



CASE 858X

295405

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
13-ALQUIL-GONANO", a favor de la firma suiza SCHERICO LTD.,
domiciliada en Lucerna (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a 10-hidroperoxi-13-
-alquil-gonanos insaturados en el anillo A, a procedimien-
tos para producir estos compuestos y a ciertos nuevos
intermediarios para ellos.

5. Los productos finales del invento, para los
cuales se recaba protección, son compuestos químicos de
estructura molecular en la que a un núcleo 13-alquil-
-gonánico está fijado un grupo ceto en C-3 con por lo me-
nos una insaturación de anillo A en alfa (beta) respecto
10. a él (es decir, una insaturación Δ^1 y/o una insaturación

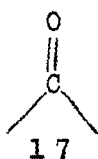


1954

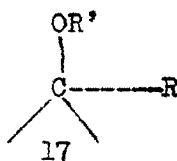
29,405

Δ^4), un grupo hidropoxi en C-10, libre o esterificado, y alrededor de C-17 una de las configuraciones

5.



y



10.

donde R es hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior o halógeno-alquino inferior y R' es H o un grupo acilo, de preferencia uno derivado de un ácido carboxílico hidrocarburo con 8 átomos de carbono

15.

a lo sumo. Los grupos 13-alquilo en el núcleo gonánico son de preferencia grupos de alquilo inferior.

Los productos finales anteriores, conformes a

este invento, pueden prepararse mediante la etapa clave de hacer reaccionar un 3-ceto-13-alquil-1(10)-goneno o

20.

3-ceto-13-alquil-5(10)-goneno correspondiente (según si ha de obtenerse un producto 1(2)- ó 4(5)-insaturado) con

una fuente de oxígeno (como aire, oxígeno, peróxidos y análogos), con o sin promotores, de manera que se produzca

el respectivo (Δ^1 ó Δ^4)-10-hidropoxi-goneno-3-ceto-13-alquil-alfa(beta)-insaturado. A esta etapa clave

25.

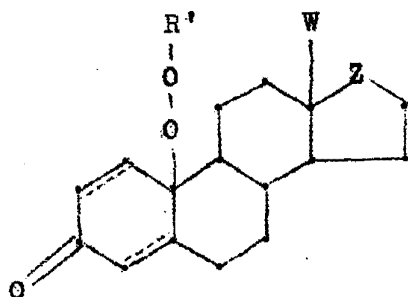
puede seguir, si es preciso y/o si se desea: a) Esterifi-



- cación de un grupo hidroxilo, particularmente del grupo 10-hidroperoxi; b) introducción de un enlace doble adicional (particularmente introducción de un enlace doble Δ^1 en adición a un enlace doble Δ^4 ya existente);
5. c oxidación de un grupo hidroxilo a ceto; d) deshidratación de una agrupación 9-H-11-OH a $\Delta^{9(11)}$; y/o e) deshalogenación (a 9alfa,11beta-dihalogeno) o hidroxihalogenación (a 9alfa-halógeno-11beta-hidroxi) de dicho enlace doble $\Delta^{9(11)}$. Las etapas b) a e) se realizan de preferencia después de proteger el grupo 10-hidroperoxi mediante un paso tal como el a). El grupo 10-hidroperoxi puede volver a liberarse luego.
- 10.

En sentido ilustrativo, los nuevos productos finales de este invento pueden describirse como dotados cuando menos de la fórmula siguiente:

15.



(I)



- 4 -

295405

donde uno por lo menos de los enlaces dobles facultativos indicados por líneas de trazos es existente, R' y Z tienen la definición dada antes y W es alquilo inferior.

- Representaciones del símbolo R', cuando es
5. distinto de H, son alcanilo inferior, como acetilo, propionilo y análogos, y benzoilo, Representaciones de R como alquilo inferior y de W son metilo, etilo, n- e iso-propilo, n- e iso-butilo y análogos, con preferencia por metilo y etilo. Representaciones de R como alquinilo
 10. inferior son etinilo y propargilo, pero también puede representar, por ejemplo, cloroetinilo o trifluorometiletinilo, lo mismo que alquenilo inferior, como vinilo, alilo y análogos.

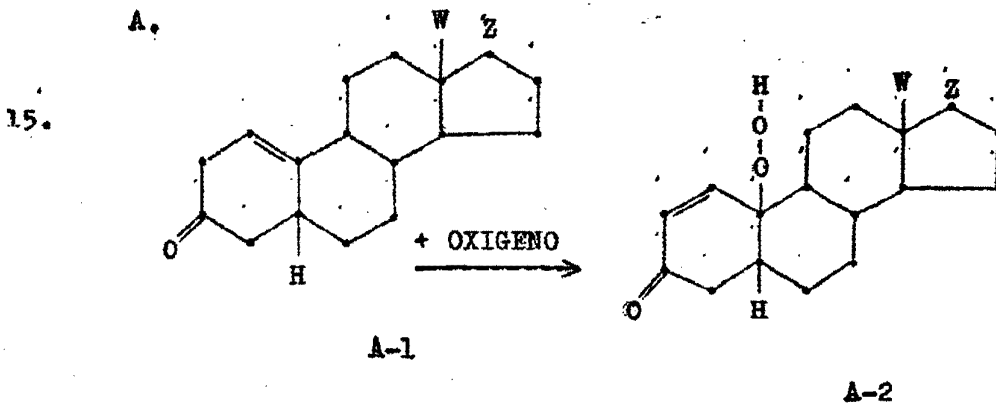
- Según indica la expresión "cuando menos", las
15. delineaciones de fórmula que preceden son requisitos para que la composición de materia entre dentro de la esfera de nuevo concepto; sin embargo, pueden estar presentes otros substituyentes. Por ejemplo, puede hallarse un grupo metilo (alfa o beta) en la posición 6 y/o a 16,
 20. puede hallarse una función oxígeno, como ceto o hidroxilo, en la posición 11 y/o puede hallarse halógeno en una o más de las posiciones 6, 9 y 11. Las únicas características limitantes de nuestro concepto, en cuanto a composición de materia, son las que se han expuesto antes. En
 25. otras palabras, nuestros nuevos compuestos son derivados



295405

hidroperoxi-13-alquil-gonánicos 10-libras o esterificados que tienen substituyentes C-17 como los descritos antes y un sistema 3-ceto-alfa(beta)-insaturado.

5. Para preparar los nuevos 10-Hidroperoxi-13-alquil-gonanos de este invento empleamos de preferencia el procedimiento de someter un gonano 3-ceto-13-alquil-beta(gamma)-insaturado que tiene la insaturación entre C-10 y el átomo de carbono que se desea permanezca insaturado después de la emigración del enlace doble, a la acción de una fuente de oxígeno, en presencia de luz, como se representa en los esquemas de reacción siguientes:

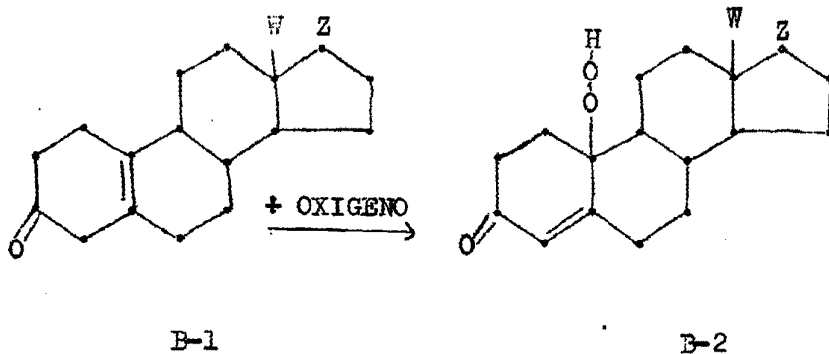




- 6 -

295405

B.



La reacción se realiza preferiblemente en solución, siendo el disolvente uno de los inertes a los reactivos en las condiciones de la transformación. Disolventes apropiados, por ejemplo, son los hidrocarburos halogenados como el cloroformo o el cloruro de metileno; los disolventes que contienen nitrógeno, como la piridina o la dimetilformamida; los disolventes hidrocarburos como el benceno o el hexano; y otros como el disulfuro de carbono, o los alcoholes como el etanol.

- 5.
10. La fuente de oxígeno puede ser una corriente de oxígeno mismo, una corriente de aire o simplemente la presencia del oxígeno en el aire. Pueden emplearse ventajosamente iniciadores radicálicos libres o portado-



- 7 - 295405

res de oxígeno como el peróxido de benzoilo, el azoisobutironitrilo o la hematoporfirina. La reacción se efectúa de ordinario haciendo burbujear la fuente de oxígeno a través de una solución del 13-alquil-gonano-3-ceto-beta(gamma)-insaturado, mientras se ilumina el recipiente de la reacción con luz blanca, como la procedente de una lámpara fluorescente ordinaria.

- En el grupo 17alfa-etinilo de los compuestos de 10-hidroperoxi-4-estreno pueden obtenerse los derivados 9- y/o 11-substituidos, por un procedimiento tal en esencia como el que se ha descrito antes, a partir del compuesto de partida conocido, la 17alfa-etinil-5(10),9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona. Este material permite la formación de análogos 9,11-dihalogeno, análogos 9alfa-halo-11beta-hidroxi (y -11-ceto) y similares según procedimientos conocidos, de preferencia después de hidroperoxidación en C-10, y esterificación de la función 10-hidroperoxi. Del mismo modo, pueden obtenerse otros derivados 9- y/o 11-substituidos de la 10-hidroperoxi-4-estren-17beta-ol-3-ona a partir del compuesto de partida conocido, la 5(10),9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona y sus ésteres. Por ejemplo, el tratamiento de la 17alfa-metil-5(10),9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona con oxígeno según el procedimiento de este invento, seguido por acetilación del correspondiente derivado 10-hidroperoxi-4,9(11)-estradieno



- así formado, da 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-
-metil-4,9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona, que, después de
tratamiento con ácido hipobromoso, origina el 10-acetato
de 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-
5. -11beta,17beta-diol-3-ona. Procedimientos conocidos
tales como el tratamiento con acetato potásico en acetona,
transforman el compuesto 9alfa-bromo-11beta-hidroxi antes
mencionados en el correspondiente derivado 9beta,11beta-
-epoxi, que, cuando se trata con fluoruro de hidrógeno
10. o con cloruro de hidrógeno, da la correspondiente halohidri-
na, o sea 10-acetato de 9alfa-fluoro- o 9alfa-cloro-10-
-hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-
-ona, respectivamente. Como alternativa, el 10-acetato
de 10-hidroperoxi-17alfa-metil-4,9(11)-estradien-17beta-
15. -ol-3-ona puede tratarse con un agente halogenante según
procedimientos como los que se describen en las patentes
norteamericanas 3.009.938 y 3.049.554, en virtud de los
cuales se introduce halógeno en ambas posiciones 9alfa
y 11beta.
20. Los 10-hidroperoxi-1,4-gonadienos (y sus deri-
vados) de este invento, en particular los de la fórmula I
anterior, se obtienen de la mejor manera por deshidrogena-
ción de los correspondientes 10-hidroperoxi-4-gonen-10-
-alcancatos inferiores siguiendo procedimientos conocidos,
25. de preferencia por deshidrogenación química. Así, por



ejemplo, el 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3-ona da, después de tratamiento con dicloro-diciano-benzoquinona en dioxano, 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-1,4-estradien-17beta-ol-

5. -3-ona, convertible, mediante hidrólisis con bicarbonato potásico en metanol, en el respectivo compuesto hidroperoxi libre.

