

11 SEP. 1962

P - 22.799

PH. 17719 Spain Hg/BvR



277250

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 11 de Mayo de 1.962, con el núm. 277.250

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N. V. PHILIPS'GLOEILAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa, establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda, por:

"METODO DE PRODUCCION DE NUEVOS ESTEROIDES"

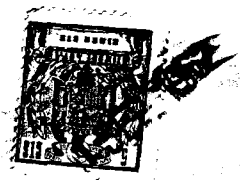
---

La presente invención se refiere a un nuevo grupo de esteroides que tiene propiedades farmacológicas altamente interesantes.

En este nuevo grupo de esteroides, la configuración del núcleo esteroide, en los átomos de carbono 10, 8, 9, 14 y 13, es la misma que en dihidro-isolumisterona (lumistadieno-4,22-3ona) (Castells, Proc. of the Chem. Soc. 1958, 7). Esto significa que en este nuevo grupo de esteroides puede suponerse que el grupo metilo ligado al átomo de carbono 10 está en la posición alfa, los átomos de hidró-

5

10

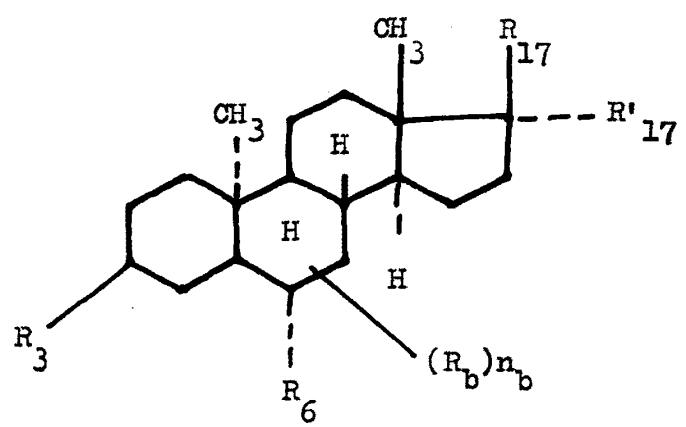


geno en los átomos de carbono 9 y 8 están en la posición beta, el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono 14 está en la posición alfa, y el grupo metilo en el átomo de carbono 13 está en la posición beta.

5 Así, los compuestos de acuerdo con la presente invención muestran una estereo-configuración del núcleo que difiere de los esteroides normales 10-beta-metil-9-alfa. Esta configuración particular del núcleo de los nuevos es-  
10 teroides es indicada mediante el uso del prefijo "retro" cuando se mencionan estos nuevos esteroides en la presente memoria descriptiva.

El nuevo grupo de retro-esteroides se caracteriza - por la fórmula general siguiente:

15



20

en esta fórmula:

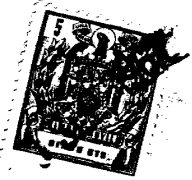
25

$R_3$  es un sistema-3-ceto-delta<sup>4</sup>, un sistema delta<sup>3,5</sup>-enolé-  
ter o un sistema delta<sup>3,5</sup>-anoléster,

$R_6$  es un átomo de hidrógeno, fluor o cloro en cualquiera  
de las posiciones alfa, beta o planar,

30

$R_b$  es una doble ligadura entre los átomos de carbono 6 y  
7 cuando  $R_3$  es un sistema 3-ceto-delta<sup>4</sup>, y  $n_b$  es un núme-

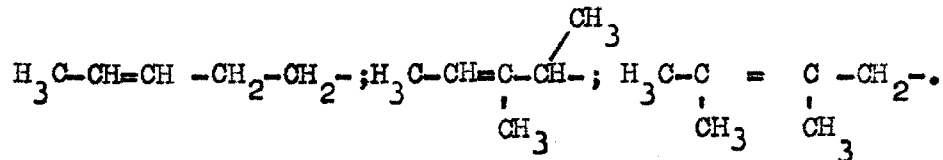
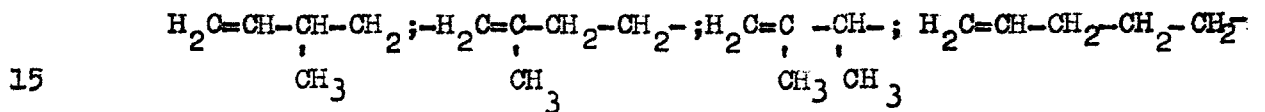
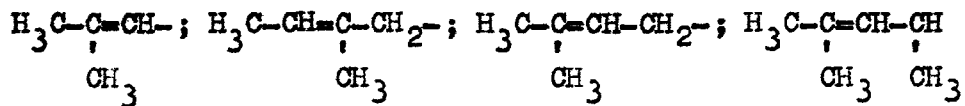
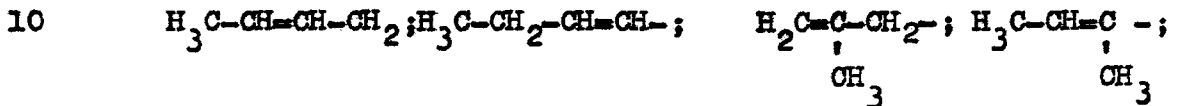
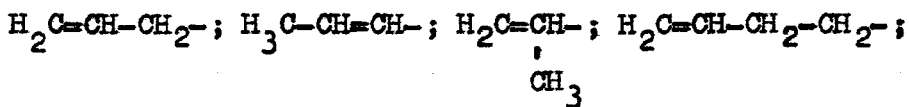


ro entero igual a 0 o 1,

R<sub>17</sub> es un grupo beta-oxhidrilo o un grupo beta-oxhidrilo-  
-esterificado o esterificado, y

R'<sub>17</sub> es un grupo alquenilo ligado en la posición alfa que  
5 contiene entre 3 y 6 átomos de carbono.

