas y a continuación se vertió en una solución acuosa de NaHCO₃. El esteroide se extrajo con DE y se sometió a CCD preparativa en AE-EDP 2:1. La elución con AE seguida por cristalización en DE dió el compuesto del epígrafe (100 mg), p. de f. 150-152°.

20

Ejemplo 33

3 α ,21-dihidroxi-11 α -dimetilamino-5 β -pregnan-20-ona

25

LIII (500 mg) se disolvió en ME (20 ml) y se añadió KHCO₃ acuoso (5 ml, 20%). La solución se llevó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas y a continuación se vertió en A y el esteroide se extrajo con AE. La CCD preparativa empleando AC-EDP 1:2 como disolvente y la elución con AC proporcionó el compuesto del epígrafe como una espuma blanca

30

1 (310 mg). $[\alpha]_D + 47^\circ$.

Ejemplo 34

11 α -dimetilamino-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona

5 XLVII (110 mg) se trató con una solución a reflujo del reactivo ácido cloroirídico (3 ml) durante 1 hora antes de someterlo a reparto entre AE y una solución acuosa de NaHCO₃. La fase orgánica se aisló, se lavó con A y se evaporó hasta una espuma. La cristalización en EP proporcionó el compuesto del epígrafe (78 mg), p. de f. 119-122°, $[\alpha]_D + 76,0^\circ$.

10 Ejemplo 35

11 α -dimetilamino-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona

15 A una mezcla de XXXVII (362 mg), ácido fórmico (0,11 ml), trifenilfosfina (787 mg) y tetrahidrofurano (15 ml) se añadió una solución de dietilazodicarboxilato (348 mg) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar a TA durante toda una noche antes de someterla a reparto entre AE y una solución acuosa de NaHCO₃. Se aisló la fase orgánica, se lavó con A, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó dando una espuma. La CC (eluyendo con DM) proporcionó una espuma que se disolvió en ME (10 ml) y se trató con 10 gotas de ácido perclórico. Después de 0,5 horas, la mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 34. La cristalización en EP proporcionó el compuesto del epígrafe (106 mg), p. de f. 119-123°. $[\alpha]_D + 76,7^\circ$.

20 Ejemplo 36

11 α -N,N-dimetilamino-2 β -etoxi-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona

30 XXXVI (3,0 g) se disolvió en DM (20 ml) la solución se extrajo con una solución de H₂SO₄ concentrada (1,8

1 ml) en A (25 ml) y a continuación con A (15 ml). Los extrac-
tos acuosos reunidos se mantuvieron a TA durante 10 minutos
y a continuación se llevaron a pH 11 por adición de una so-
lución de NaOH. El precipitado se extrajo con DM y los ex-
tractos se lavaron con A. La solución seca ($MgSO_4$) se some-
5 tió a CC eluyendo con DM-AM (9:1). El eluato se evaporó dan-
do una espuma que se cristalizó en AC-A (4:1) dando el com-
puesto del epígrafe (1,66 g), $[\alpha]_D^{25} + 74^\circ$, p. de f. 135-143°.

Ejemplo 37

10 11 α -dimetilamino-3 α -hidroxi-5 α -pregn-1-en-20-ona

2 β -bromo-11 α -N,N-dimetilamino-3 α -hidroxi-5 α -
-pregnan-20-ona (2,76 g) se agitó con dihidropirano (7 ml)
y APTS (1,30 g) en B (150 ml) a 21°. Después de 1 hora, la
solución transparente se lavó con una solución de Na_2CO_3 2N
15 en exceso, salmuera y se secó (Na_2SO_4). El B se evaporó has-
ta un aceite que se disolvió luego en DMF (75 ml) y se calen-
tó de 105 a 115° con $CaCO_3$ (7,5 g) y LiBr (10 g) durante 19
horas. La mezcla se diluyó con ME y se separaron por filtra-
ción los sólidos insolubles. El residuo se lavó con más ME
20 y las soluciones de ME reunidas se diluyeron hasta aproxima-
damente 300 ml.