Los 10-hidroperoxi-3-ceto-13-alquil-gonenos que constituyen los productos finales de este invento, son nuevos y valiosos compuestos por el hecho de resultar fisiológicamente activos de por si o de servir de valiosos intermediarios o elementos estructurales para la formación de sustancias de eficacia terapéutica.

15. Las especies preferidas de ellos son los compuestos en los que Z representa C^{OH} -alquililo (el alquililo es de preferencia etinilo, propargilo, halo-etinilo o trifluorometil-etinilo), que son poderosos agentes anti-fertilidad. Particularmente valiosos en esta clase es el compuesto 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3-ona (o sea 10-hidroperoxi-13-metil-17alfa-etinil-4-gonen-17beta-ol-3-ona). Esta sustancia muestra acción anti-fertilidad en los animales de ensayo y tiene gran potencia y escasa acción colateral y toxicidad en comparación con otros compuestos anti-fertilidad actualmente en uso. Estas sustancias anti-fertilidad
- 20.
- 25.



255405

manifiesta su acción por administración oral. Los compuestos alquinilo y los análogos alquenilo son en cierto grado progestativos en su acción.

5. Los 17beta-hidroxi-17alfa-H- y 10-hidroperoxi-13-alquil-3-ceto-gonenos de este invento manifiestan propiedades hormonales antigonatales, como lo demuestra su capacidad de deprimir las estructuras sexuales secundarias tanto en los animales machos como hembras, lo que los hace útiles para el tratamiento de la hipertrófia de la próstata y para regular las propiedades menstruales, por ejemplo. Los 17beta-hidroxi-17alfa-alquil-10-hidroperoxi-13-alquil-3-ceto-gonenos son agentes andrógeno/anabólicos.
- 10.

15. Los respectivos compuestos 17-ceto son principalmente intermediarios para la preparación de las sales de compuestos que se han mencionado.

20. Los 10-ésteres de los productos finales 10-hidroperoxi de este invento tienen la misma utilidad fisiológica que los compuestos no esterificados. En la mayoría de los casos, la esterificación reduce la potencia; sin embargo, las características de solubilidad se alteran, permitiendo la incorporación a diversos vehículos. La esterificación del grupo hidroperoxi, como por ejemplo con anhídridos o haluros alcanóicos inferiores o agentes de benzoylación, proporciona un grupo protector, en virtud del cual el substituyente hidroperoxi está protegido cuando se efectúan transformaciones en otras partes de la molécula.
- 25.



BREV. 2304

- 11 -

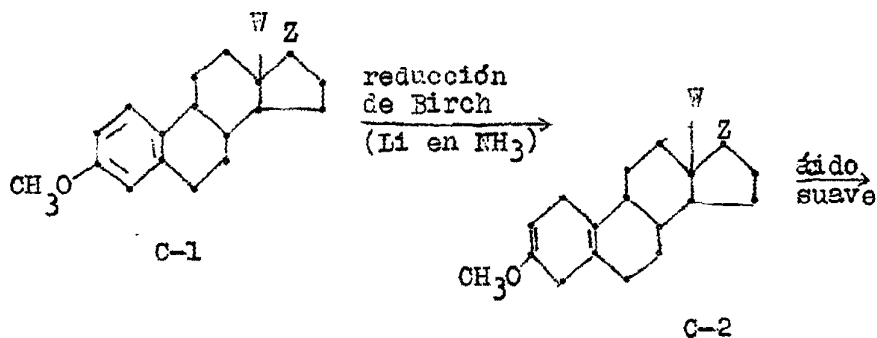
95405

Todos los productos finales fisiológicamente activos de este invento pueden administrarse en formas farmacéuticas apropiadas, como comprimidos, soluciones suspensiones y similares, según la modalidad de administración que se desee.

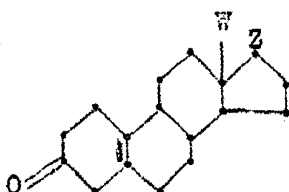
- 5.
- El grupo 10-hidroperoxi se reduce fácilmente a grupo 10-hidroxi, dando origen a compuestos de actividad fisiológica conocida, como 1a10-hidroxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3-ona. La presencia de
10. substituyentes en cualquier otro lugar de la molécula (como metilo en C-6 ó C-16, o bien oxígeno en C-11, ó bien halógeno en C-9 y/o C-11) proporciona compuestos de propiedades semejantes a los análogos insustituídos, y estas propiedades varían en grado más que propicio.
15. De los 3-ceto-13-alquil-5(10)-gonenos que constituyen los materiales de partida para el esquema de reacción B, los 3-ceto-5(10)-estrenos, o sea los 3-ceto-13-metil-5(10)-gonenos, son en su mayoría conocidos (especialmente los que carecen de substituyentes distintos
20. a los requeridos en el anillo D). También son conocidos ciertos 3-ceto-13-alquil-5(10)-gonenos cuyo alquilo es distinto de metilo. Otros se preparan a partir del correspondiente análogo de éter metílico de estrona o de los respectivos 13-homólogos, utilizando procedimientos
25. conocidos.



- Representantes de los materiales de partida conocidos son la 5(10)-estren-17beta-ol-3-ona, la 17alfa-vinil-5(10)-estren-17beta-ol-3-ona, la 17alfa-metil-5(10)-estren-17beta-ol-3-ona (y los correspondientes análogos 17alfa-etilo y 17alfa-propilo), la 17alfa-etinil-5(10)-estren-17beta-ol-3-ona y los correspondientes análogos 17alfa-cloroetinilo y 17alfa-trifluorometil-etinilo, así como la 13-etil-17alfa-etinil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona.
- 5.
10. Cuando es inasequible un compuesto de partida 13-alkil-5(10)-gonen-3-ona, se le puede preparar convenientemente a partir de un 3-metoxi-13-alkil-1,3-5(10)-gonatrieno por medio de la bien conocida reducción de Birch, seguida por hidrólisis con un ácido débil como el ácido acético. La secuencia reaccional C es indicadora de esta transformación, con W y Z definidos tal como se ha expuesto antes:
- 15.



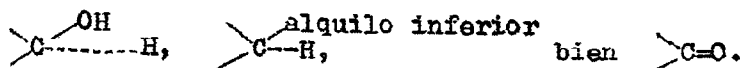
295405



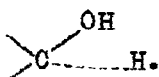
B-1

En el esquema reaccional C, el 3-alcoxi-13-
 -alquil-1,3,5(10)-gonatrieno, C-1, está en cierto grado
 limitado en la variable Z porque la reducción de Birch
 afecta también a grupos reducibles como ceto o alquihilo.

5. Para preparar 3-ceto-13-alquil-5(10)-gonenos (B-1) por
 la vía del esquema reaccional C sin modificar, Z debe
 representar



Cuando Z es $\begin{matrix} \diagup \\ \text{C}=\text{O}, \end{matrix}$ esta función se reduce en
 la reacción, de modo que en el intermediario resultante
 (C-2) Z es

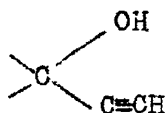




La oxidación del grupo 17beta-hidroxilo en C-2 así formado por medio de una oxidación de Oppenauer, da por resultado el análogo 17-ceto, que a su vez puede someterse a una reacción de Grignard o a una reacción con acetiluros de

5. metal alcalino, para obtener los análogos 17beta-hidroxi-17alfa-alquilo inferior o 17beta-hidroxi-17alfa-alquinilo de C-2, respectivamente, o sea los compuestos en que Z es $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \end{array}$ alquilo inferior o

10.



La hidrólisis de C-2 con ácido suave, tal como ácido clorhídrico diluido o ácido acético, origina el respectivo esteroide de partida 3-ceto-13-alquil-5(10)-goneno, B-1

15. Cuando se prepara un intermediario 5(10)-goneno en el que Z es una función cetónica, por ejemplo la 5(10)-estren-3,17-diona, después de reducción del éter metílico de estreno con litio en amoníaco conforme a la primera etapa del procedimiento C, el intermediario C-2 resultante (por ejemplo, el 2,5(10)-estradien-3,17beta-diol-3-metiléter) debe someterse primeramente a oxidación, de preferencia en un medio alcalino, según técnicas conocidas, por ejemplo isopropóxido de aluminio con ciclohexanona, a fin de oxidar la función reducida en C-17, para
25. obtener, por ejemplo, 3-metoxi-2,5(10)-estradien-17-ona



295405

(compuesto C-2 en que Z es >C=O), antes del tratamiento con ácido suave, con lo que se obtiene el deseado 3-ceto-5(10)-estreno de estructura B-1, o sea la 5(10)-estren-3,17-diona en el caso particular referido.