En particular, el grupo R'<sub>17</sub> puede representar uno  
de los grupos siguientes:



20 Los compuestos del nuevo grupo de retro-esteroides  
presentan propiedades farmacológicas sorprendentes y nota  
bles. Así los nuevos retro-esteroides de acuerdo con la -  
presente invención poseen actividades progestacionales, -  
efecto inducitor placentario e inhibidores de la fertili-  
25 dad.

Se supone que la presencia de un grupo oxhidrilo-be  
ta o de un grupo oxhidrilo-beta esterificado o eterifica-  
do en el átomo de carbono 17 en combinación con el grupo  
alquenilo que contiene entre 3 y 6 átomos de carbono en -  
30 la posición alfa en el átomo de carbono 17, juntamente --

277250



con la configuración particular del núcleo de los retro-  
-esteroides ejerce una influencia substancial sobre las  
propiedades farmacológicas especiales. De importancia par-  
ticular son aquellos retro-esteroides de acuerdo con la -  
5 presente invención en los que el grupo  $R'_{17}$  está ligado -  
en posición alílica al átomo de carbono 17 del núcleo re-  
tro-esteroide, lo que significa que el átomo de carbono -  
17 está ligado a un átomo de carbono del grupo alquénilo  
que está ubicado en posición alílica respecto de la doble  
10 ligadura presente en dicho grupo alquénilo.

La evidencia disponible indica con respecto a esto  
que  $R'_{17}$  preferentemente es un grupo 2'-metil-alilo, mien-  
tras que también es ventajoso cuando  $R'_{17}$  es un grupo ali-  
lo.

15 Se ha encontrado que la presencia de una doble liga-  
dura en el átomo de carbono 6 y/o un átomo de fluor o de  
cloro en el átomo de carbono 6 en los retro-esteroides -  
de acuerdo con la presente invención tiene tendencia de -  
aumentar las actividades farmacológicas de estos compues-  
20 tos en comparación con las actividades de los retro-este-  
roides de acuerdo con la presente invención en los cuales  
están ausentes estas funciones. Además se ha visto que la  
presencia de un enoléter-delta<sup>3,5</sup> o de un enoléster-delta  
3,5 en los retro-esteroides de acuerdo con la presente in-  
25 vención tienen una influencia favorable sobre las activi-  
dades farmacológicas de los mismos. Además se ha encontra-  
do que compuestos de acuerdo con la presente invención en  
los que  $R_3$  es un sistema 3-ceto-delta<sup>4</sup>,  $R_6$  es un átomo de  
hidrógeno y  $n_b$  es 0 mientras que  $R_{17}$  es un grupo oxhidrilo  
30 -beta o un grupo oxhidrilo-beta esterificado o esterifica-



do y R'<sub>17</sub> es un grupo 2'-metil-alilo, poseen actividades particularmente interesantes.

Así estos últimos compuestos, y en particular, 17-  
alfa(2'-metilalil) retro-androsteno-4-17 ol-3-ona, poseen  
5 las siguientes propiedades farmacológicas: progestativas  
por vías parenteral y oral, efecto inductor placentario,  
mantenedoras de la preñez después de castración, inhibi-  
doras de la ovulación, no estrogénicas, fuertemente anti-  
-estrogénicas (con respecto a estrógenos endogénicos y es-  
10 tradiol exógeno), no androgénicas, no masculinizantes so-  
bre el feto femenino, anti-androgénicas con respecto a es-  
tosterona, no corticoidales, no anabólicas e inhibidoras  
de la pituitaria con respecto a la secreción de hormonas  
gonadotróficas.

15 Se ha encontrado también que los compuestos de acuer-  
do con la presente invención en los que R<sub>3</sub> es un sistema  
3-ceto-delta<sup>4</sup>, R<sub>6</sub> es un átomo de hidrógeno, n<sub>b</sub> es cero, -  
R'<sub>17</sub> es un grupo oxhidrilo-beta o un grupo oxhidrilo beta  
esterificado o eterificado y R'<sub>17</sub> es un grupo alilo, tie-  
20 nen propiedades farmacológicas altamente promisorias que,  
por lo menos en un aspecto, son diferentes de las activi-  
dades del grupo precedentemente mencionado, en el que --  
R'<sub>17</sub> es un grupo 2'-metil-alilo. Así estos compuestos que  
contienen grupos alilo y en particular, 17-alfa-alil-re-  
25 tro-androsteno-4-17-ol-3-ona son progestatorias por vías  
parenteral y oral, inducen el efecto placentario, son no  
estrogénicas, no androgénicas, anti-androgénicas con res-  
pecto a testosterona, no anabólicos, pero no anti-estrogé-  
nicos. Deberán mencionarse que 17-alfa-alil-retro-androste-  
30 no-4-17-ol-3ona muestra una actividad anti-androgénica -

77250



sorprendentemente más intensa que la 17-alfa-(2'-metil-  
-alil)retro-androsteno-4-17-ol-3-ona.

5 Los retro esteroides de acuerdo con la presente in-  
vención son preparados usando métodos ya conocidos de por  
sí para la preparación de compuestos análogos y métodos -  
análogos a los mismos.

10 Los retro-esteroides de acuerdo con la presente in-  
vención pueden ser preparados mediante la alquenilación -  
de un 17-ceto-retro-esteroide en el correspondiente 17-be  
ta-hidroxi-17-alfa-alquenil retro-esteroide en el cual el  
grupo 17-alfa-alquenilo contiene de 3 a 6 átomos de carbo  
no. La reacción de alquenilización si fuera deseable, es  
seguida por una esterificación o eterificación del grupo  
15 oxhidrilo-beta-17 así formado y, si fuera deseable, esta  
reacción de alquenilización va precedida o es seguida por  
fluoración, cloración y/o deshidrogenación en el átomo de  
carbono 6, siempre que el producto final contenga un sis-  
tema 3-ceto-delta<sup>4</sup>, o un sistema 3-ceto-delta<sup>4</sup> -enol-eteri  
ficado o enol-esterificado.