Esta solución se ajustó a pH 1 con HCl 2N. Después
de 1 hora a 21° se añadió una solución de Na_2CO_3 2N hasta
alcanzar la mezcla un pH de 9,0 y el ME se evaporó a presión
reducida. El residuo se extrajo dos veces con AE y los extrac-
tos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y
se evaporaron hasta un aceite. El DMF residual se evaporó
empleando una bomba de aceite que dejó una goma. Esta se di-
solvió en AE-EP 1:1 y se filtró por gel de sílice (30 g)
25 dando el producto bruto. Este se purificó por CCD preparativo

1 (AE-EP) dando el compuesto del epígrafe (611 mg), $\left[\alpha \right]_D + 1,5^\circ$.

Ejemplos 38-65

Preparación de las sales

5 La Tabla 4 resume las propiedades y la preparación de las soluciones acuosas de las sales del invento por uno de los métodos siguientes:

- 10 A. La 11 α -amina se añadió a una solución del ácido en A y la mezcla se agitó o sacudió hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se completó con A hasta el peso indicado, se filtró a través de una membrana y se determinó el PH.
- 15 B. Como el A anterior excepto que antes de completar con A la solución se filtró y se trató gota a gota con una solución de NaOH 0,1 M hasta que el precipitado inicialmente formado no se volvió a disolver completamente al agitarlo.
- 20 C. Una solución de la 11 α -amina en ET se trató con una solución del ácido en A. La mezcla se evaporó a vacío y se secó hasta peso constante. El residuo se disolvió en un poco de A y se recogió cualquier cantidad de material que quedada sin disolver en un embudo tarado y se calculó en peso de la base libre disuelta. La solución se completó con A hasta el peso indicado y se midió su pH.
- 25 D. Se añadió la 11 α -amina a una solución del ácido en A y la mezcla se agitó o sacudió. Como quedaba sin disolver base libre, se añadió más ácido y la mezcla se agitó de nuevo. La solución se completó con A y se recogió cualquier cantidad de material
- 30

1

que quedara sin disolver en un embudo tarado y se calculó el peso de la base libre disuelta y se midió el pH de la solución.

E.

5

Se añadió la llox-amina a una solución del ácido en A y la mezcla se agitó o sacudió. La solución se completó con A hasta el peso indicado. El material que quedaba sin disolver se recogió en un embudo tarado y se calculó el peso de base libre disuelta y se midió en pH de la solución.

10

El ácido cítrico sólido empleado fue su monohidrato.