5. Igualmente, la 3-metoxi-13-etil-1,3,5(10)-gonatrien-17-ona (intermediario C-1 en el que W es etilo y Z es >C=O), cuando es sometida a una reducción de Birch a seguido de la secuencia reaccional C, se convierte en 3-metoxi-13-etil-2,5-(10)-gonadien-17beta-ol (C-2), que, después de tratamiento con ácido sulfúrico en metanol, da el esteroide de partida deseado, 13-etil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona $\sqrt{\text{B-1}}$, donde W es etilo y Z es (H,beta-OH)7, que puede ser reoxidado en C-17, para dar la respectiva 3,17-diona. - Alternativamente, la
15. 3-metoxi-13-etil-1,3,5(10)-gonatrien-17-ona pueden convertirse primeramente en un análogo 17alfa-alkuil-17beta-hidroxi por reacción con un reactivo de Grignard, tal como yoduro metílico de magnesio o bromuro metílico de magnesio, para obtener 3-metoxi-13-etil-17alfa-metil-
20. -1,3,5(10)-gonatrien-17beta-ol, que, cuando es sometido a las reacciones reseñadas en el esquema reaccional C, se convierte primeramente en 3-metoxi-13-etil-17alfa-metil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol (C-2) y de este en 13-etil-17alfa-metil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona (B-1).
25. Cuando en el procedimiento que se ha descrito antes se



substituye el haluro metálico de magnesio por otros reactivos semejantes, como el etil-litio, se obtiene el correspondiente homólogo superior en C-17, o sea la 3-metoxi-13,17alfa-dietil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona

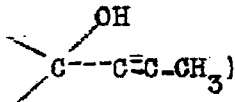
5. (B-1).

Además, por ejemplo, el 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol (obtenible por la reducción de Birch de la 3-metoxi-13-etil-1,3,5(10)-gonatrien-17-ona) puede oxidarse, por ejemplo con isopropóxido de aluminio y ciclohexanona, y la 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-17-ona resultante (intermediario C-2 en que W es etilo y Z es

10.

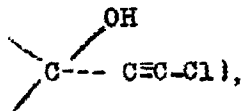
C=O) puede alquilarse con reactivos como el metilacetiluro de sodio o el cloroacetiluro de litio para obtener 3-metoxi-13-etil-17alfa-metiletinil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol

15. (C-2 con W = C₂H₅ y Z =



o 3-metoxi-13-etil-17alfa-cloroetinil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol (C-2 con W = C₂H₅ y Z =

20.



respectivamente.

El tratamiento de cada uno de estos intermediarios con ácido suave da el respectivo intermedio 5(10)-goneno deseado (B-1), 13-etil-17alfa-metiletinil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona o 13-etil-17alfa-cloroetinil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona.

25.



E 1964

- 17 -

285405

- Los homólogos superiores de los compuestos de estructura C-1, o sea aquellos en los que W es etilo, n- o iso-propilo, n- o iso-butilo y similares, pueden prepararse por reducción de los correspondientes análogos 8,14-bisdehidro según procedimientos descrito por H. Smith y colaboradores en *Experientia* 19, 394 (1963). Así, por ejemplo, la 3-metoxi-13-n-propil-1,3,5(10),8,14-gonapentaen-17-ona y su correspondiente análogo 13-n-butilo, después de hidrogenación selectiva con un catalizador de carbonato cálcico paladiado al 2%, en benceno, dan los correspondientes 1,3,5(10),8-tetraenos, que pueden ser convertidos por procedimientos conocidos. Tales como los que se utilizan litio en anilina con amoníaco líquido, para obtener 3-metoxi-13-n-propil-1,3,5(10)-gonatrien-17beta-ol y su análogo 13-n-butilo $\angle C-1$ en que Z es (H, beta-OH) y W es n-propilo y n-butilo, respectivamente, que pueden ser convertidos en los correspondientes compuestos 17-ceto por oxidación utilizando, el reactivo de Jones.
5. Los homólogos superiores de los compuestos de estructura C-1, o sea aquellos en los que W es etilo, n- o iso-propilo, n- o iso-butilo y similares, pueden prepararse por reducción de los correspondientes análogos 8,14-bisdehidro según procedimientos descrito por H. Smith y colaboradores en *Experientia* 19, 394 (1963). Así, por ejemplo, la 3-metoxi-13-n-propil-1,3,5(10),8,14-gonapentaen-17-ona y su correspondiente análogo 13-n-butilo, después de hidrogenación selectiva con un catalizador de carbonato cálcico paladiado al 2%, en benceno, dan los correspondientes 1,3,5(10),8-tetraenos, que pueden ser convertidos por procedimientos conocidos. Tales como los que se utilizan litio en anilina con amoníaco líquido, para obtener 3-metoxi-13-n-propil-1,3,5(10)-gonatrien-17beta-ol y su análogo 13-n-butilo $\angle C-1$ en que Z es (H, beta-OH) y W es n-propilo y n-butilo, respectivamente, que pueden ser convertidos en los correspondientes compuestos 17-ceto por oxidación utilizando, el reactivo de Jones.
10. Es esquema reaccional C es particularmente aplicable a la síntesis de los análogos 11-hidroxi u 11-ceto. Así, por ejemplo, el éter metílico de 11beta-hidroxiestronea (C-1 con un grupo 11beta-hidroxi en el que Z es $>C=O$ y W es metilo, puede ser atacado por dos vías. 1) puede transformarse primeramente la cetona de C-17 en hidroxilo,
15. Es esquema reaccional C es particularmente aplicable a la síntesis de los análogos 11-hidroxi u 11-ceto. Así, por ejemplo, el éter metílico de 11beta-hidroxiestronea (C-1 con un grupo 11beta-hidroxi en el que Z es $>C=O$ y W es metilo, puede ser atacado por dos vías. 1) puede transformarse primeramente la cetona de C-17 en hidroxilo,
20. Es esquema reaccional C es particularmente aplicable a la síntesis de los análogos 11-hidroxi u 11-ceto. Así, por ejemplo, el éter metílico de 11beta-hidroxiestronea (C-1 con un grupo 11beta-hidroxi en el que Z es $>C=O$ y W es metilo, puede ser atacado por dos vías. 1) puede transformarse primeramente la cetona de C-17 en hidroxilo,
25. Es esquema reaccional C es particularmente aplicable a la síntesis de los análogos 11-hidroxi u 11-ceto. Así, por ejemplo, el éter metílico de 11beta-hidroxiestronea (C-1 con un grupo 11beta-hidroxi en el que Z es $>C=O$ y W es metilo, puede ser atacado por dos vías. 1) puede transformarse primeramente la cetona de C-17 en hidroxilo,

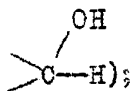


295405

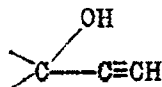
- o hacérsela reaccionar por medio de reactivos de Grignard para formar un compuesto 17alfa-alquil-17beta-hidroxi, como por ejemplo el 3-metoxi-17alfa-metil-1,3,5(10)-estratrien-11beta,17beta-diol; luego puede transformarse
5. el anillo A en la configuración 3-ceto-5(10)-dehidro deseada, por ejemplo mediante el procedimiento reseñado en C, para obtener, por ejemplo, la 17alfa-metil-5(10)-estren-11beta,17beta-diol-3-ona; a continuación puede oxidarse el grupo 11-hidroxi a 11-ceto, pero de preferencia la
 10. oxidación del grupo 11-hidroxi a 11-ceto o la deshidrogenación al correspondiente análogo 9(11)-dehidro se efectúa después de la introducción del grupo 10-hidroperoxi por medio de nuestro nuevo procedimiento y la formación de un éster 10-alcanoato inferior del 3-ceto-10-hidroperoxi-
 15. -estreno así constituido. 2) Alternativamente, la transformación del anillo A puede efectuarse antes que la del grupo 17-ceto; así, por ejemplo, el éter metílico de 11beta-hidroxiestrona (de estructura C-1), después de reacción con litio en amoníaco según la primera etapa del
 20. procedimiento C, se convierte en 3-metoxi-2,5(10)-estradien-11beta,17beta-diol (un intermediario de estructura C-2 que tiene un grupo 11beta-hidroxilo y en el que W es metilo y Z es =



265435



- la oxidación básica, por ejemplo mediante isopropóxido de aluminio con ciclohexanona, convierte convenientemente la función 17beta-hidroxi en un grupo 17-ceto, preparando así un intermediario, C-2 en el que Z es $>\text{C}=\text{O}$, por ejemplo la 3-metoxi-2,5(10)-estradien-11beta-ol-17-ona; el tratamiento del intermedio 17-ceto C-2 con acetiluro sódico en sulfóxido de dimetilo o bien con un reactivo de Grignard como el yoduro metílico de magnesio de los correspondientes intermediarios C-2 en que Z -



- o $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ >\text{C}-\text{alquilo} \end{array}$, respectivamente, por ejemplo el 3-metoxi-17alfa-etinil-2,5(10)-estradien-11beta,17beta-diol o el 3-metoxi-17alfa-metil-2,5(10)-estradien-11beta,17beta-diol; la reacción del compuesto anterior con ácido suave conforme a la segunda etapa del procedimiento C, da por último intermediarios que son análogos 11-hidroxi de (B-1), por ejemplo la 17alfa-etinil-5(10)-estren-11beta,17beta-diol-3-ona o la 17alfa-metil-5(10)-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, o respectivamente.
- La elección de las modalidades depende del tipo de substituyente que se desee en C-17. Como se ha indicado precedentemente, a veces resulta ventajosos efectuar la transformación en C-17 (y C-11) antes de actuar sobre el



anillo A, pues estos primeros grupos pueden ser reactivos a la reducción de Birch y a la hidrólisis.

Aparte del esquema reaccional anterior C,

existen todavía otras rutas disponibles para preparar

5. compuestos de partida de 13-alkil-5(10)-gonen-3-ona como se requieren para el procedimiento del esquema reaccional B anterior, Así, para obtener los productos finales de 10-hidroperoxi-4-estreno 9- y/o 11-substituidos de este invento, los intermediarios de 3-ceto-5(10),9(11)-estradieno deseados pueden prepararse de preferencia a partir
10. de los correspondientes 3-ceto-4,9(10)-estradienos pasando por las 3-pirrolidil-enaminas. Por ejemplo, la reacción respectiva de 17alfa-metil-4,9-estradien-17beta-ol-3-ona de 17alfa-vinil-4,9-estradien-17beta-ol-3-ona y de 17alfa-
15. -cloroetil-4,9-estradien-17beta-ol-3-ona con pirrolidina, seguida por hidrólisis de la 3-pirrolidil-enamina así producida, da 17alfa-metil-5(10)-,9(11)-estradien-17beta-
- ol-3-ona, 17alfa-vinil-5(10),9(11)-estradien-17beta-ol-
20. -ol-3-ona y 17alfa-cloroetil-5(10), 9(11)-estradien-17beta-
- pueden introducirse substituyentes en C-9 y en C-11 de manera semejante a la que se describe en los Ejemplos 8 a 10 de esta solicitud. Sin embargo, se prefiere más la introducción de los substituyentes 9 y/o 11 después de 10-oxi-
25. genación y 10-acilación del compuesto 10-hidroperoxi así



obtenido, conforme al invento (véase más arriba).