20 En el párrafo precedente el término alquenilación se  
refiere a la introducción de un grupo alquenilo que con-  
tiene entre 3 y 6 átomos de carbono y que contiene una do  
ble ligadura carbono-carbono en el átomo de carbono 17 --  
del retro-esteroide. Además, debería mencionarse que la -  
25 introducción del referido grupo alquenilo puede llevarse  
a cabo sea directamente o indirectamente es decir, sea me  
diante un proceso de etapa única o recurriendo a un proce  
so o método que requiere varias etapas. Así, el grupo al-  
quenilo puede ser introducido como tal, por ejemplo a tra  
30 vés de un compuesto de Grignard correspondiente, pero tam

277250



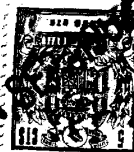
bién introduciendo primeramente una parte del grupo alqueno y ligando a él, en una etapa posterior, el resto del grupo alqueno deseado. Además la doble ligadura puede estar presente desde el principio en el grupo introducido o puede ser introducido en él posteriormente. Así, puede introducirse primeramente un grupo alqueno y posteriormente hidrogenar la triple ligadura para constituir una doble ligadura. El procedimiento de alquenoilación puede ser ilustrado como sigue:

10           En general los compuestos de Grignard alquenoilos o alquenoilos o compuestos alquenoil-metal alcalino o compuestos alquenoil-metal alcalino son muy adecuados para ser introducidos como grupo alquenoil o alquenoil en el átomo de carbono 17 de la molécula retro-esteroide. En el caso de la reacción con un grupo alquenoil la triple ligadura posteriormente es hidrogenada y transformada en una doble ligadura. En algunos casos se necesita proteger el grupo 3-ceto si estuviera presente. Los ejemplos siguientes pueden ilustrar algunos de estos métodos alquenoilizantes conocidos:

20           Un 17-ceto retro-esteroide se hace reaccionar con halogenuro de alquenoil-magnesio o halogenuro de alquenoil-magnesio, por ejemplo con cloruro de alil-magnesio, usando por ejemplo éter distílico, dioxano o tetrahidrofurano como un solvente, seguido por hidrólisis, por ejemplo usando una solución acuosa diluida de cloruro de amonio o cloruro de hidrógeno; como haluro de alquenoil-magnesio puede mencionarse bromuro de propin-1-il-1 magnesio. En lo demás pueden usarse las mismas condiciones de reacción.

30           Sin embargo en este último caso, la reacción de alquenoili

277250



zación debe concluirse con la hidrogenación de la triple ligadura para obtener una doble ligadura.

5 La etapa de hidrogenación puede llevarse a cabo mediante la hidrogenación catalítica usando como catalizador por ejemplo  $\text{Pd}/\text{CaCO}_3$  o  $\text{Pd}/\text{BaSO}_4$  y usando como solvente, por ejemplo, metanol, etanol, dioxano o piridina.

Si un grupo 3-ceto está presente en el material de partida es ventajoso proteger al mismo.

10 Así, por ejemplo, 3-(1'-pirrolidin)-retro-androstadieno-3,5-3-ona después de la reacción con cloruro de 2-metil-alil magnesio, seguida por la descomposición del compuesto intermediario de reacción de Grignard formado y la hidrólisis del grupo 3-enamina con alcali diluido produce 17-alfa (2'-metil alil)-retro-testosterona. Además,  
15 la 3-(1'-pirrolidin)-retro-androstadieno-3,5-3-ona después de la reacción con bromuro de propin-1-il-1 magnesio, seguido por la descomposición del compuesto de reacción de Grignard formado y la hidrólisis del grupo 3-enamina con alcali-diluido e hidrogenación de la triple ligadura, produce  
20 17-alfa(1'-propenil)-retro-testosterona.

De acuerdo con un segundo método de alquenilización, un 17-ceto-retro esteroide se hace reaccionar con un compuesto alquinilo metal alcalino que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en presencia de un solvente, seguido -  
25 por la descomposición del producto de adición intermediario formado, por ejemplo con cloruro de amonio diluido, acuoso, seguido por la hidrogenación de la triple ligadura en doble ligadura. En el referido compuesto alquinil-metal alcalino el átomo de metal alcalino, por ejemplo  
30 de sodio, potasio o litio, está preferentemente ligado a

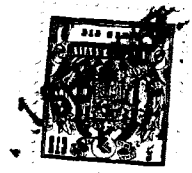


uno de los átomos de carbono con triple ligadura. Si el --  
átomo de metal alcalino es litio, dicho átomo metálico sin  
embargo, puede estar unido a uno de los otros átomos de -  
carbono. En el caso en que el compuesto alquinil-metal al  
5 calino sea una acetilida, el producto de reacción, des--  
pués de la descomposición del producto de adición interme  
diario formado, se hace reaccionar con un metal alcalino  
para substituir el átomo de hidrógeno libre del grupo ace  
tileno, después de lo cual este compuesto es adicionalmen  
10 te alquilado, por ejemplo con un halogenuro de alquilo --  
que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono, seguido por -  
la hidrogenación de la triple ligadura, con el fin de pro  
ducir el 17-beta-hidroxi-17-alfa-alquenil-retro esteroide,  
cuyo grupo alqueniilo contiene entre 3 y 6 átomos de carbo  
15 no. Las reacciones de alquilación pueden llevarse a cabo  
usando  $NH_3$  líquido como medio de reacción, si fuera desea  
ble en presencia de un solvente, tal como éter dietílico,  
dioxano o tetrahidrofurano. Si el retro-esteroide contie  
ne un grupo 3-ceto resulta ventajoso agregar acetona al -  
20 medio de reacción antes de agregar al mismo el retro-este  
roide.

En lugar de  $NH_3$  líquido, puede usarse como medio de  
reacción un alcohol alifático terciario o secundario, tal  
como propanol-2-, buranol terciario o alcohol amílico ter  
25 ciario, si fuera deseable en presencia de un solvente tal  
como dioxano, tetrahidrofurano o benceno o mezclas de los  
mismos. Si fuera deseable si el grupo 3-ceto, está presen  
te en el material de partida, se protege de acuerdo con -  
cualquiera de los métodos explicados más adelante.

