



288359

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA GONADIENONA",
a favor del Dr. HERCHEL SMITH, de nacionalidad británica,
domiciliado en 500 Chestnut Lane, Wayne, Delaware, County,
PENNSYLVANIA (U.S.A.)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a procedimientos para
preparar gona-4,9-dien-3-onas.

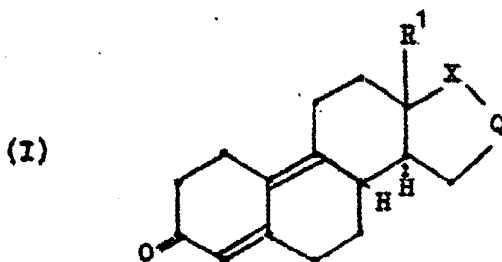
La solicitud de patente española núm. 288.360
se refiere a procedimientos para preparar ciertas nuevas
gonadienonas y describe sus propiedades terapéuticas. El
5. invento que aquí se expone se refiere a otro procedimiento



288359

por medio del cual pueden prepararse estas gonadienonas.

Un procedimiento del invento es el procedimiento para preparar una gonadienona caracterizada por tener la estructura (I)



5. donde

R^1 es un grupo n-alquílico con 1 a 4 átomos de carbono, X es un grupo carbonílico, hidroximetilénico, aciloximetilénico o alquilhidroximetilénico y Q es un grupo metilénico o etilénico, siendo X un grupo aciloximetilénico superior cuando R^1 es un grupo metílico y Q un grupo metilénico, y siendo X un grupo alquilhidroximetilénico saturado cuando R^1 es un grupo propílico,

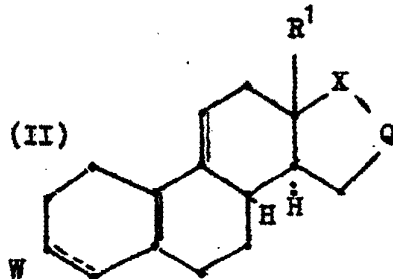
10.

en el cual se hidroliza un compuesto de la estructura (II)

15.



288359



donde

R^1 , X y Q tienen el significado definido antes y W es un grupo dialcoxi o un grupo alquilemínico terciario acompañado por un enlace 3,4-etilénico.

5. La expresión "grupo alquílico" según se usa ampliamente en esta descripción incluye tanto los grupos alquílicos sustituidos como los insustituidos. Así, un grupo alquílico puede ser un grupo de cadena recta o ramificada, con o sin sustituyente. R^1 es de preferencia un grupo metílico, etílico o n-propílico. Cuando X es un grupo alquihidroximetilénico, el grupo alquílico puede ser un grupo alquílico saturado o insaturado (salvo cuando R^1 es n-propilo, en cuyo caso el grupo alquílico de X está saturado), por ejemplo un grupo metílico, etílico, etínfilico, n-propílico, isopropílico, 1-propínfilico o n-butílico; de preferencia este grupo alquílico contiene menos de 5 átomos de carbono. Cuando X es un grupo aciloximetilénico, es de preferencia un grupo aciloximetilénico superior, o sea un grupo derivado de un grupo acílico con 6 átomos de carbono por lo menos; grupos particularmente aptos son los grupos n-decanílico, n-undecánfilico,
- 10.
- 15.
- 20.



288359

beta-ciclopentilpropionílico y beta-fenilpropionílico.

- Cuando W es un grupo dialcoxi, el material de partida es un 3-cetal: de preferencia es un grupo alquiledioxi, en particular un grupo etilendioxi, Cuando W es un
5. grupo alquilamínico terciario, el substituyente 3 es de preferencia un grupo dialquilamínico, por ejemplo un grupo N-pirrolidílico. Los materiales de partida para este procedimiento de hidrólisis pueden obtenerse por procedimientos en los que se protege un grupo 3-ceto en una 4-9-dien-3-ona
10. por cetalización o formación de una enamina, empleando un compuesto en el que el grupo final X deseado no se ha formado todavía. Para formar el grupo 3-cetálico pueden usarse procedimientos de cetalización ordinarios, tales como la reacción con etilenglicol en presencia de ácido -p-toluensulfónico, y de la misma manera pueden emplearse los procedimientos
15. corrientes en la preparación de un grupo enamínico.