Los materiales de partida para la secuencia de reacción A, los 3-ceto-13-alkil-5alfa-1(10)-gonenos,

si no son ya conocidos pueden prepararse, de preferencia,

5. por desconjugación de un 3-ceto-13-alkil-5alfa-1(2)-goneno,

correspondiente. Este último tipo de compuesto, en térmi-

nos generales, es conocido, pero cuando no es asequible

una especie particular, se la puede obtener, por ejemplo,

mediante 2-bromación y subsiguiente deshidrobromación, por

10. técnicas conocidas, a partir del correspondiente precursor

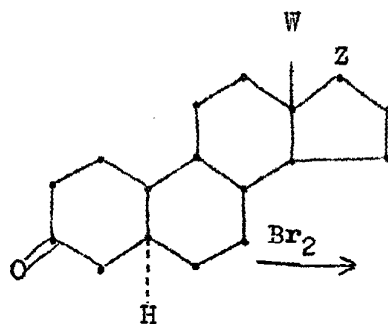
saturado en el anillo A. Así el esquemareaccional si-

guiente (D) muestra una vía por la cual son obtenibles

en esencia todos los compuestos de partida de 3-ceto-13-

-alkil-5alfa-1(10)-goneno de este invento:

D

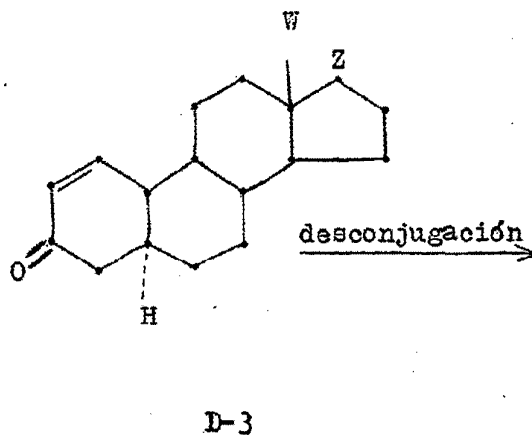
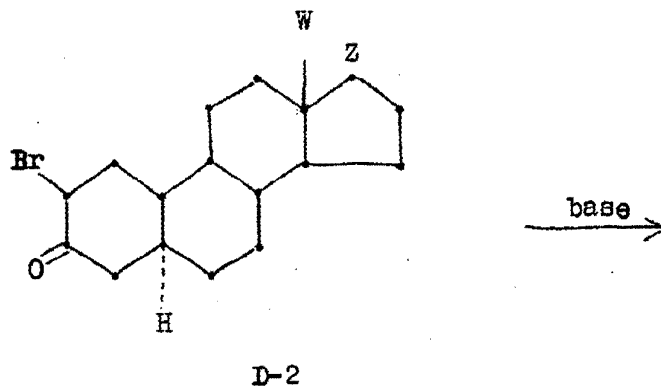


D-1



265405

- 22 -

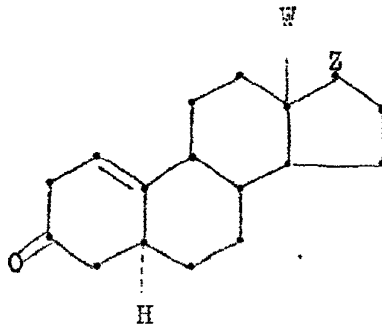




1954

- 23 -

255405



A-1

- En el esquema reaccional D, las etapas de bromación y deshidrobromación son convencionales, tal como se describen en la especialidad, y el agente deshidrobromante es de preferencia lacolidina o la dimetilformamida en presencia de cloruro de litio y/o carbonato de litio.
5. Partiendo, por ejemplo, de un 3-ceto-5alfa-estrano apropiadamente sustituido (o sea un 3-ceto-13-metil-5alfa-gonano) (D-1), como por ejemplo la 17alfa-etinil-5alfa-estran-17beta-ol-3-ona, y bromando según técnicas conocidas, se produce el correspondiente intermediario 2-bromo-D-2 (Z = $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \dots \text{C} \equiv \text{CH} \end{array}$), que, después de deshidrobromación, da la cetona alfa(beta)-insaturada, D-3 (por ejemplo, la 17alfa-etinil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona).
- 10.
15. La desconjugación se efectúa de preferencia



295405

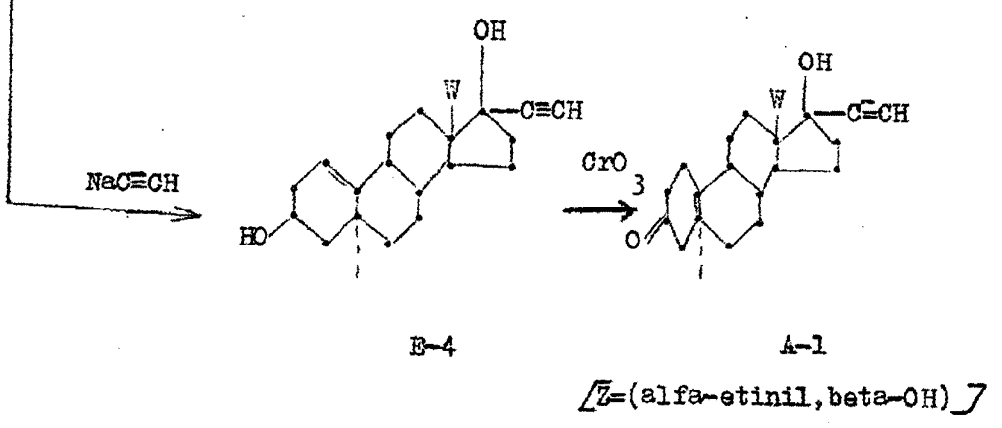
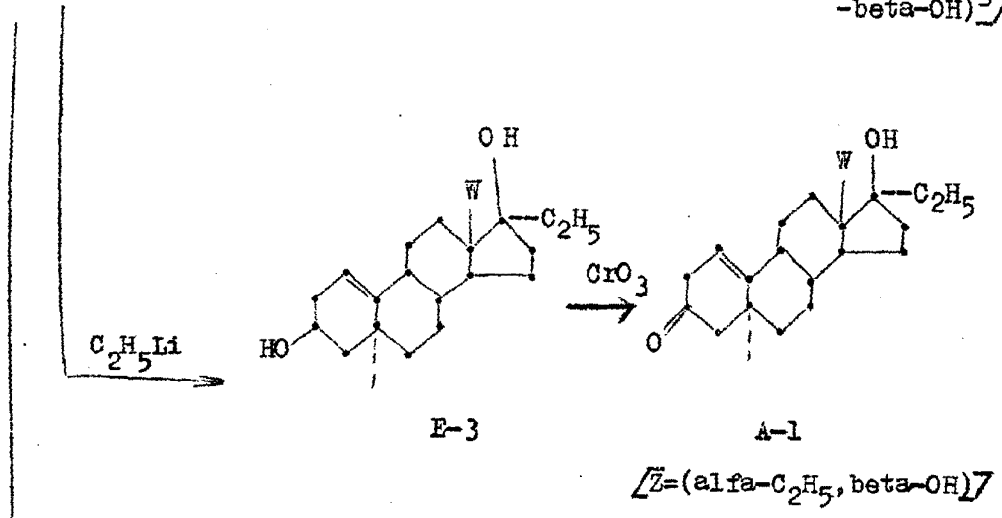
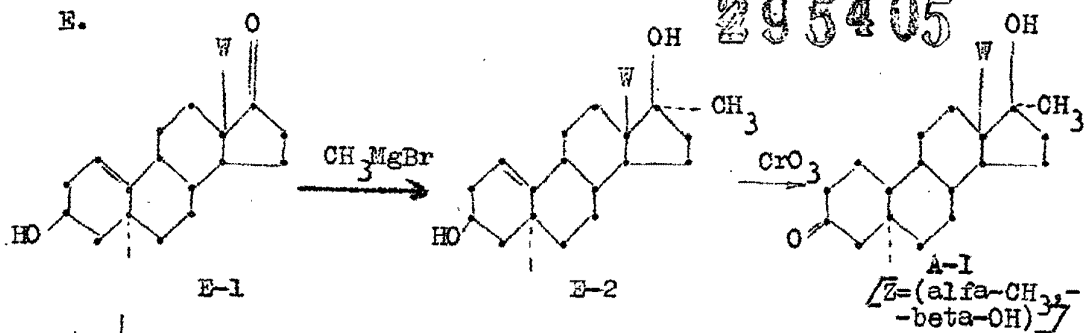
haciendo reaccional D-3 bajo nitrógeno con un acetiluro de metal alcalino (por ejemplo, acetiluro sódico) en presencia de un disolvente que no ceda un protón, como la dimetilformamida o el sulfóxido de dimetilo; pero también puede

5. llevarse a cabo con ciertos otros reactivos de los que se ha explicado que ejercen acción desconjugante respecto a los compuestos esteroideos afines en la solicitud de patente Nº 295.330, por ejemplo el butóxido terciario de potasio en sulfóxido de dimetilo. Se produce así el
10. 3-ceto-13-alquil-5alfa-1(10)-goneno, A-1 (por ejemplo, la 17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona), que puede utilizarse como material de partida en el esquema reaccional A.