30 La alquilación con un compuesto que contiene metal

277250

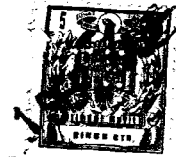


alcalino también puede llevarse a cabo usando un compuesto de litio-alquienilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, con lo que el átomo metálico puede estar ligado a uno de los átomos de carbono saturados, preferentemente a un átomo de carbono en posición alílica respecto de la doble ligadura. Como solventes para esta reacción puede utilizarse éter de petróleo, pentano o éter dietílico. En la mayoría de los casos es necesario proteger el grupo 3-ceto si estuviera presente.

De acuerdo con estos métodos el retro-endrostadieno-4,6-3,17-diona puede hacerse reaccionar con: potasio-but-1-inilida para producir 6-dehidro-17-alfa-(butinil-1')-retro testosterona, que, después de la hidrogenación produce 6-dehidro-17-alfa(butanil-1')-retro testosterona.

Además, mediante la reacción de 3-metoxi-retro-endrostadieno-3,5-17-ona con litio-alilo se obtiene 3-metoxi-17-alfa-alil-retro-androstadieno-3,5-17-ol.

La protección de un grupo 3-ceto durante una reacción de alquienilización o en una de las otras reacciones descriptas más adelante puede realizarse convirtiendo al mismo en un derivado que no reacciona con el medio de reacción. Esta meta puede lograrse convirtiendo el material de partida en los correspondientes 3-enamina, 3-enoléter, 3-enoléster o 3-cetal seguido, una vez que la reacción principal se ha llevado a cabo, por hidrólisis en medio alcalino u ácido para reinstalar el grupo 3-ceto original. Los métodos de producción de enoléteres y enclésteres se describirán más adelante. Las enaminas pueden ser preparadas haciendo reaccionar 3-ceto-retro esteroides con una amina secundaria tal como pirrolidina o piperidi-



na. 3-cetales pueden producirse haciendo reaccionar 3-ceto-retro-esteroides con un diol alifático tal como etilen glicol o propilenglicol.

5 La esterificación del grupo oxhidrilo-beta-17 puede llevarse a cabo mediante los métodos de acilación generales, tales como haciendo reaccionar un 17 beta-hidroxi-retro-esteroide con un anhídrido ácido en presencia de una base orgánica, por ejemplo piridina, o haciendo reaccionar el producto de adición primaria de un 17-ceto-retro-10 -esteroide y un compuesto de Grignard alquenilo, de Grignard alquinilo, compuesto alquinil-metal alcalino o alquénil-metal alcalino, mencionados precedentemente, con un -anhídrido de ácido o un halogenuro de ácido siendo estos últimos preferentemente, el cloruro de ácido o el bromuro 15 de ácido.

Los anhídridos de ácidos o halogenuros de ácidos -- pueden elegirse dentro de una clase muy amplia de anhídridos de ácidos orgánicos o halogenuros de ácidos por ejemplo los anhídridos de ácidos mono o dicarboxílicos alifáticos saturados o no saturados que contienen entre 2 y 20 20 átomos de carbono tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido valérico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido succínico y ácido glutárico, ácidos aromáticos tales como ácido benzoico, ácidos alifáticos-aromáticos, mezclados - 25 - saturados o no saturados - tales como ácido fenilpropiónico, ácido cinámico o ácidos alifáticos-alicíclicos mezclados tales como ácido ciclo-pentil-carboxílico o ácido ciclohexil-propiónico.

La esterificación del grupo oxhidrilo 17-beta puede 30 llevarse a cabo haciendo reaccionar un halogenuro de al--



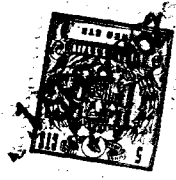
1 SEP

quilo o un halogenuro alifático-aromático mezclado, preferentemente el cloruro, bromuro o ioduro con un 17-beta-hidroxi-retro-esteroide, cuyo átomo de hidrógeno del grupo 17-beta-hidroxi- está reemplazado por un átomo alcalino -  
5 preferentemente litio. El halogenuro de alquilo tiene preferentemente entre 1 y 6 átomos de carbono y puede estar saturado o no. Ejemplos de estos halogenuros de alquilo y halogenuros alifáticos-aromáticos mezclados son: ioduro de metilo, bromuro de etilo, cloruro de iso-pentilo, bromuro  
10 de alilo y cloruro de bencilo.

Una doble ligadura en el átomo de carbono 6 puede introducirse de la manera siguiente:

- 1.- Por deshidrogenación directa de un 3-ceto-delta<sup>4</sup> retro-esteroide o un 3-ceto-delta<sup>4,6</sup>-cloro retro-esteroide,  
15 o un 3-ceto-delta<sup>4-6</sup>-flour retro esteroide, por ejemplo - con cloranilo.
- 2.- Por la deshidrogenación de un 3-ceto-delta<sup>4-6</sup>-halo-retro-esteroide por medio de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo con colidina, piridina u óxido de calcio.  
20
- 3.- Por oxidación de Oppenauer de un 3-hidroxi-delta<sup>3,5</sup> retro-esteroide en presencia de una quinona, por ejemplo benzo-quinona.
- 4.- Por la oxidación de Oppenauer de un 3-hidroxi-delta  
25 5,7 retro-esteroide seguida por una isomerización en medio ácido de la ligadura 7-dehidro- bajo condiciones substancialmente enhidras, por ejemplo con ácido clorhídrico gaseoso disuelto en un alcohol alifático de bajo peso molecular.

30 Así de acuerdo con el método 1 mencionado preceden-



tamente la 6-cloro-17-alfa (1'-metil-alil)retro-testostero-  
rona produce 6-cloro-6-dehidro-17-alfa (1'-metil-alil)re-  
tro-testosterona.

Además de acuerdo con el método 4 mencionado prece-  
5 dentemente, el 17-acetato de 3,17-beta-dihidroxi-17-alfa  
(propenil-1') retro-androstadieno-5,7 produce 17-acetato  
de 6-dehidro-17 (propenil-1') retro-testosterona.

