



CASE X-24b-Sp.

281669

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA CETONA ESTEROIDE",
a favor del Dr. EROHEL SMITH, de nacionalidad británica,
domiciliado en 500 Chestnut Lane, Wayne, Delaware County,
Pennsylvania, E.E.U.U.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

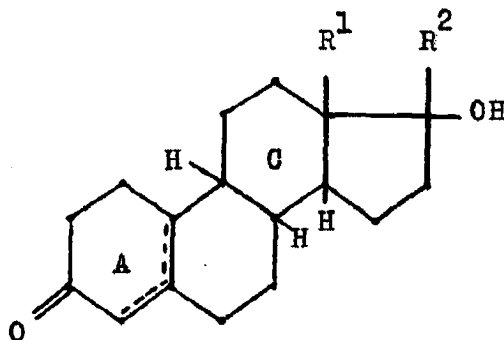
Este invento se refiere a un procedimiento para
preparar cetonas esteroideas relacionadas con la 19-nortes-
tosterona. Un procedimiento de este invento consiste
en preparar una cetona esteroide caracterizada por tener
5. la estructura (I)



281669

5.

(I)



10.

en que R^1 es un grupo alquilo saturado que tiene 2 átomos de carbono por lo menos, R^2 es un grupo alquilo trans a R^1 , los substituyentes en los átomos de carbono terciarios del anillo C están en la configuración trans-anti-trans y el anillo A contiene un enlace etilénico que termina en la posición 5, en que está reducido selectivamente un compuesto correspondiente donde R^2 tiene mayor grado de insaturación.

15.

20.

El compuesto producido es por lo tanto una 3-cetona que tiene un enlace etilénico, ya sea en la posición 4,5 (cetona insaturada en alfa,beta), ya sea en la posición 5,10 (cetona insaturada en beta,gamma).

25.

De preferencia la reducción selectiva se efectúa por hidrogenación catalítica y el material de partida es también un material que tiene un enlace 4,5-etilénico.

30.

La expresión "grupo alquilo", tal como se usa en términos generales en esta descripción, incluye los grupos alquilo tanto substituidos como insubstituidos. Así, un grupo alquilo puede ser un grupo de cadena recta o ramificada, con o sin substituyente. R^1 y R^2 son de preferencia grupos alquilo insubstituidos y, de prefe-



281669

- rencia también, contienen cada uno 6 átomos de carbono a lo sumo. R^1 puede ser, por ejemplo, un grupo etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo. R^2 en el producto de la reacción puede ser un grupo alquilo saturado
5. o un grupo alquilo insaturado: son ejemplos los grupos etilo, vinilo, n-propilo y alilo; y R^2 en el material de partida puede ser, por ejemplo, un grupo vinilo, etinilo, alilo o l-propinilo. Así pues, un compuesto con un
10. grupo etinilo o alilo en la posición 17 puede ser hidrogenado catalíticamente para convertirlo en el compuesto correspondiente en que R^2 es un grupo vinilo, etilo o n-propilo.

- Los productos en los que R^1 es un grupo etilo (o sea los compuestos 18-homo) son particularmente importantes, en especial aquellos en los que R^2 es también un
15. grupo etilo, vinilo o n-propilo. Compuestos específicos de importancia particular son los siguientes:

17alfa-etil-18-homo-17beta-hidroxi-estr-5(10)-en-3-

20. ona

17alfa-etil-18-homo-19-nortestosterona

18-homo-17alfa-vinil-19-nortestosterona

18-homo-19-nor-17alfa-n-propiltestosterona

18,19-bisnor-17alfa-etil-13-n-propiltestosterona.

25.

- La hidrogenación puede realizarse disolviendo el material de partida en un disolvente adecuado y sacudiendo la solución con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio o de níquel Raney, hasta que se ha
30. absorbido la cantidad adecuada de hidrógeno para la conver-



281669

sión selectiva del grupo R². En la solicitud de patente española nº 281.667 se han descrito materiales de partida apropiados para un procedimiento de este invento.

5. En la estructura anterior (I), los compuestos 13beta y 13alfa no se distinguen por separado, por cuanto en el producto de una síntesis total que no ha incluido una fase apropiada de resolución las formas 13beta y 13alfa están presentes en mezcla equimolecular o forma de racemato. De preferencia, el material de partida en un
10. procedimiento de este invento es un enantiómero 13beta resuelto. El invento incluye en particular la preparación de los enantiómeros que tienen el grupo 13beta-alquilo en presencia o ausencia de sus enantiómeros 13alfa-alquilo, de modo que incluye la preparación de los compuestos
15. 13beta-etilo resueltos y las formas 13beta en mezcla con las correspondientes formas 13alfa, en particular mezclas racémicas.

20. Los productos de este invento son útiles como agentes farmacéuticos de propiedades anabólicas, progestativas u otras valiosas propiedades de las hormonas esteroides; además, son activos por vía oral. Según se describe más plenamente en la solicitud de patente española Nº 281.667, se ha descubierto que tienen en general propiedades que
25. son superiores, o distintas, a las de los compuestos correspondientes que tiene un grupo 13-metilo. La diferencia entre las propiedades de los compuestos de este invento y las de los correspondientes compuestos 13-metilo es, además, no solo una diferencia de grado, sino también una diferencia de calidad.