- En el esquema reaccional D anterior, se presume
15. que los substituyentes C-17 están ya presentes, como pueden estarlo otros substituyentes nucleares. Sin embargo, los productos finales del esquema reaccional D, o sea los intermediarios del tipo A-1, que en posición 17 contienen una de las agrupaciones (alfa-alquilo, beta-OR¹) y
 20. (alfa-alquinilo, beta-OR¹), pueden hacerse también a partir de un precursor 17-ceto-substituido, tal como una 13-alquil-5alfa-1(10)-gonen-3-ol-17-ona (E-1), por una sucesión de reacciones como la que se ilustra en el esquema reaccional E que sigue:



295405





295405

- Así pues, haciendo reaccionar un 17-ceto-13-
-alquil-5alfa-1(10)-goneno (E-1) con un reactivo apropiado,
se forma un esteroide 17beta-hidroxi terciario que tiene
el substituyente 17alfa-elegido (metilo, etilo y etinilo
5. en los casos E-2, E-3 y E-4, respectivamente). Por ejemplo,
el 17-ceto-estreno (E-1), después de reacción con un reac-
tivo Grignard de alquilo inferior, como el bromuro de
metilmagnesio, de manera conocida, se transforma en el
correspondiente análogo 17alfa-alquil-17beta-hidroxi, E-2;
10. igualmente, por reacción con un alquilo de litio, como el
etil-litio, E-1 se transforma también en el correspondiente
análogo 17 alfa-alquil-17beta-hidroxi, E-3; por reacción con
un acetiluro como el acetiluro sódico, E-1 se transforma
en el correspondiente análogo 17alfa-etinil-17beta-hidroxi,
15. E-4. Estas substancias intermedias, E-2, E-3 y E-4 todas
las cuales contienen en el anillo A la configuración 5alfa-
-1(10)-dehidro-3-hidroxi, pueden someterse cada una a oxida-
ción, como con ácido crómico (en virtud de lo cual el
grupo 3-hidroxi se convierte en 3-ceto), cuando se desean
20. productos del tipo A -1 (esquema reaccional D).

- Al efectuar transformaciones en un compuesto
17-ceto como las que se han descrito antes en el esquema
reaccional E, es importante de ordinario que los grupos
ceto reactivos aislados adicionales, presentes en cualquier
25. otra parte de la molécula, sean protegidos por mor de que



295405

- un grupo de esta índole reaccione él mismo, por ejemplo, con el reactivo de Grignard o el agente de etinación. En ciertos casos, por otra parte, puede aprovecharse la reactividad de un grupo ceto adicional; por ejemplo, al preparar
5. 17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-3-on-17beta-ol-ome-
tiendo 5alfa-1(2)-estren-3,17-diona a la acción de acetiluro
sódico, en virtud de lo cual la reacción del grupo 17-ceto
se desarrolla con desplazamiento del enlace doble 1(2) a la
posición 1(10).
10. Para obtener los compuestos del tipo A-1 (véanse
los esquemas reaccionales D y E) cuya agrupación Z contiene
un grupo hidroxil esterificado, es posible en principio,
como podía esperarse, preparar primeramente el compuesto
correspondiente dotado de un grupo 17beta-hidroxil libre,
15. que luego se esterifica de la manera usual. Sin embargo,
nosotros preferimos proceder diferentemente, en atención
al peligro de acilación enólica del grupo 3-ceto. Se
incurre en este riesgo a causa de la presencia del enlace
doble 1(10). Por consiguiente, preferimos introducir el
20. grupo éster en una fase más temprana de la sucesión reac-
cional, o sea antes de la desconjugación, cuando el anillo
A contiene todavía un sistema 3-ceto-1(2)-dehidro (véase
el esquema reaccional D). Así pues, es deseable que los
17-ésteres de compuestos tales como los análogos 17alfa-
25. -metilo, 17alfa-etilo y 17alfa-etinilo del 3-ceto-5alfa-
-1(2)-estren-17beta-ol-, por ejemplo, se preparen primera-



295405

mente haciendo reaccionar la substancia 17-hidroxi con un agente de esterificación apropiado (anhídrido acético en piridina, por ejemplo) y luego se convierten las cetonas alfa(beta)-insaturadas respectivas en las cetonas

5. beta(gamma)-insaturadas del tipo A-1.

En algunos casos puede que no sea facilmente asequible un 3-ceto-13-alquil-5alfa-gonano saturado como el que se ilustra mediante la fórmula D-1. En tal caso, el compuesto en cuestión puede prepararse, no obstante,

10. a partir de los correspondientes 3-ceto-13-alquil-4-gonenos, por hidrogenación del anillo A, verbigracia con litio en amoníaco. Así, por ejemplo, la 17alfa-cloroetil-4-estren-17beta-ol-3-ona y la 17alfa-etil-4-estren-17beta-ol-3-ona, mediante reducción con litio en amoníaco

15. dan 17alfa-cloroetil-5alfa-estran-17beta-ol-3-ona y 17alfa-etil-5alfa-estran-17beta-ol-3-ona, respectivamente.

Del mismo modo, para obtener los 13-homólogos superiores (o sea, los compuestos en que el grupo alquilo inferior, W, tiene por lo menos 2 átomos de carbono), de

20. intermediarios saturados en el anillo A del tipo D-1 (esquema reaccional D), cabe someter a una reducción con litio en amoníaco un producto correspondiente 4(5)-insaturado, el cual a su vez puede prepararse por tratamiento con ácido de un 17-Z-3-alcoxi-13-alquilo inferior-2,5(10)-

25. gonadieno (C-2), véase el esquema reaccional C) o de una



295405

- 17-Z-13-alquilo inferior-5(10)-gonen-3-ona (B-1, véase también el esquema reaccional C). Así, por ejemplo, la 13-etil-17alfa-etinil-4-gonen-17beta-ol-3-ona puede prepararse, ya sea por tratamiento ácido fuerte (como con ácido sulfúrico o clorhídrico en metanol), del 3-metoxi-13-etil-17alfa-etinil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol $\sqrt{C-2}$, donde W es C_2H_5 y Z es (alfa-etinilo, beta-OH) $\sqrt{}$, ya sea por tratamiento ácido semejante de 13-etil-17alfa-etinil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona (B-1, con los mismos significados para W y Z), la cual a su vez puede obtenerse por tratamiento ácido suave de la primera.
- 5.
- 10.

- El material de partida B-1, para el esquema reaccional E antes expuesto, cuando no es asequible puede prepararse por oxidación de una 13-alquil-5alfa-1(10)-gonen-17beta-ol-3-ona $\sqrt{A-1}$, donde Z es (H, beta-OH) $\sqrt{}$ con ácido crómico (suministrando la correspondiente 13-alquil-5alfa-1(10)-gonen-3,17-diona), seguida por reducción selectiva de esa diona con borohidruro sódico, por ejemplo.
- 15.

- Resulta evidente para un experto en la especialidad que, en términos muy generales, los compuestos de estructura A-1, incluyendo sus análogos de sustitución, pueden derivarse según los procedimientos que preceden y según variaciones obvias de ellos sugeridas por la práctica. También resulta evidente para un experto en la especialidad que los grupos protectores para los substituyentes reactivos
- 20.
- 25.



255405

vos pueden ser necesarios en estas series de reacciones igual que en otras reacciones de la práctica. Los grupos protectores, tales como ésteres, cetales, etc., pueden ser introducidos y eliminados según se requiera de acuerdo con técnicas conocidas.

- 5.
- Aquellos de los 3-ceto-13-alquil-5alfa-1(10)-gonenos anteriormente descritos que tienen en la posición 17alfa un grupo alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior o halogeno alquinilo inferior y en la posición 17beta un radical hidroxilo o aciloxi (de preferencia derivado de un ácido carboxílico hidrocarburo con 8 átomos de carbono a lo sumo), además de ser valiosos intermediarios que conducen a los derivados de 3-ceto-13-alquil-gonano 10-hidroperoxi-alfa(beta)-insaturados que se han descrito antes, son también de valor terapéutico por si mismos. Igual valor, valor terapéutico, tienen los correspondientes compuestos en los que el grupo 3-ceto está substituido por un grupo 3-hidroxilo o 3-aciloxi.
- 10.
- 15.

- Por consiguiente, el invento, en su aspecto de composición, incluye los compuestos químicos de estructura molecular en que están ligados aun núcleo de 13-alquil-5alfa-1(10)-goneno: un grupo ceto, hidroxilo o aciloxi (de preferencia, acanoiloxi inferior) en C-3y un grupo ceto en C-17; o bien un grupo hidroxilo o aciloxi (derivándose el acilo, de preferencia, de un ácido carboxílico
- 20.
- 25.



hidrocarburo con 8 átomos de carbono a lo sumo) en la posición 17beta, y un grupo alquilo inferior, alqueniilo inferior, alquinilo inferior o halógeno-alquiniilo inferior en la posición alfa.

5. Los procedimientos preferidos para la preparación del grupo antes definido de compuestos de valor terapéutico se han descrito precedentemente con detalle, haciendo particular referencia a los sistemas de reacción D y E y estribando la etapa clave, generalmente, en el
10. concepto de desconjugar un derivado 13-alquil-5alfa-1(2)-gonónico apropiado, con lo cual se desplaza el enlace 1,2 a la posición 1(10). Las etapas finales facultativas más corrientes son: transformación de 17ceto a 17-(alfa-alquilo)beta-OH) o 17-(alfa-alquiniilo,beta-OH);
15. oxidación o esterificación de un grupo hidroxilo primario o secundario a grupo ceto o aciloxi, respectivamente (todas mencionadas antes); y reducción de ceto a hidroxilo (particularmente de 3-ceto a 3alfa- o 3beta-hidroxilo). De hecho, los derivados de 3-hidroxilo-13-alquil-5alfa-1(10)-goneno
20. (tanto de configuración alfa como beta) de este invento se preparan aún generalmente por reducción de las cetonas correspondientes primeramente preparadas, como se describe en algunos de los Ejemplos que siguen. Para obtener los respectivos compuestos 3-aciloxi, puede realizarse subsiguientemente la esterificación, como se describe.
- 25.



265405

Por lo que atañe a las propiedades terapéuticas de los derivados de 13-alkil-5alfa-1(10)-goneno antes expuestos, aquellos que contienen un grupo 17alfa-alkinilo, ilustrados a título de ejemplo por la 17alfa-etinil-5alfa-

5. -1(10)-estren-17beta-ol-3-ona, y la 13-etil-17alfa-etinil-5alfa-1(10)-gonen-17beta-ol-3-ona, son fisiológicamente activos como agentes antifertilidad cuando se administran a las hembras de la especie; mientras que aquellos que poseen un grupo 17alfa-alkilo (como el 17alfa-metilo) o 10. alquenilo (como el 17alfa-vinilo) son útiles en aplicación metabólica porque manifiestan relaciones anabólicas/androgénicas valiosas.

- De los ejemplos que siguen, los numerados 1 a 37 son ilustrativos de los métodos de preparación para los 15. nuevos compuestos de este invento, y los numerados 38 a 40 ilustran formulaciones farmacéuticas apropiadas que contienen los compuestos de valor terapéutico de este invento.

E J E M P L O 1.

20.