La introducción de un átomo 6-cloro o 6-fluor para  
producir los 6-halo-retro esteroides de acuerdo con la --  
10 presente invención puede llevarse a cabo de la manera si-  
guiente:

- 1.- Por cloración directa de un 3-ceto-delta<sup>4</sup>-retro-es-  
teroiide, por ejemplo mediante la reacción de una N-cloro-  
-imida, tal como N-cloro-succinimida.
- 15 2.- Por fluoración o cloración de un delta<sup>3,5</sup>-3-enolé-  
ter o un delta<sup>3,5</sup>-3-enoléster de un retro-esteroide, por  
ejemplo con perclorilfluoruro, una N-cloro-imida o cloro.
- 3.- Por epoxidación de un 3-ceto-delta<sup>4,6</sup>-retro-esteroi-  
de, seguida por adición de fluoruro de hidrógeno o cloru-  
20 ro de hidrógeno al 3-ceto-delta<sup>4,6,7</sup>-epóxido así produci-  
do y seguida por la separación de agua del 3-ceto-delta  
<sup>4,6</sup> halo-7-hidroxi-retro-esteroide así producido, por --  
ejemplo con ácido clorhídrico.

Así, según el método de halogenación, la 2.3-etoxi-  
25 -17-alfa (butenil-2') retro-androstadieno-3,5-17-cl, pro-  
duce una mezcla de: 6-alfa-fluor-retro-testosterona y 6-be-  
ta-fluor 17-alfa (butenil 2')-retro-testosterona.

El sistema 3-ceto delta<sup>4</sup> puede ser introducido en -  
un retro-esteroide para producir retro-esteroides de --  
30 acuerdo con la presente invención, tal como sigue a conti



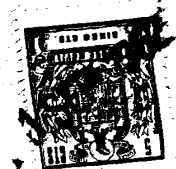
nuación:

- 1.- Por hidrólisis ácida y/o alcalina de una delta<sup>3,5</sup>-3-enoléster o un delta<sup>3,5</sup>-3 enoléter de un retro-esteroide.
- 2.- Por reducción de un 3-ceto-delta<sup>4,6</sup> retro-esteroide, sea por hidrogenación catalítica o por reducción con un metal alcalino, tal como litio, sodio o potasio, en NH<sub>3</sub> líquido, si fuera deseable seguido por una isomerización en medio ácido o alcalino del 3-ceto-delta<sup>5</sup> retro-esteroide intermediario formado.
- 3.- Por la oxidación de un 3-hidroxi-delta<sup>5</sup> retro-esteroide o un 3-hidroxi-delta<sup>4</sup> retro-esteroide, por ejemplo según el método de Oppenauer o por la acción de dióxido de manganeso o por la acción de 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona; si en algunos casos es producido un 3-ceto-delta<sup>5</sup> retro esteroide, sea simultáneamente o solamente, este compuesto puede ser convertido en el 3-ceto-delta<sup>4</sup> retro-esteroide deseado, mediante la isomerización en medio ácido o alcalino.
- 4.- Por la halogenación de un 3-ceto-anillo A saturado retro-esteroide en el átomo de carbono 4, por ejemplo con N-halo-imida o bromo, seguido por deshidro-halogenación, por ejemplo con una base orgánica, tal como colidina.

Así, de acuerdo con el método 3, el 17-acetato de 3,17-beta-dehidroxi-17,alfa (2'-metil-alil)-retro-androsteno-5- produce 17-acetato de 17 (2'-metil-alil) retro-testosterona.

El sistema delta<sup>3,5</sup>,3-enoléter puede ser introducido en un retro-esteroide para producir un retro-esteroide de acuerdo con la presente invención mediante la eterificación de un 3-ceto-delta<sup>4</sup> retro-esteroide de la manera -

77250



siguiente:

1.- Haciendo reaccionar un 3-ceto-delta<sup>4</sup> retro-esteroide con un alcoholalifático saturado o no saturado o mixto alifático-aromático, o un alcohol alicíclico, saturado o no saturado, o un alcohol alifático-alicíclico saturado o no o un fenol en presencia de un catalizador, tal como -- ácido clorhídrico, o trifluoruro de boro-eterato.

2.- Haciendo reaccionar un 3-ceto-delta<sup>4</sup> retro esteroide con un orto-formato de la fórmula general  $H-C \begin{matrix} \swarrow OR \\ \searrow OR \\ \nearrow OR \end{matrix}$  en que R es un grupo alifático saturado o no saturado o alifático-aromático, saturado o no, o un grupo alicíclico saturado o no, o un grupo alifático-alicíclico saturado o no, o un grupo fenilo en presencia de un catalizador, tal como ácido p-tolueno-sulfónico.

De acuerdo con estas reacciones de eterificación, - puede prepararse la 3-ciclopentiloxi-17-alfa (2'-metil-alil) retro-androstadieno-3,5-17-ol a partir de 17-alfa (2'-metil-alil) retro-testosterona. El sistema delta<sup>3,5</sup>-3-enoléster puede ser introducido en un retro-esteroide - para producir un retro-esteroide de acuerdo con la presente invención por esterificación de un 3-ceto-delta<sup>4</sup> retro-esteroide de la manera siguiente:

1.- Haciendo reaccionar un 3-ceto-delta<sup>4</sup>- retro-esteroide con un anhídrido de ácido carboxílico en presencia de un catalizador tal como ácido paratolueno-sulfónico o piridina.

2.- Haciendo reaccionar un 3-ceto-delta<sup>4</sup> retro-esteroide con un éster de ácido carboxílico e iso-propen-1-ol, - tal como acetato de isopropenilo, en presencia de un cata

277250



lizador tal como ácido paratolueno-sulfónico.