30. El invento se ilustra mediante los ejemplos que



281669

- siguen, en los cuales las temperaturas se expresan en °C, los datos de absorción infrarroja (IR) se refieren a las posiciones de máxima expresadas en cm^{-1} y los datos de absorción ultravioleta (UV) se refieren a las posiciones de máxima expresados en milimicras, mientras las cifras entre paréntesis denotan los coeficientes de extinción molecular a estas longitudes de onda.

E J E M P L O 1.

10.

- Se sacudió con hidrógeno, a presión atmosférica, (\pm)-17alfa-etinil-18-homo-19-nortestosterona (0,5 g) en piridina (20 cc) que contenía un catalizador de 2% de paladio sobre carbonato cálcico (0,15 g), hasta la absorción de un equivalente molecular de hidrógeno. El aislamiento con éter dió un producto que fué recristalizado en una mezcla de éter y n-hexano y secado durante 4 horas a 65°/0,005 mm. para obtener la (\pm)-18-homo-19-nor-17alfa-vinilttestosterona, de punto de fusión 108-111°; UV: 240 (15.200); IR: 920; (Hallado: C, 80,4; H, 9,7. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ requiere C, 80,2; H, 9,6%).

E J E M P L O 2.

25.

- A una suspensión, previamente reducida, de 2% de paladio sobre carbonato cálcico (0,3 g) en benceno (10 cc), se añadió (\pm)-17alfa-etinil-18-homo-19-nortestosterona (1 g) en benceno (15 cc) y etanol (5 cc) y se sacudió la mezcla en atmósfera de hidrógeno hasta haberse absorbido 163 cc (2,1 moles) de hidrógeno. Se filtró el

30.



31069

- catalizador, se separó el disolvente, y el producto (0,55 g) en metanol (10 cc) se sacudió con una solución de metabisulfito sódico (1,7 g) en agua (8 cc) durante 5 minutos. Se añadió agua y se aisló con éter el producto, que se recristalizó en acetona para dar la (+)-17alfa-etil-18-homo-19-nortestosterona (0,4 g), de punto de fusión 144°; UV: 241 (17,250); IR: 3440, 1670, 1620.
- 5.

EJEMPLO 3.

10.

Empleando el procedimiento del ejemplo 1 se hidrogenó (+)-17alfa-etinil-18,19-bisnor-13beta-n-propil-testosterona (0,5 g), y el producto se aisló y recristalizó de la misma manera para obtener la (+)-18,19-bisnor-13beta-n-propil-17alfa-viniltestosterona (0,425 g), de punto de fusión 94-97°; UV: 240 (15,600); IR: 920.

15.

(Hallado: C, 81,1; H, 9,9. $C_{22}H_{32}O_2$ requiere C, 80,4; H, 9,8%).

= . =



2 8 1 6 6 9

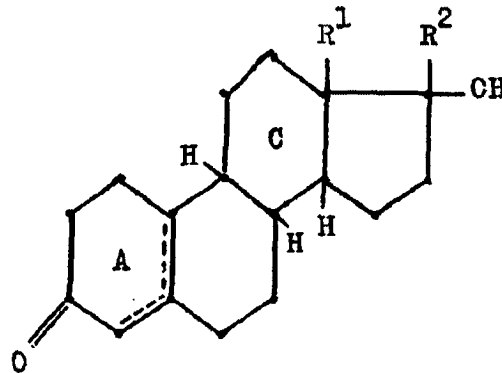
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente británica nº 37618/61 del 19 de octubre de 1.961.

5.

1. Un procedimiento para preparar una cetona esteroide, caracterizada por tener la estructura

10.



15.

20. en que R^1 es un grupo alquilo saturado que tiene por lo menås 2 átomos de carbono, R^2 es un grupo alquilo trans a R^1 , los substituyentes de los átomos de carbono terciarios del anillo C se hallan en la configuración trans-anti-trans y el anillo A contiene un enlace etilénico que termina en la posición 5, en que está reducido selectivamente un compuesto correspondiente donde R^2 tiene mayor grado de insaturación.

25.

2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la



2 81669

reducción se efectua por hidrogenación catalítica.

5. 3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por el hecho de que R^1 y R^2 son grupos alquilo insubstituidos y cada uno contiene 6 átomos de carbono a lo sumo.
10. 4. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que la cetona tiene un grupo β -alquilo y su enantiómero α -alquilo está presente o ausente.
15. 5. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que el material de partida es un material que tiene un enlace 4,5-etilénico.
20. 6. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 4 o la 5, caracterizado por el hecho de que R^1 es un grupo etilo, n-propilo o n-butilo.
25. 7. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que R^2 , en el material de partida, es un grupo etinilo y R^2 , en el producto, es un grupo vinilo.
30. 8. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que R^2 , en el material de partida, es un grupo etinilo y R^2 , en el producto, es un grupo etilo.



281669

9. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que la 18-homo-19-nor-17alfa-viniltestosterona se prepara a partir de la 17alfa-etinil-18-homo-19-nortestosterona.
5. 10. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que la 17alfa-etil-18-homo-19-nortestosterona se prepara a partir de la 17alfa-etinil-19-homo-19-nortestosterona.
10. 11. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que la 18,19-bisnor-13beta-n-propil-17alfa-viniltestosterona se prepara a partir de la 18,19-bisnor-17alfa-etinil-13beta-n-propiltestosterona.
15. 12. Un procedimiento para preparar una cetona esteroide.
20. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 9 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 de octubre de 1.962.

p. a.

JAMME ISERN MIRALLES

R P