- La hidrólisis del grupo W puede efectuarse simplemente por puesta en contacto del material de partida, disuelto en un disolvente orgánico apropiado, con un ácido
20. mineral, por ejemplo ácido clorhídrico, y recuperando el producto cuando se ha hidrolizado el grupo cetálico o enamínico.

- Cuando un producto del procedimiento anterior tiene la estructura (I) en que X es un grupo hidroximetilénico y se requiere un compuesto correspondiente en el que
25. X sea un grupo carbonílico, este último se obtiene por oxidación consecutiva. Esta oxidación puede efectuarse con ácido crómico o por medio de un reactivo de Oppenauer, tal como



288359

- el isopropóxido de aluminio. Cuando un producto es un producto en el que X es un grupo carbonílico y se requiere el compuesto correspondiente en el que X sean un grupo hidroximetilénico, este último se obtiene por reducción selectiva;
5. para esto se emplea un agente reductor selectivo para la reducción del grupo 17-ceto, por ejemplo un hidruro bórico. Cuando un producto es un producto en el que X es un grupo hidroximetilénico y que requiere el compuesto correspondiente en el que X es un grupo aciloxi metilénico, este último se
10. obtiene por esterificación con un agente acilante. La esterificación se puede efectuar con cualquiera agente acilante apropiado, por ejemplo un anhídrido de ácido, un haluro de acilo o el éster del ácido acilante con un alcohol inferior. los reactivos se juntan en un medio disolvente apropiado y
15. se aplica calor si es necesario.

En el producto de una síntesis total que no hay incluido etapa la resolución, los compuestos de este invento se obtendrán en forma de racematos de los enantiómeros 13beta y 13alfa.

20. Los productos de los procedimientos de este invento con la estructura (I) anterior son, según se describe más plenamente en la solución de patente española, útiles como agentes farmacéuticos, con propiedades anabólicas, progestativas u otras valiosas propiedades
25. hormonales esteroideas, muchos son activos por administración oral o constituyen intermediarios para dichos productos farmacéuticos por procedimientos interconvertidores de esterificación, oxidación o reducción en la posición 17.

El invento se ilustra con los Ejemplos que



288359

- siguen, en los cuales las temperaturas se expresan en 0_c , los datos de absorción infrarroja (IR) se refiere a las posiciones de máximas dadas en cm^{-1} , y los datos de absorción ultravioleta (UV) se refieren a las posiciones de máxima dadas en milimicras, con cifras entre paréntesis para denotar los coeficientes de extinción molecular a estas longitudes de onda. En la solicitud de patente española núm. 288.360, se dan ejemplos de procedimientos típicos en los que el grupo X del producto de la hidrólisis se convierte por oxidación, reducción y esterificación consecutivas,
- 5.
- 10.

E J E M P L O 1.

- A (+)-13beta-etilgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona (3,6) g en benceno (100 cc) se añadió etilenglicol (14 cc) y monohidrato del ácido p-toluensulfónico (0,2 g) y se hirvió la mezcla en reflujo durante 6 horas empleando un separador de agua Dean and Stark. Después del enfriamiento, se vertió la solución en agua (150 cc) y se la extrajo con éter. Los extractos lavados y secados, fueron evaporados lo que dejó un residuo que fue recogido en un poco de benceno y cromatografiado sobre alúmina neutra (55 g). La elución con una mezcla en volúmenes iguales de benceno y petróleo ligero dió (+)-13beta-etil-,3,3-etilendioxigona-5(10),9(11)-dien-17beta-ol (3,53 g) en forma de una goma de color amarillo pálido; IR: 3400, 1640, 1610, 1120, 1088, 1057; UV: 236 (17.250), 242 (17.900) y 252 (12.500).
- 15.
- 20.
- 25.