La expresión "carboxílico" se refiere al grupo carboxilo de los ácidos siguientes: a) ácidos alifáticos mono o dicarboxílicos, ramificados o no ramificado, cíclicos, saturados o no saturado, que tienen entre 1 a 20 átomos de carbono en los que, la parte alifática de la molécula puede ser substituída por uno o más átomos de halógenos, grupos amino o grupos de ácido sulfónico.

5

10

15

20

25

b) Ácidos fenil-alquílicos mono o dicarboxílicos en que la parte fenilo de la molécula, puede estar substituída por grupos alquílicos que contienen entre 1 y 3 átomos de carbono, grupos de ácido sulfónico, grupos alcoxi cuyo grupo alquilo está ramificado o no ramificado y contiene entre 1 y 10 átomos de carbono y ácidos cuya parte alquilo del ácido fenil-alquílico mono o dicarboxílico, contiene entre 0 y 6 átomos de carbono y está ramificado o no ramificado, saturado o no saturado. De estos ácidos pueden darse los ejemplos específicos siguientes: ácido fórmico, ácido acético, ácido acrílico, ácido isobutírico, ácido palmítico, ácido ciclohexano monocarboxílico, ácido tricloroacético, ácido amino-acético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido tereftálico, ácido p-etilbenzoico, ácido benceno-sulfónico, ácido m-etoxi-benzoico, ácido fenil-acético y ácido cinámico.

De acuerdo con el método 1 de la reacción de esterificación puede prepararse 3,17-beta-diacetoxi-17-alil retro-androstadieno-3,5 a partir de 17-alfa-alil-retro-testosterona.

30

Los siguientes compuestos son ejemplos de compuestos de acuerdo con la presente invención. Estos compues-

277250



tos pueden ser preparados con el uso de los métodos que se indican en la presente memoria descriptiva.

17-alfa(2'-metil-alil) retro-testosterona

17-acetato de 17-alfa (2'-metil-alil) retro testoste  
rona

5

17-metiléter de 17-alfa (2'-metil-alil) retrotestos  
terona

3-ciclopentil-anoléter de 17-alfa (2'-metil-alil)  
retro testosterona

10

17-acetato-3 enolacetato de 17-alfa (2'-metil-alil)  
retro testosterona

17-acetato de 6-alfa-cloro-17-alfa (2'-metil-alil) retro  
testosterona

17-acetato de 6-beta-cloro-17-alfa (2'-metil-alil) retro  
testosterona

15

17-acetato de 6-alfa-fluor-17-alfa (2'-metil-alil) retro  
testosterona

17-acetato de 6-beta-fluor-17-alfa (2'-metil-alil) retro  
testosterona

20

6-dehidro de 17-alfa (2'-metil-alil) retro testosterona

17-acetato de 6-dehidro-17-alfa (2'-metil-alil) retro-tes  
tosterona

6-alfa-cloro-17-alfa (2'-metil-alil) retro-testosterona

6-beta-cloro 17-alfa (2'-metil-alil) retro-testosterona

25

6-alfa-fluor-17-alfa (2'-metil-alil) retro-testosterona

6-beta-fluor 17-alfa (2'-metil-alil) retro-testosterona

6-cloro-6-dehidro 17-alfa (2'-metil-alil) retro-testoste  
rona

17-acetato de 6-cloro-6-dehidro 17-alfa (2'-metil-alil)

30

retro-testosterona



- 6-dehidro-6-fluor 17-alfa (2'-metil-alil) retro-testoste-  
rona
- 17-acetato de 6-dehidro-6 fluor 17-alfa (2'-metil-alil)  
retro-testosterona
- 5 3-etilenoléter de 17-alfa (2'-metil-alil) retro-testoste-  
rona
- 17-alfa (1'-metil-alil) retro-testosterona
- 17-acetato de 17-alfa (1'-metil-alil) retro-testosterona
- 17-metiléter de 17-alfa (1'-metil-alil) retro-testosterona
- 10 3-ciclopentilenoléter de 17-alfa (1'-metil-alil) retro-tes-  
tosterona
- 17-acetato 2-enolacetato de 17-alfa(1'-metil-alil) retro-  
testosterona
- 17-acetato de 6-alfa-cloro 17-alfa(1'-metil-alil) retro-  
testosterona
- 15 17-acetato de 6-beta-cloro 17-alfa(1'-metil-alil) retro-  
testosterona
- 17-acetato de 6-alfa-fluor 17-alfa(1'-metil-alil) retro-  
testosterona
- 20 17-acetato de 6-beta-fluor 17-alfa(1'-metil-alil) retro-  
testosterona
- 6-dehidro 17-alfa (1'-metil-alil) retro-testosterona
- 17-acetato de 6-dehidro 17-alfa (1'-metil-alil) retro-tes-  
tosterona
- 25 6-alfa-cloro 17-alfa(1'-metil-alil) retro-testosterona
- 6-beta-cloro 17-alfa(1'-metil-alil) retro-testosterona
- 6-alfa-fluor 17-alfa (1'-metil-alil) retro-testosterona
- 6-beta-fluor 17-alfa (1'-metil-alil) retro-testosterona
- 6-cloro-6-dehidro 17-alfa(1'-metil-alil) retro-testostero-  
na
- 30



150

- 17-acetato de 6-cloro-6-dehidro 17-alfa (1'-metil-alil)  
retro-testosterona
- 6-dehidro-6-fluor 17-alfa (1'-metil-alil) retro-testoste-  
rona
- 5 3-etilenoléter de 17-alfa(1'-metil-alil) retro-testostero  
na
- 17-alfa-alil-retro-testosterona
- 17-acetato de 17-alfa-alil-retro-testosterona
- 17-metiléter de 17-alfa-alil- retro-testosterona
- 10 3-ciclopentineloléter de 17-alfa-alil-retro-testosterona
- 17-acetato 3-enolacetato de 17-alfa-alil-retro-testostero  
na
- 17-acetato de 6-alfa-cloro 17-alfa-alil-retro-testostero-  
na
- 15 17-acetato de 6-beta-cloro 17-alfa-alil-retro-testostero-  
na
- 17-acetato de 6-alfa-fluor 17-alfa-alil-retro-testostero-  
na
- 17-acetato de 6-beta-fluor 17-alfa-alil-retro-testostero-  
na
- 20 6-dehidro 17-alfa-alil-retro-testosterona
- 17-acetato de 6-dehidro 17-alfa-alil-retro testosterona
- 6-alfa-cloro 17-alfa-alil-retro-testosterona
- 6-beta-cloro 17-alfa-alil-retro-testosterona
- 25 6-alfa-fluor 17-alfa-alil-retro-testosterona
- 6-beta-fluor 17-alfa-alil-retro-testosterona
- 6-cloro-6-dehidro 17-alfa-alil-retro-testosterona
- 17-acetato de 6-cloro-6-dehidro 17-alfa-alil-retro-testos  
terona
- 30 6-dehidro-6-fluor-17-alfa-alil-retro-testosterona