10-Hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3-ona

- A. Se disuelve 1 g de 17alfa-etinil-5(10)-estren-17beta-ol-3-ona en 20 cc de piridina y se añaden 8 mg de 25. hematoporfirina. Mientras se agita la solución y se la



295405

ilumina con luz blanca, se hace burbujear oxígeno en ella durante 8 horas. Se vierte la solución reaccional en 425 cc de cloruro de hidrógeno acuoso al 10%. Se filtra, se lava el precipitado con agua y se le seca a 60°C.

5. Se cristaliza a partir de acetato de etilo para obtener 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3-ona, de punto de fusión = 219,5 - 221,5°C, $[\alpha]_D^{25} = -28,5^\circ$ (dioxano), absorción U.V. : $\lambda_{max.} = 234,5$ milimicras (E = 14,200).

10.

B. Alternativamente, el compuesto de este Ejemplo puede prepararse como sigue: se agita una solución de 10 g de 17alfa-etinil-5(10)-estren-17beta-ol-3-ona en 75 cc de cloroformo durante 4 días, en presencia de oxígeno, por ejemplo de aire, y mientras se ilumina la solución con luz blanca. Se concentra en vacío hasta un residuo y se cristaliza a partir de acetato de etilo,

15.

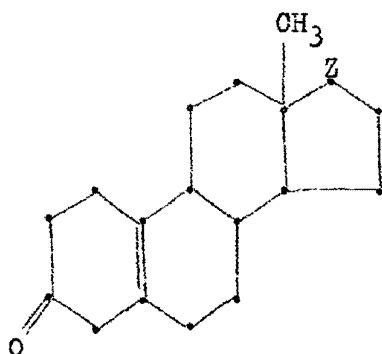
C. De manera análoga, partiendo de los 5(10)-estrenos apropiados y sometiénolos a la acción de oxígeno, pueden formarse y aislarse otros 10-hidroperoxi-4(5)-estrenos. El gráfico que se expone a continuación es indicativo de los productos que se preparan de este modo:

20.

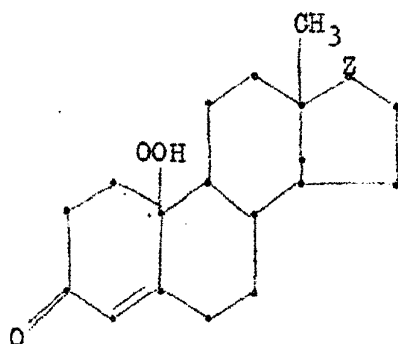


295405

5(10)-estreno de partida.

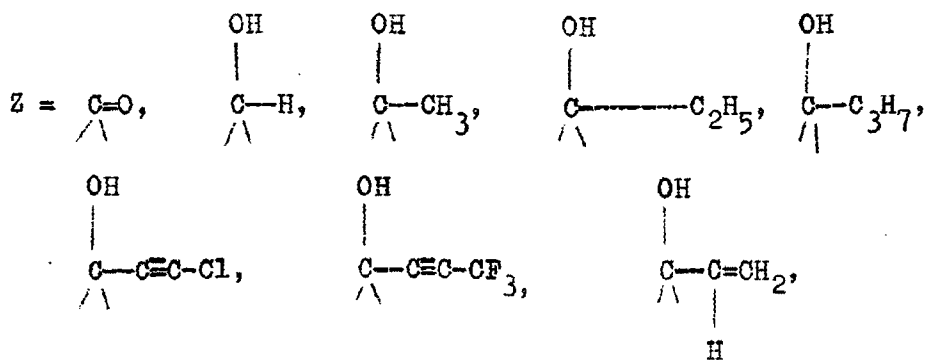


Producto 4(5)-estrenico.





293405



EJEMPLO 2.

10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-
-17beta-ol-3-ona.

5. A. Se disuelven 1,78 g de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3-ona en 12 cc de piridina enfriada previamente hasta 0°C. Se añaden 6 cc de anhídrido acético a 0°C y se deja la mezcla reaccional en reposo a temperatura ambiente durante una hora; luego se
10. la vierte en agua helada y se la extrae con cloroformo. Se concentran en vacío los extractos clorofórmicos combinados y se cristaliza a partir de éter el residuo resultante, con lo que se obtiene 10-acetato de 10-hidroperoxi-

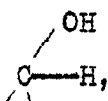


293405

-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3-ona, de punto de fusión = 138-139°C, $[\alpha]_D^{25} = + 25,0^\circ$ (dioxano), absorción U.V. : $\lambda_{\text{metanol}}^{\text{max.}} = 233,5$ milimicras ($E = 14,400$).

5. B. De manera semejante, cuando se esterifica cualquiera de los otros 10-hidroperoxi-4-estrenos indicados en el Ejemplo 1, C, por el procedimiento antes descrito, se obtienen los 10-ésteres de acetato análogos. -Cuando la función Z en el material de partida es igual a

10.



por ejemplo en el caso de la 10-hidroperoxi-

xi-4-estren-17beta-ol-3-ona del Ejemplo 1, en las condiciones de esterificación reseñadas antes en este Ejemplo, la función 17-hidroxi se esterifica tam-

15.

bien, para dar, por ejemplo, 10,17-diacetato de 10-hidroperoxi-4-estren-17beta-ol-3-ona. El 10-monoacetato respectivo puede obtenerse substituyendo los 6 cc de anhídrido acético, en la operación anterior, por una cantidad que sea un equivalente molar del material esteroide de partida.

20.

C. En la operación de esterificación que se ha expuesto antes, substituyendo el anhídrido acético por otros anhídridos de ácido alcanóico inferior, como el anhídrido de ácido propiónico y el de ácido butírico, o usando un

25.



995405

- haluro de ácido como el cloruro de acetilo, el cloruro de propionilo o el cloruro de benzoilo, pueden obtenerse los correspondientes ésteres de la función 10-hidroperoxilo, por ejemplo el 10-propionato, el 10-butirato y el 10-benzoato
5. respectivamente, de la 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3-ona.

EJEMPLO 3.

10. 17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona

A. 2-bromo-17alfa-etinil-5alfa-estran-17beta-ol-3-ona

- Se disuelven 300 mg de 17alfa-etinil-5alfa-estran-17beta-ol-3-ona en una solución constituida por 6 cc de dioxano, 0,42 cc de ácido acético y 0,18 cc de agua. Se
15. mantiene la temperatura de la solución a 25°C, y se añaden 0,405 cc de bromuro de hidrógeno al 30% en ácido acético. Se agrega rápidamente una solución de 160 mg de bromo en 2,0 cc de ácido acético/dioxano (1:9). Se agita durante 15 minutos y se vierte en
20. 100 cc de acetato potásico acuoso al 2%. Luego se filtra. El precipitado (360 mg) consta de 2-bromo-17alfa-etinil-5alfa-estran-17beta-ol-3-ona y se utiliza en la etapa siguiente sin ulterior purificación.



295405

B. 17-alfa-etinil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona

- Se disuelven 360 mg del producto del Ejemplo 3,A, en 7,3 cc de dimetilformamida. Se añaden 181 mg de bromuro de litio y 181 cc de carbonato de litio. Se calienta a 100°C durante 16 horas y luego se enfría y se vierte en cloruro de hidrógeno acuoso al 1%. Se filtra y se aísla el precipitado (225 mg). Este precipitado se purifica por cromatografía sobre 8 g de silicato magnésico (Florisil) eluyendo con combinaciones de hexano/éter que contienen cantidades crecientes de éter. Se combinan los eluatos iguales según determinación espectroscópica, es decir, de ordinario los de las eluciones con 5 a 25% de contenido de éter. Se concentran los eluatos iguales, combinados, hasta un residuo y se cristaliza a partir de hexano/éter, con lo que se obtienen 56 mg de 17alfa-etinil-5alfa-1-estren-17-beta-ol-3-ona, de punto de fusión 182-184°C, $[\alpha]_D^{25} = + 66,9^{\circ}$ (dioxano).

C. 17-alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona.

- Se disuelven 0,5 g de 17alfa-etinil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona en 10 cc de sulfoxido de dimetilo. Se cubre la solución con nitrógeno y se añaden 4,4 cc de



295405

acetiluro sódico en xileno (20% peso/volumen). Se agita durante una hora a temperatura ambiente y se vierte la mezcla en 200 g de hielo y agua. Se satura con cloruro sódico y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con agua y luego se secan sobre sulfato magnésico. Se evapora en vacío bajo nitrógeno y se cristaliza el residuo a partir de acetona/hexano bajo una capa de argón, para obtener 17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona.

10.

EJEMPLO 4.

Procedimientos alternativos para la preparación de

17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona

15.

A. 4alfa-1(10)-estren-3,17-diona.

A 200 mg de 5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona en 60 cc de acetona (bajo atmósfera de argón), mantenidos a 5°C, se añaden 0,6 cc de solución de ácido crómico

20.

)26 g de anhídrido crómico, 23 cc de ácido sulfúrico concentrado y todo ello diluido hasta 100 cc con agua). Al cabo de 10 minutos se vierte la solución reaccional en agua y se extrae con cloruro de metileno. Se lava con agua la capa de cloruro de metileno y luego se la evapora bajo



1984

255405

atmósfera de argón hasta un residuo constituido substancialmente por 5alfa-1(10)-estren-3,17-diona. Se purifica por cristalización a partir de acetona/haxano.

5. B. 5alfa-1(10)-estren-3alfa-ol-17-ona y 5alfa-1(10)-estren-3beta-ol-17-ona.

1) Se añade a gotas una solución de 2,2 g de 5alfa-1(10)-estren-3,17-diona en 50 cc de metanol a una solución de 90 mg de borohiduro de sodio, 12 cc de metanol y 3 cc de agua. Al cabo de 25 minutos se añade agua y se extrae con cloruro de metileno la mezcla resultante. Se evapora la capa de cloruro de metileno hasta un residuo y se cromatografía este (constituido en esencia por los 3-oles epiméricos) en una columna de gel de sílice. Se eluye con porcentajes crecientes de éter en hexano. Se combinan las fracciones iguales (evaluadas por cromatografía de capa delgada y análisis infrarrojo) y se efectua así la separación en los 3-oles epiméricos de este Ejemplo. Las fracciones separadas se cristalizan a partir de acetona/hexano.