A una solución agitada y en suave reflujo de este cetal (1,78 g) en tolueno seco (240 cc) y ciclohexanona (30 cc) se añadió, bajo nitrógeno y en el curso de $2\frac{1}{2}$ horas

288359



isopropóxido de aluminio (2,12 g) en tolueno seco (125 cc).

Después de hervir en reflujo durante 1 hora más, se enfrió la solución y se añadieron carbonato potásico (4,5 g) y tartrato sódico-potásico (9 g) en agua (90 cc). Luego se

5. extrajo la mezcla con éter y el residuo obtenido después de lavar, secar y evaporar los extractos fue recogido con un poco de benceno y cromatografiado sobre alumina neutra

(50 g). La elución con benceno dio (+)-13beta-etil-3,3-etilendioxigona-5(10),9(11)-dien-17-ona (1,33 g) en forma de una goma de color amarillo pálido; IR, 1730, 1640, 1610, UV: 235 (18.800), 241 (19,300) y 249 (13.850).

10.

Sobre una solución agitada del 17-ceton-3-cetal anterior (1,27 g) en dimetilacetamida (40 cc) se pasó gas acetileno seco, durante 15 minutos, y luego se añadió

15. acetiluro lítico (1) g en etilendiamina (3cc) y dioxano (3 cc) y se prosiguió la agitación durante 4½ horas. La solución obtenida, de color pardo oscuro, se vertió, sobre hielo y se extrajo con éter; los extractos etéreos, lavados y secados, se evaporaron para dar un residuo, que fue cristalizado por malaxación con éter, lo que proporcionó

(+)-13beta-etil-3,3-etilendioxi-17alfa-etinilgona-5(10), 9(11)-dien-17beta-ol (0,8 g), de punto de fusión 147-153°, que subió a 161-164° por recristalización en éter.

20.

25. El 17-etinil-3-cetal así obtenido (0,06 g) en metanol (5 cc) se trató con ácido clorhídrico concentrado (0,5 cc) en agua (0,3 cc) y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se diluyó con agua la solución y se separó por filtración el preci-



288359

pitado, que fue secado para obtener la (+)-13beta-etil-
-17alfa-etililgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona (0,027 g),
de punto de fusión 180-185° por recristalización en éter:
IR: 3220, 1640, 1608, 1585, UV: 306 (21.800).

5. EJEMPLO 2.

10. En una atmósfera de hidrógeno, se sacudió con
un catalizador de paladio al 5% sobre carbón (0,1 g)
(+)-13 beta-etil-3,3-etilendioxi-17alfa-etililgona-5(10),
9(11)-dien-17beta-ol (0,18 g) en benceno. La absorción de
hidrógeno se volvió marcadamente lenta después de absorbida
una cantidad correspondiente a la saturación selectiva del
grupo etilínico (21,6 cc) y entonces se interrumpió la
15. hidrogenación, se separó el catalizador por filtración y
se evaporó el filtrado. El residuo (0,144 g) resultó una
goma de color amarillo pálido, con IR y UV consistentes
con el compuesto (+)-13beta,17alfa-dietil-3,3-etilendioxigona-
-5(10),9(11)-dien-17beta-ol; IR: 3400, 1640, 1610, 1150, 1120
1085, 1056; UV: 234, (16.400), 243 (18.800), 252 (11100).

20. Este producto (0,1 g) en metanol (5 cc) que conte-
nia ácido clorhídrico concentrado (0,3 cc) en agua (0,2 cc)
se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego
se vertió la solución en agua y se aisló el producto por
medio de éter, obteniéndolo en forma de una goma amarilla
(0,08 g) que, por malaxación con éter, depositó cristales
25. de (+)-13beta,17alfa-dietililgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona
de punto de fusión 115-118°; IR: 3400, 1645, 1605, 1575;
UV: 307 (21.000).