277250



17-acetato de 6-dehidro-6-fluor 17-alfa-alil-retro-testos-  
terona

3-etilenoléter de 17-alfa-alil-retro-testosterona

EJEMPLO 1.-

5

a) A una solución hirviendo de 3 gr de retro-androste-  
no-4-3,17 diona en 30 mls de metanol se agregaron 1,6 mls  
de pirrolidina recientemente destilada, después de lo --  
cual la ebullición fué continuada durante 10 minutos. Se  
10 hizo pasar una corriente lenta de nitrógeno por encima de  
la solución durante el procedimiento.

Se dejó cristalizar las 3 (1'-pirrolidina) retro-an-  
drostadieno-3,5-17-ona también en una atmósfera de nitró-  
geno a temperatura ambiente durante 1 hora y finalmente a  
15 -25° C durante aproximadamente 16 horas. Se separó y la as-  
piración fué seguida de un lavado con metano de -25° C y  
secado en un alto vacío. Rendimiento 3,31 gr de enamina  
con  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (  $\lambda$  máximo 225 m/ $\mu$  - 543.

20

La substancia podía ser almacenada a -25° C en una  
atmósfera de nitrógeno y con exclusión de la luz, sin des-  
composición, durante un tiempo relativamente largo. La --  
misma fué usada sin purificación posterior para la prepara-  
ción de 17-alfa-alquencil-retro-esteroides por medio de --  
25 reacciones de Grignard.

25

b) Una mezcla de 1,0 gr de magnesio y 10 ml. de éter -  
dietílico, fué enfriada a 0°C en una atmósfera de nitróge-  
no. El éter usado como solvente para la reacción fue seca-  
do y purificado por ebullición con sodio y benzofenona de  
30 acuerdo con el proceso descripto por Kharasch y Reinmuth

30

77250



reacciones de Grignard de sustancias no metálicas, pag. 25.

5 Luego, bajo agitación, se dejó caer a gotas una solución de 3,7 gr de cloruro de 2-metilalilo recientemente destilado en 10 ml. de éter, en la mezcla durante el transcurso de 10 minutos. El embudo de goteo fué lavado con 5 ml. de éter.

10 Después de una agitación a 0°C durante 2 horas, se agregó lentamente a la mezcla de reacción 3,3 gr. de 3 (1'-Pirrolidina) retro-androstadieno-3,5-17-ona, pulverulento. La agitación fue seguida a temperatura ambiente durante 1 hora y a la temperatura de ebullición durante 5 horas.

15 Luego la mezcla de reacción fue estacionada durante una noche sin agitación, bajo nitrógeno, después de lo cual se agregaron 50 ml. de una solución saturada de cloruro de amonio. La agitación durante 1 hora y la separación del éter por destilación al vacío, dió un residuo que fué lavado con 100 ml. de una solución de hidróxido de potasio 2N. El residuo fué introducido luego en 200 ml  
20 de metanol. A esta solución se agregaron 20 ml de una solución de hidróxido de potasio 2N, después de lo cual la mezcla fué agitada a 50°C durante 45 minutos. A continuación, la mezcla de reacción fue neutralizada por la adición de 40 ml. de ácido acético, después de lo cual el metanol fué separado por destilación al vacío. Se agregaron  
25 al residuo 1 litro de agua y el material orgánico fué recogido en una mezcla de cloruro de metileno y éter de petróleo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (2 veces), hidróxido de potasio 2N (tres veces) y finalmente con agua, hasta reacción neutra. La solución -  
30



fué secada sobre sulfato de sodio y filtrada, después de lo cual los solventes fueron eliminados por destilación - (finalmente al vacío).

5 El residuo (3,01 gr) fué recristalizado en metanol a -25°C, lo que dió 2,52 gr de 17-alfa (2'-metil-alil) retro-testosterona, con un rango de fusión de 85-91-93°C. Una recristalización repetida dió 1,65 gr, el rango de fusión no varió. La evolución de gas durante la fusión indicaba que estaba presente solvente cristalino en la sustancia. La cromatografía en capa delgada indicó que ya la primera masa cristalina era una sustancia bastante pura.

10 Una pequeña cantidad fue calentada en alto vacío a 55°C, en presencia de pentóxido fosforoso durante varias horas y recristalizada en éter.

15 Punto de fusión 106-108.  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} (\lambda_{\text{máximo}} = 242,5 \text{ m}\mu) = 483$   
 Encontrado C 80,80 H 10,10 O 9,85  
 Calculado para  $C_{23}H_{34}O_2$  (342,52): C 80,65 H 10,00

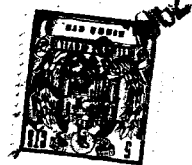
20 El espectro de absorción infrarrojo mostraba bandas entre otras, en 3490, 3068, 1671, 1616, 1418, 1074, 1002, 884 y 863  $\text{cm}^{-1}$ .  
 (tomado en tabletas  $K^B r$ )

EJEMPLO 2.-

25 De acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos la y lb, la retro-androsteno-4,3,17-diona fué hecha reaccionar con cloruro de alil-magnesio para producir 17-alfa-alil retro-testosterona. El compuesto mostró las propiedades físicas siguientes:

30 Punto de fusión 74(s)-76-78°C  $\{ (\lambda_{\text{máximo}} = 242,5) = 16.400$   
 El espectro de absorción infrarrojo mostraba bandas,

2770



entre otras en 3636, 3415, 3070, 1669, 1658, 1617, 1418, 1231, 1018, 1000, 920, 907, 897, y 860  $\text{cm}^{-1}$ .