15

20

25

30

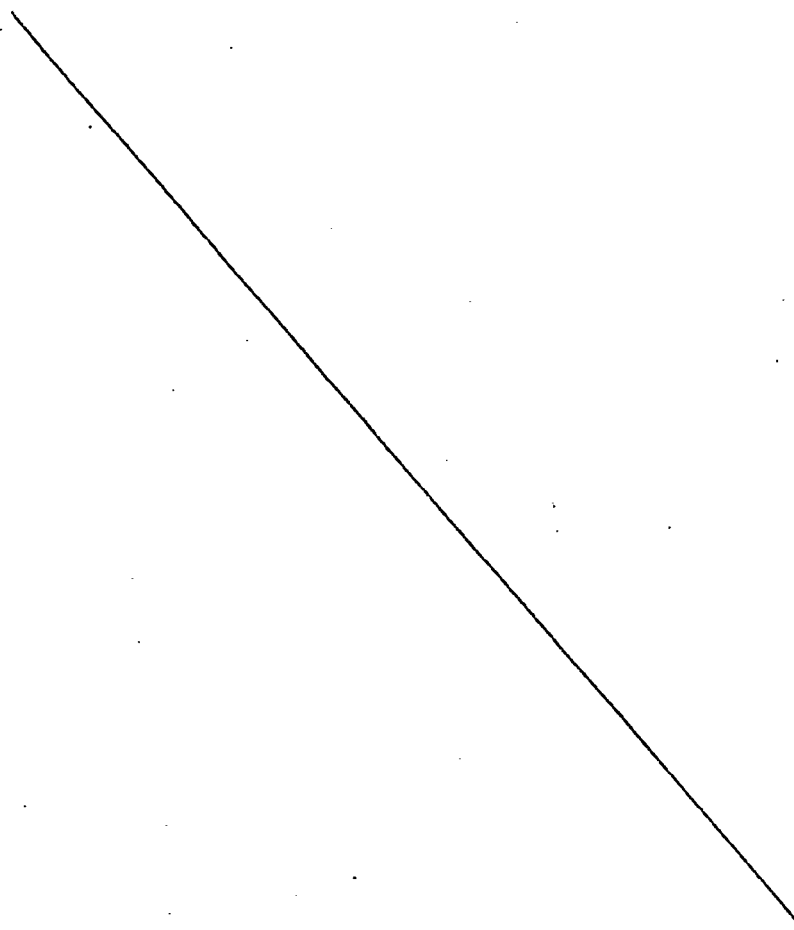


TABLA 4

	Ej.	Base libre nº	Sal	Método	11X - amina disuelta (mg)	Molaridad de la solución ácida	Acido	Peso de la solución (g)	pH
1									
5	38	6	citrato	B	120,5	0,1	3,4ml	24	6,5
	39	6	"	C	120	0,1	3,34ml	12	3,6
	40	6	clorhidrato	B	120	0,1	3,4ml	12	4,85
	41	6	fosfato	B	120	0,1	3,4ml	10	5,7
10	42	6	mesilato	B	120	0,1	3,4ml	10	3,3
	43	6	tricarballato	B	120	0,1	2,3ml	12	6,05
	44	7	citrato	B	350	0,1	9,0ml	35	5,1
15	45	8	"	E	32	-	24,5mg	5	3,26
	46	9	"	B	100	-	54 mg	10	4,5
	47	15	"	A	100	-	50 mg	10	3,7
	48	13	"	D	43	-	48 mg	5	2,9
	49	14	"	A	100	-	55,9mg	10	3,75
20	50	19	"	E	48	-	25 mg	5	3,65
	51	20	"	D	48	-	50 mg	5	3,0
	52	21	"	E	43	-	26 mg	5	3,5
	53	22	"	E	48	-	24 mg	5	3,45
	54	23	"	E	41	-	24 mg	5	3,5
25	55	24	"	E	47	-	53 mg	5	2,97
	56	25	"	D	33	-	50mg	5	2,8
	57	26	"	D	43	-	50 mg	5	2,82
	58	27	"	D	21	-	48 mg	5	2,55
	59	28	"	E	49	-	27 mg	5	3,58
30	60	29	"	D	45	-	52 mg	5	2,95

TABLA 4 (continuación)

Ej.	Base libre nº	Sal	Método	11 α - -amina disuel- ta (mg)	Molari- dad de la solu- ción ácida	Acido	Peso de la solu- ción (g)	pH
61	30	citrate	E	49	-	25,5mg	5	3,52
62	31	"	B	100	-	61 mg	10	5,4
63	32	"	A	100	-	51 mg	10	3,7
64	33	"	A	100	-	56 mg	10	3,7
65	37	"	D	24	-	58 mg	5	2,6

Ejemplo 66-79Preparación de las sales de 11 α -N,N-dimetilamino-2 β -etoxi-5 α -pregnan-20-ona (Tabla 5)

Se añadió la amina a una solución del ácido en A y la mezcla se agitó o sacudió hasta que se obtuvo una solución transparente.

La solución fue entonces bien:

- (A). Tratada gota a gota con NaOH 0,1 M hasta que el precipitado inicialmente formado se volvió a disolver, completando el peso indicado con A, se filtró a través de una membrana y se determinó el pH, o
- (B) Completada con A hasta el peso indicado, filtrada a través de una membrana y se determinó el pH.

TABLA 5

Ej.	Sal	Método	11 α - -amina disuel- ta (mg)	Molari- dad de la so- lución ácida	Acido	Peso de la solu- ción (g)	pH
66	cittrato	A	500	0,1	12,4 ml	50	4,4
67	acetato	B	50	0,5	0,75ml	5	4,0
68	lactato	A	101	0,5	1,5 ml	10	4,2
69	mesilato	A	100	0,1	2,5 ml	10	4,05
70	fosfato	A	100	0,525	0,5 ml	10	3,6
71	(+)-tar- trato	A	101	-	37,5 mg	10	4,5
72	tricarbal- lilato	A	101	-	46 mg	10	4,9
73	clorhidra- to	A	101	0,1	2,5 ml	10	3,55
74	sulfato	B	100	0,05	2,5 ml	10	3,3
75	citracoco- nato	A	100	-	36 mg	10	3,8
76	mesacona- to	B	81	-	52 mg	8,1	3,02
77	aconitato	B	81	-	35 mg	8,1	3,38
78	succinato	B	100	-	58 mg	10	3,7
79	salicila- to	B	81	-	27,6 mg	8,1	4,48

Ejemplos 80-88

Preparación de las sales de 11 α -N,N-dimetilamino-3 α -hidroxi-5 β -pregnan-20-ona (Tabla 6)

La amina se añadió a una solución del ácido en A y

1 la mezcla se agitó o sacudió hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se completó con A hasta el peso indicado, se filtró a través de una membrana y se determinó el pH.