288359

EJEMPLO 3.

5. Se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas (\pm)-13beta,octil-3,3-etilendioxigona-5(10),9(11)-dien-17beta-ol (0,1 g) en metanol (5 cc) con ácido clorhídrico concentrado (0,34 cc) y agua (0,22 cc). Luego se añadió agua y se aisló el producto por medio de éter, obteniendo una goma (0,06 g) que fue recogida en un poco de benceno y cromatografiada sobre alúmina neutra (3g), la elución con benceno que contenía un poco de éter dió una
10. goma incolora (0,034 g), que cristalizó por malaxación con éter para dar la (\pm)-13beta-etilgona-4,9-dien-17beta-ol-3-ona (0,015 g), de punto de fusión 153-155°.

EJEMPLO 4.

15. Se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente (\pm)-13beta-etil-3,3-etilendioxigona-5(10),9(11),-dien-17-ona (0,095 g) en metanol (5 cc) con ácido clorhídrico concentrado (0,3 cc) y agua (0,22 cc). La dilución con agua y el aislamiento por medio de éter dieron un resí-
20. duo, que cristalizó, por malaxación con éter, en forma de (\pm)-13beta-etilgona-4,9-dien-3,17-diona (0,02 g), de punto de fusión 118-122°; UV: 304 (16.500).

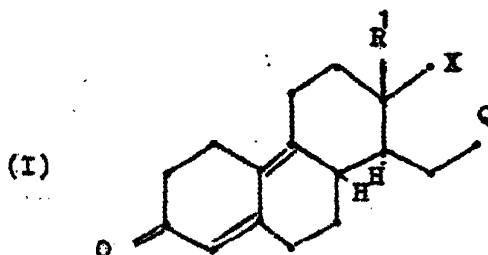


288359

NOTA

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones; con prioridad estadounidense núm. 194.972 de 15 Mayo 1962.

5. T. Un procedimiento para preparar una gonadionona caracterizada por tener la estructura (I).



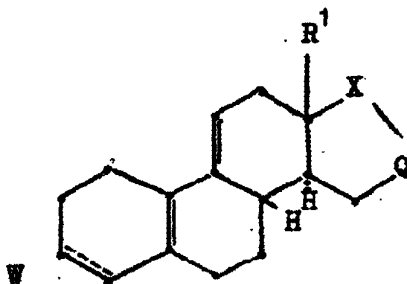
donde

10. R^1 es un grupo n-alquílico con 1 a 4 átomos de carbono, X es un grupo carbonílico, hidroximetilénico, aciloximetilénico o alquilhidroximetilénico y Q es un grupo metilénico o etilénico, siendo X un grupo aciloximetilénico superior cuando R^1 es un grupo metílico y Q un grupo metilénico, y siendo X un grupo alquilhidroximetilénico saturado cuando R^1 es un grupo propílico,

288359



en el cual se hidroliza un compuesto de la estructura (II)



donde R^1 , X y Q tienen el significado expuesto antes y W es un grupo dialcoxi o un grupo alquilamínico terciario acompañado de un enlace 3,4-etilénico;

5. y a continuación, si se desea, se forma el grupo X final del producto, por oxidación, reducción y/o esterificación.

2. Un procedimiento según se define en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que W es un grupo etilendioximetilénico.

10. 3. Un procedimiento según se define en la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por el hecho de que en los compuestos R^1 es un grupo etílico.

4. Un procedimiento según se define en la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que en el producto Q es un grupo metilénico y X es un grupo carbonílico o hidroximetilénico.

15.

288359



5. Aparato y procedimiento, según la reivindicación 1.

5. Un procedimiento para preparar una gonadionona.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 12 páginas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10. Madrid, a 14 de mayo de 1963.

Dr. HERCHEL SMITH.

P. a.

JANE ISERN MIRALLES
R.P.
copy