El compuesto tenía una tendencia a retener solvente cristalino tal como agua y metanol.

5

#### EJEMPLO 3.-

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo la, la retro-androstadieno-4,6-3,17-diona, fué convertida en 3,7-di (1'-pirrolidina) retro-androstadieno-3,5-17-ona, -  
10 compuesto que fué alquilado con cloruro de 2-metil-alil-  
-magnesio de acuerdo con el proceso descrito en el Ejem-  
plo lb, para producir 6-dehidro-17-alfa (2'-metil-alil) -  
retro-testosterona.

$$\epsilon(\lambda \text{ 286 m}\mu) = 23,200$$

15

El espectro de absorción infrarrojo del compuesto -  
mostraba, entre otras, bandas en 3420, 3054, 1657, 1624,  
1582, 1416, 1004, y 879  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EJEMPLO 4.-

20

Los compuestos de acuerdo con la presente invención,  
pueden usarse en forma de píldoras, cápsulas y en table-  
tas y en forma líquida, para administración por vía oral  
y en forma líquida para administración por vía parenteral.  
Pueden obtenerse tabletas adecuadas de 17-alfa (2'-metil-  
25 alil) retro-testosterona por ejemplo, preparando tabletas  
a partir de una mezcla de la composición siguiente:





$R_6$  es un átomo de hidrógeno, fluor o cloro en cualquiera de las posiciones alfa, beta o planar,

5  $R_b$  es una doble ligadura entre los átomos de carbono 6 y 7 cuando  $R_3$  es un sistema 3-ceto-delta<sup>4</sup>, y  $n_b$  es un átomo entero igual a cero o 1.

$R_{17}$  es un grupo oxhidrilo beta o un grupo oxhidrilo beta eterificado o esterificado, y

10  $R'_{17}$  es un grupo alquenilo ligado en la posición alfa que contiene entre 3 a 6 átomos de carbono, mediante métodos ya conocidos de por sí, para la producción de compuestos análogos o por métodos análogos a los mismos.

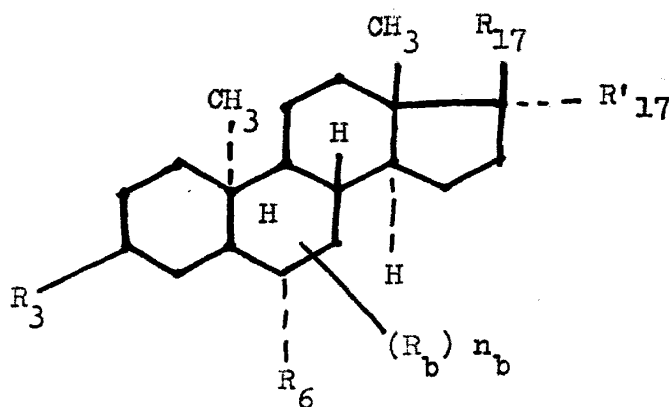
2.- Método de producción de nuevos esteroides, caracterizado por el hecho de que 17-ceto-retro esteroides  
15 son alquenilados en los correspondientes 17-beta-hidroxi-17-alfa-alquenil retro-esteroides, retro esteroides en los cuales el grupo alquenilo contiene entre 3 a 6 átomos de carbono, reacción alquenilizadora que, si fuera deseable, es seguida por la esterificación o eterificación del  
20 grupo 17-beta-hidroxi así formado, y reacción alquenilizante que, si fuera deseable va precedida o es seguida por fluoración o cloración y/o deshidrogenación en el átomo de carbono 6, siempre que los productos finales contengan un sistema 3-ceto-delta<sup>4</sup>, o un sistema 3-ceto-delta<sup>4</sup>  
25 enoleterificado o enolesterificado, para producir compuestos de la fórmula general

277250



1967

5



en que:

10

R<sub>3</sub> es un sistema 3-ceto-delta<sup>4</sup>, un sistema delta<sup>3,5</sup>-enoléter o un sistema delta<sup>3,5</sup>-enoléster.

R<sub>6</sub> es un átomo de hidrógeno, fluor o cloro en cualquiera de las posiciones alfa, beta o planar.

15

R<sub>b</sub> es una doble ligadura entre los átomos de carbono 6 y 7 cuando R<sub>3</sub> es un sistema 3-ceto-delta<sup>4</sup> y n<sub>b</sub> es un número entero igual a 0 o 1.

R<sub>17</sub> es un grupo oxhidrilo beta o un grupo beta ete-rificado o esterificado, y

20

R'<sub>17</sub> es un grupo alquenilo ligado en la posición alfa que contiene de 3 a 6 átomos de carbono.

3.- Método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque R'<sub>17</sub> está ligado en posición alílica al átomo de carbono 17 del núcleo retro-esteroide.

25

4.- Método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque R'<sub>17</sub> es un grupo 2'-metilalilo.

5.- Método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque R'<sub>17</sub> es un grupo alilo.

30

6.- Método de producción de preparaciones farmacéu-ticas, caracterizado por el hecho que un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones preceden-

277250



1 SEP

tes es mezclado con materiales excipientes sólidos tales como sacarosa, lactosa, almidón, si fuera deseable juntamente con agentes de relleno, agentes de superficie activa y agentes lubricantes, tales como carbonato de calcio o talco, y trabajado para formar tabletas, píldoras o polvos, o disuelto en agua o en aceites no tóxicos, seguido por una esterilización para producir líquidos inyectables.

5

7<sup>o</sup>. - Método de producción de nuevos esteroides.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

10

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

Madrid,

1 SEP. 1962

P. A.

Añejo de Elizabeta  
Por Poder

277250