2) Alternativamente, estos epímeros pueden obtenerse utilizando piridina como medio disolvente y procediendo como sigue: Se añade una solución de 0,92 mg de 5alfa-



295405

-1(10)-estren-3,17-diona en 17cc de piridina a una solución de 47 mg de borohidruro sódico en 63 cc de piridina. Se deja reposar durante 1 a 2 horas y luego se vierte en agua. Se extrae con cloruro de metileno y se separan los 3-oles epiméricos cromatográficamente tal como se ha descrito antes.

C. 17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-3,17beta-diol.

10. 1) A una solución agitada de 2,5 g de 5alfa-1(10)-estren-3beta-ol-17-ona y 50 cc de sulfoxido de dimetilo se añaden 22 cc de una suspensión al 20% de acetiluro sódico en xileno. Se deja reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se vierte despacio en 750 cc de agua enfriada con hielo. Se satura la fase acuosa con cloruro sódico y se extrae con cloruro de metileno. Se evapora la fase orgánica y se obtiene un residuo constituido en esencia por 17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-3beta, 17beta-diol, que puede usarse sin ulterior purificación.
15. Si se desea, se le puede cristalizar a partir de acetona/hexano. -Substituyendo en la reacción que antecede el apímero 3alfa-hidroxilo, se obtiene el correspondiente 3alfa-ol.
- 20.



295405

- 2) Alternativamente, la mezcla antes descrita de 17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-3,17beta-dioles puede prepararse como sigue: se enfría una solución de 1,0 g de 17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona en
5. 90 cc de metanol hasta 3°C, mientras se la agita. Se agrega una solución de 0,5 g de borohidruro de sodio en 25 cc de metanol, manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 0°C. Se agita a 5°C durante 1 hora aproximadamente. Se añaden 40 cc de acetona acuosa al 50% y se
10. eliminan por destilación los disolventes orgánicos. Se extrae con cloruro de metileno y se evapora hasta un residuo. Si se desea. Se separan los epímeros en C-3 por cromatografía sobre gel de sílice, tal como se ha descrito en el Ejemplo 4, B, 1). -Si se emplea hidruro de litio/aluminio como agente reductor, se disuelve el esteroide (0,5 g)
15. en 40 cc de tetrahidrofurano y se le añade a gotas a una suspensión agitada de 0,5 g de hidruro de litio/aluminio en 25 cc de éter. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se destruye el exceso del reactivo de hidruro
20. por adición a gotas de tetrahidrofurano acuoso. Se eliminan por destilación los disolventes orgánicos y se extrae en cloruro de metileno el material sólido insoluble. Se evapora la solución en cloruro de metileno de los alcoholes epiméricos, y luego puede cromatografiarse el residuo tal como
25. antes.



295405

D. 17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona

5. A 200 mg de 17 alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-
-3beta-17beta-diol (o el epímero 3alfa-hidroxilo) en
80 cc de acetona, mantenidos a 5°C aproximadamente y
bajo atmósfera de argón, se añaden 0,6 cc de solución
de ácido crómico (preparada como en el Ejemplo 4A). Al cabo de
25 minutos, se vierte en agua y se extrae la mezcla resul-
tante. Se evapora la capa orgánica bajo atmósfera de argón,
hasta un residuo constituido en esencia por 17alfa-etinil-
10. -5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona, la purificación se efec-
tua por cristalización a partir de acetona/hexano.

15. E. Otro método todavía para preparar 17alfa-etinil-
-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona consiste en la
etinación directa del producto del Ejemplo 4, A, 5alfa-
-1(10)-estren-3,17-diona, procediendo así: Se disuel-
ven 0,5 g de 5alfa-1(10)-estren-3,17-diona en 10 cc de
sulfóxido de dimetilo. Se añaden 4,4 cc de acetiluro
sódico en xileno (20% peso/volumen) bajo atmósfera de
20. argón. Se agita durante 30 minutos a temperatura
ambiente. Se vierte la mezcla en 200 g de hielo y
agua. Se satura con cloruro sódico y se extrae con
cloruro de metileno. Se lavan los extractos con agua
y se evapora en vacío bajo nitrógeno. El residuo se



1964

- 44 -

295405

cristaliza a partir de acetona/hexano para obtener
17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona.

EJEMPLO 5.

5.

10-hidroperoxi-17alfa-etinil-5alfa-1-estren-17beta-ol-
-3-ona.

A una solución de 200 mg de 17alfa-etinil-
10. 1(10)-estren-17beta-ol-3-ona en 20 cc de cloroforno
se añaden 25 mg de azoisobutironitrilo; se hace burbu-
jear oxígeno en la solución y se la agita durante 48 ho-
ras mientras se la ilumina con luz blanca. Se evapora
hasta un residuo y se cristaliza a partir de acetona/he-
15. xano (1.1), con lo que se obtiene 10-hidroperoxi-17alfa-
-etinil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona.

EJEMPLO 6.

20.

10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-5alfa-1-
-17beta-ol-3-ona.

A. Se esterifican 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-5alfa-
-1-estren-17beta-ol-3-ona con anhídrido acético en piri-
25. dina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2,A, para



295405

obtener 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-5alfa-
-1-estren-17beta-ol-3-ona.

5. B. Del mismo modo, substituyendo el anhídrido de ácido acético en el procedimiento anterior por otros anhídridos de ácido alcanico inferior, tales como el anhídrido de ácido propiónico o de ácido butírico, o por un haluro de ácido como el cloruro de benzoilo, se obtienen, respectivamente, el 10-propionato, el 10-butirato y el 10-benzoato
10. de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona.

E J E M P L O 7.

15. 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4,9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona.

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1, empleando como material de partida 17alfa-etinil-5(10),9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona, para obtener 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4,9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona.

20.

El estradieno obtenido de acuerdo con el párrafo anterior, es transformable en sus correspondientes análogos 9,11-dihalogeno y 9alfa-halógeno-11beta-hidro-
xilo por métodos bien conocidos en la técnica para

25.



136

- 46 -

283405

convertir un enlace doble 9,11 a tales productos de sustitución. Se prefiere esterificar primeramente el grupo hidroperoxilo, antes de la transformación del enlace doble 9,11. Después de la esterificación, el

5. estradienopuede tratarse con halógeno según el procedimiento de las patentes norteamericanas N^o 3.009.338 y N^o 3.049.554, en virtud del cual se introducen halógeno en la posición 9alfa y la 11beta. Por otra parte, el tratamiento con una fuente de ácido hipobromoso origina
10. el análogo 9alfa-bromo-11beta-hidroxilo, que puede ser transformado, pasando por el correspondiente 9beta,11beta-epóxido, en los compuestos análogos 9alfa-cloro y 9alfa-fluoro. La oxidación de su 11beta-hidroxilo, de manera conocida, da origen a los correspondientes compuestos 11-ceto.
- 15.

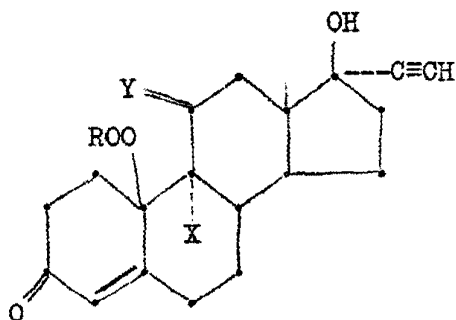
La saponificación del grupo 10-alcanoilperoxilo (o benzoilperoxilo) puede efectuarse en condiciones hidrolíticas suaves, como la agitación del éster a temperatura ambiente con bicarbonato potásico en metanol.

20.

Pueden por lo tanto prepararse de acuerdo con lo antecedente, incorporando la técnica conocida, compuestos de la fórmula:



295405



donde R = H, alcanilo o benzoilo; X = Halógeno; e Y = beta-OH, O, o halógeno.

Algunas de las transformaciones antes mencionadas se describen seguidamente con mayor detalle.

5.

E J E M P L O 8.

10-acetato de 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-
10. -estren-11beta,17beta-diol-3-ona.

A. 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4,9(11)-
-estradien-17beta-ol-3-ona.

De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 2, se hace reaccionar 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4,9(11)-

15. -estradien-17beta-ol-3-ona con anhídrido acético en piridina.



265405

Se aísla el producto resultante de la manera que se ha descrito y se obtiene 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4,9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona.

5. B. 10-acetato de 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona.

- Se enfria en un baño de hielo una mezcla de 500 mg de 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4,9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona en 40 cc de tetrahydrofurano purificado y 8 cc de agua. Luego se agregan 180 mgde N-bromoacetamida, seguido por 0,2 cc de ácido perclórico 1,5-n. Se agita la mezcla en la oscuridad y a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluye la mezcla con agua y se la extrae con cloruro de metileno.
10. Se lavan con solución acuosa de bicarbonato sódico los extractos combinados, luego se los lava con agua, se los seca sobre sulfato magnésico y se los concentra en vacío hasta un residuo constituido en esencia por 10-acetato de 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona. Se purifica por cristalización a partir de acetona/hexano.
- 15.
- 21.



295405

E J E M P L O 9.

10-acetato de 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona

- 5. A. 10-acetato de 9beta,11beta-6xido-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta-ol-3-ona.

A una solución de 300 mg de 10-acetato de 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona en 35 cc de acetona se añaden 300 mg de acetato potásico. Se calienta la mezcla en reflujo durante 16 horas y luego se la concentra hasta un volumen de unos 10 cc bajo presión reducida. Se

- 10. vierte en agua helada la solución residual, se filtra el precipitado resultante y se cristaliza a partir de acetona/hexano para obtener 10-acetato de 9beta,11beta-6xido-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta-ol-3-ona.

- 20. B. 10-acetato de 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona.

Se deposita en un recipiente de polietileno una solución de 500 mg de 10-acetato de 9beta,11beta-6xido-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta-ol-

- 25. -3-ona.