5 TABLA 6

10

Ej.	Sal	11 α -amina disuelta (mg)	Molaridad de la solución ácida	Acido	Peso de la solución (g)	pH
80	cittrato	120	0,1	4,0 ml	12	3,2
81	clorhidrato	50	0,1	1,4 ml	5,06	2,9
82	acetato	50	0,5	0,55ml	5	4,5
83	succinato	50	-	16,3 mg	5	4,5
84	mesilato	50	0,1	1,4 ml	5	3,85
85	fosfato	50	0,52	0,4 ml	5	2,5
86	tricarballato	50	-	24,4 mg	5	4,15
87	lactato	50	0,5	0,14ml	5	4,1
88	(+)-tartrato	50	-	20,74mg	5	3,65

25 Ejemplo 89

Sal clorhidrato de 11 α -N,N-dimetilamino-2 β -etoxi-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona

30 Una solución de 11 α -N,N-dimetilamino-2 β -etoxi-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona (10,5 g) de DE anhidro (80 ml) se agitó mientras se pasaba a su través una corriente de HCl.

1 El sólido precipitado se recogió por filtración bajo presión de atmósfera de nitrógeno y se lavó bien con DE anhidro y se secó dando el compuesto del epígrafe (11,5 g) p. de f. 200°C con descomposición, $\tau_D + 35^\circ$ (ME).

5 Ejemplo 90

Sal citrato de 11 α -N,N-dimetilamino-2 β -etoxi-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona

10 Una solución de 11 α -N,N-dimetilamino-2 β -etoxi-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona (1 g) en DE (20 ml) se añadió a una solución agitada de ácido cítrico monohidratado (1,05 g) en DE (60 ml). Se formó un precipitado inmediato que se recogió por filtración bajo una presión de nitrógeno dando el compuesto del epígrafe que contiene un mol de ácido cítrico en exceso.

15 El filtrado se evaporó hasta la mitad de volumen y el precipitado se recogió por filtración dando más compuesto del epígrafe que contiene 1 mol de ácido cítrico en exceso, los valores de τ en (D₂O) incluyen: 9,35 (s, 18-H), 8,87 (s, 19-H), 8,84 (t, J 7Hz, -OCH₂CH₃), 7,78 (s, 21-H), 7,67 (triplete de dobletes, J 12 y 5 Hz, 11 β -H), 7,02 y 7,24 (ABq, J 16 Hz, -CH₂- de ácido cítrico), 6,97 y 7,09 (2 singuletes, 11 α -NH(CH₃)₂), 6,2-6,6 (m, -OCH₂CH₃, 2 α -H y 1 β -H) y 6,05 (m, 3 β -H).

20 Ejemplo 91

25 11 α -dimetilamino-3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona

30 LXXXIII (100 mg) en AE (10 ml) que contiene algunas gotas de ácido acético se hidrogenó a la presión atmosférica empleando Pd-C al 5% como catalizador. Después de 24 horas, se separó el catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas y el filtrado se evapora dando el compues-

1 to del epigrafe (70 mg) similar al producto del Ejemplo 6
por R.M.P., C.G.L. y C.C.D.

5 A muchos compuestos que fueron sometidos a reac-
ciones posteriores se les ha asignado números con el fin de
evitar repetición de sus nombres completos. Para que los
compuestos que corresponden a estos números puedan ser fá-
cilmente identificados se da el siguiente índice:

10

Compuesto N°	Prep/Ej. N°	Compuesto N°	Prep/Ej. N°
XV	Prep. 2	XXXIX	Prep. 27
XVI	" 4	XL	" 29
XVII	" 5	XLI	" 30
XVIII	" 6	XLII	" 31
15 XIX	" 11	XLV	" 32
XXI	" 12	XLVII	" 33
XXII	" 13	XLVIII	Ej. 12
XXIII	" 14	XLIX	Prep. 20
XXVI	" 18	L	" 19
20 XXVIII	" 17	LIII	Ej. 32
XXXI	" 21	LXXX	Prep. 35
XXXIII	" 22	LXXXI	" 36
XXXIV	" 23	LXXXII	" 37
XXXV	" 24	LXXXIII	" 38
25 XXXVI	" 25		
XXXVII	" 26		

30

1

REIVINDICACIONES

5

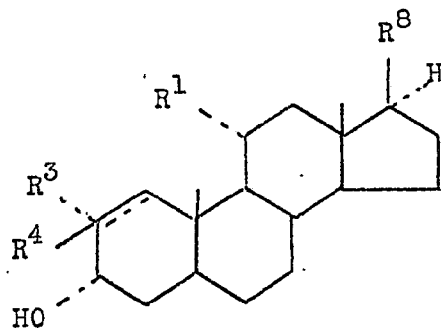
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de esteroides de la fórmula

15

20



(I)

25

30

en la que R¹ es un grupo -NR^aR^b, en el que R^a y R^b (que pueden ser iguales o diferentes) son grupos alcohilo de C₁₋₆ o alqueno de C₃₋₆ (siempre que R^a y R^b juntos contengan 2-7 átomos de carbono y que, cuando R^a y/o R^b es un grupo alqueno, el átomo o átomos de carbono adyacente (s) el átomo de nitrógeno en el grupo -NR^aR^b está o están saturados); o en el que R^a y R^b (junto con el átomo de nitrógeno) repre-

SS

1 sentan un grupo pirrolidino; R^3 es un átomo de hidrógeno; R^4
es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, metoxi, etoxi,
propoxi, iso-propoxi, butoxi, acetoxi o tiocianato o un átomo
de flúor, cloro o bromo; y R^8 es (a) un grupo ciano; o
5 (b) un grupo $-COR^9$ en el que R^9 es un grupo metilo o dicho
grupo sustituido por un grupo hidroxilo o acetoxi; la línea
de puntos indica la presencia opcional de un doble enlace en
la posición 1,2; siempre que R^3 y R^4 juntos representen un
átomo de hidrógeno cuando está presente un doble enlace en
10 1,2; y que R^4 sea un átomo de hidrógeno cuando está presente
un átomo de hidrógeno en 5β ; y los D-homo-análogos que
llevan R^8 en la posición $17a\beta$; y sus sales de adición de
ácido; comprendiendo dicho procedimiento: (a) hacer reaccio-
nar un esteroide correspondiente en el que uno o ambos de
15 R^a y R^b es un átomo de hidrógeno con un compuesto de la fórmula
 R^aX o (en la preparación de un compuesto en el que R^1
es un grupo pirrolidino) un compuesto de la fórmula $X-(CH_2)_4$
 $-X$ (en el que X es un sustituyente fácilmente desplazable);
(b) es la preparación de 5α -esteroides sustituidos en 2β y
20 saturados en el anillo A, abrir el anillo epóxido de un 2α ,
 3α -epóxido correspondiente; (c) alcoholar de modo reductor
un 11 -amino-esteroide u 11α -amino-esteroide monosustituido
correspondiente; (d) en la preparación de 5α -esteroides
no sustituidos en 2β y saturados en el anillo A, reducir el
25 3 -oxo-esteroide correspondiente; (e) reducir el compuesto
 Δ^{16} correspondiente; (f) en la preparación de compuestos
 21 -acetoxi, acetoxilación de un compuesto correspondiente
que tenga un sustituyente en 21 fácilmente desplazable; (g)
en la preparación de compuestos $\Delta^1-5\alpha$, deshidrogenar un
30 compuesto 2β -halógeno correspondiente; (h) en la prepara-

1 ción de compuestos 20-oxo, descetalización un 20-cetal co-
rrespondiente; (i) desproteger un compuesto correspondiente
que tenga un grupo 3 α -hidroxi protegido; (j) en la prepara-
5 ción de una sal, tratar la base libre apropiada con un áci-
do.

2^a.- Un procedimiento para la preparación de este-
roides.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de CINCUENTA Y OCHO hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23. ABR 1977

P. A. **Fernando de Elzaburu**
Por Poder

15

20

25

30

VAL.-

~~AS~~