295405

- 3-ona en 20 cc de cloroformo exento de etanol y se enfria en un baño de hielo hasta que la solución se halla a 0°C. Se añaden, agitando, 3l cc de una solución de fluoruro de hidrógeno en cloroformo (exento de etanol) y tetrahidrofurano
5. (preparada disolviendo 42 g de fluoruro de hidrógeno en 66 cc de tetrahidrofurano y 3l cc de cloroformo exento de etanol). Se deja la mezcla reaccional en reposo a 0°C durante 2 horas; luego se la vierte en agua helada y se añade una solución acuosa de bicarbonato sódico, fria, hasta
 10. que la mezcla reaccional tiene un pH de 7 aproximadamente. Se extrae la mezcla acuosa con cloruro de metileno y luego se evaporan en vacio los extractos orgánicos combinados, hasta obtener un residuo que comprende una mezcla de 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,
 15. 17beta-diol-3-ona y su 10-éster de acetato. -Se trata este producto mixto con anhídrido acético en piridina, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 2. Se aisla el producto resultante de la manera ya descrita y se obtiene 10-acetato de 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-
 20. -estren-11beta,17beta-diol-3-ona. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice empleando cantidades crecientes de éter en hexano y combinando las fracciones iguales determinadas por cromatografía de capa delgada y análisis espectroscópico. Se destilan en vacio las fracciones iguales combinadas, hasta un residuo, y se cristaliza este
 25. residuo a partir de acetona/hexano.

C. De manera análoga al procedimiento anterior, emplean-



295405

- do 10 cc de una solución 0,18-n, de cloruro de hidrógeno en vez de fluoruro de hidrógeno en cloroformo, puede obtenerse 10-acetato de 9alfa-cloro-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, el cual puede
5. aislarse y purificarse de la manera que se ha descrito antes.

E J E M P L O 10.

10. 10-acetato de 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3,11-diona.

- A una solución de 50 mg de 10-acetato de 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona en 5 cc de acetona enfriada a 5°C, se añade a gotas reactivo de ácido crómico/ácido sulfúrico - (266 mg. de CrO₃/cc) hasta obtener un color anaranjado permanente. Se mantiene la solución a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se añade un poco de
15. metanol para destruir cualquier exceso de reactivo. Se vierte la solución en agua enfriada con hielo y se la extrae con éter. Se combinan los extractos etéreos, se lavan, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan en vacío hasta un residuo de 10-acetato de 9alfa-fluoro-
 20. -10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3,11-
 - 25.



295405

-diona.

- Del mismo modo, tanto el 10-acetato de 9alfa-cloro-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona como el 10-acetato de 9alfa-bromo-10-5. -hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona pueden hacerse reaccionar con reactivo de ácido crómico/ácido sulfúrico en acetona, de la manera que antes se ha descrito, para dar, respectivamente, 10-10. -acetato de 9alfa-cloro-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3,11-diona y 10-acetato de 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3,11-diona.

E J E M P L O 11.

15.

10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona.

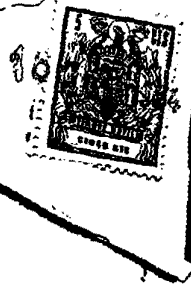
A. 3-metoxi-2,5(10)-estradien-11beta,17beta-diol.

20.

Se añade una solución de 600 mg de 3-metoxi-1,3,5(10)-estratrien-11beta-ol-17-ona en 18 cc de dioxano y 5 cc de etanol a 160 cc de amoníaco líquido y luego se añaden 900 mg de litio. Una vez se ha disuelto el litio.

25.

se evapora la solución reaccional para eliminar el amoníaco y luego se añade agua. Se filtra el precipitado resultante,



constituido en esencia por 3-metoxi-2,5(10)-estradien-
-11beta,17beta-diol, y se le purifica por cristalización a
partir de acetona/hexano.

5. B. 3-metoxi-2,5(10)-estradien-11beta-ol-17-ona.

- Se añaden 3 g de isopropóxido de aluminio en 38 cc de tolueno seco a una solución de 2,2 g de 3-metoxi-2,5(10)-estradien-11beta,17beta-diol en 26 cc de ciclohexanona y 93 cc de tolueno. Se refluje durante 2 horas y media y luego se añaden 20 cc de una solución saturada de tartrato sódico-potásico. Se diluye con agua la mezcla reaccional y luego se separa la fase orgánica y se la evapora hasta un residuo que comprende 3-metoxi-2,5(10)-estradien-11beta-ol-17-ona. Se purifica por cristalización a partir de metanol acuoso.

C. 3-metoxi-17alfa-etinil-2,5(10)-estradien-11beta,17beta-diol.

20. Bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 4,5 cc de una suspensión al 18% de acetiluro sódico en xileno a una solución constituida por 0,25 g de 3-metoxi-2,5(10)-estradien-11beta-ol-17-ona en 10 cc de sulfóxido de dimetilo. Se agita la mezcla reaccional bajo nitrógeno y a temperatura ambiente durante una hora; luego se la



vierte en agua enfriada con hielo y se extrae con cloruro de metileno. Se evaporan los extractos combinados de cloruro de metileno hasta un residuo que comprende 3-metoxi-17alfa-etinil-2,5(10)-estradien-11beta,17beta-diol y se

5. purifica por cristalización a partir de acetona/hexano.

D. 17alfa-etinil-5(10)-estren-11beta,17beta-diol-3-ona.

A una solución de 100 mg de 3-metoxi-17alfa-etinil-2,5(10)-estradien-11beta,17beta-diol en 35 cc de metanol

10. se añaden 3 cc de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 2%. Se deja la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 35 minutos, y luego se añade solución acuosa de bicarbonato potásico suficiente para neutralizar la mezcla. Se concentra la mezcla neutralizada, en una corriente de nitrógeno

15. hasta un volumen de 5 cc aproximadamente y luego se añade agua y se filtra el precipitado resultante de 17alfa-etinil-5(10)-estren-11beta,17beta-diol-3-ona. Se purifica por cristalización a partir de acetona/hexano.

20. E. 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona.

De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 1,A, se disuelve 1 g de 17alfa-etinil-5(10)-estren-11beta,17beta-

25. -diol-3-ona en 20 cc de piridina y se añaden 3 mg de hemato-



295405

porfirina. Se expone la solución a oxígeno de la manera que ya se ha descrito y se aísla el producto resultante, con lo que se obtiene 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta, 17beta-diol-3-ona. Se purifica por cristalización a partir de acetato de etilo/hexano.

E J E M P L O 12.

10. 10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-4-estren-11beta, 17beta-diol-3-ona.

A. 3-metoxi-17alfa-metil-2,5(10)-estradien-11beta, 17beta-diol

15. 1) Se añade a 160 cc de amoníaco líquido una solución de 600 mg de 3-metoxi-17alfa-metil-1,3,5(10)-estratrien-11beta, 17beta-diol en 18 cc de dioxano y 4,8 cc de etanol.

20. Agitando, se añaden a esta solución 500 mg de litio y se prosigue la agitación hasta que el litio desaparece. Se deja que de la solución reaccional se evapore el amoníaco y luego se añade agua y se filtra el precipitado resultante, constituido en esencia por 3-metoxi-17alfa-metil-2,5(10)-estradien-11beta, 17beta-diol. Se purifica por cristalización a partir de acetona/hexano.



283405

2) Alternativamente, el compuesto de este Ejemplo puede prepararse haciendo reaccionar 3-metoxi-2,5(10)-estradien-11beta-ol-17-ona (el compuesto del Ejemplo 11,B) con yoduro de metil-magnesio según procedimientos conocidos.

5.

B. 17alfa-metil-5(10)-estren-11beta,17beta-diol-3-ona.

De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 11 D, se trata una solución de 100 mg de 3-metoxi-17alfa-metil-2,5(10)-estradien-11beta,17beta-diol en 35 cc de metanol con 3 cc de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 2%. Se aísla de la manera ya descrita el producto resultante y se obtiene 17alfa-metil-5(10)-estren-11beta,17beta-diol-3-ona.

15.

C. 10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona.

Se agita durante 4 días una solución de 10g de 17alfa-metil-5(10)-estren-11beta,17beta-diol-3-ona en 75 cc de cloroformo, en presencia de oxígeno e iluminándola con luz blanca. Se concentra en vacío la solución hasta un residuo, y se obtiene 10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona. Se purifica por cristalización a partir de acetato de etilo/hexano.

25.



E J E M P L O 13.

10-hidroperoxi-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona.

5. De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 11,D, se trata con ácido sulfúrico una solución metanólica de 3-metoxi-2,5(10)-estradien-11beta,17beta-diol (el compuesto del Ejemplo 11,A). Se aísla de la manera ya descrita el producto resultante y se obtiene 5(10)-estren-11beta,17beta-diol-3-ona. Se purifica por cristalización a partir de acetona/hexano.

10. De manera semejante al procedimiento del Ejemplo 1,B, se expone a oxígeno una solución en cloroformo de 5(10)-estren-11beta,17beta-diol-3-ona. Se aísla de la manera ya descrita el producto resultante y se obtiene 10-hidroperoxi-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona.

E J E M P L O 14.

20. Procedimiento alternativo para la preparación de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4,9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona (el compuesto del Ejemplo 7)

- A. 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona.



295405

De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 2,A, se trata 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona con anhídrido acético en piridina, para obtener 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona.

5.)=

B. 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4,9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona.

10. Se disuelven en 17 cc de piridina 0,9 g de 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona. Se añaden 0,85 g de N-bromoacetamida recién cristalizada. Se agita la mezcla reaccional a temperatura ambiente y en la oscuridad durante 15 minutos;
15. luego se enfría hasta 0°C y se hace burbujear en ella bióxido de azufre gaseoso durante 3 minutos. Se diluye con agua la mezcla reaccional y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos combinados de cloruro de metileno se evaporan hasta un residuo de 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-
20. -4,9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona.

C. 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4,9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona.

25. A una solución de 50 mg de 10-acetato de 10-hidro-



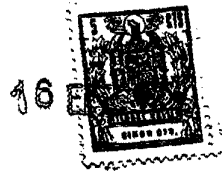
295405

- peroxi-17alfa-etinil-4,9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona en 3 cc de una solución acuosa de metanol al 9%, se añade una solución de 20 mg de bicarbonato potásico en 1 cc de metanol acuoso al 90%. Se deja reposar la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se evaporan hasta volumen reducido y luego se añade hexano. Se filtra el precipitado resultante y se obtiene 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4,9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona.
- 5.
- 10.

E J E M P L O 15.

15. 9alfa-halogeno-10-hidroperoxilo libre-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3-onas 11-oxigenadas.

- De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 14,C, se trata cada uno de los siguientes 10-hidroperoxi-9alfa-halogeno-estrenos 11-oxigenados, preparados de acuerdo con los Ejemplos 9 y 10, con una solución de bicarbonato potásico en metanol acuoso: 10-acetato de 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, 10-acetato de 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, 10-acetato de 9alfa-cloro-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-
- 20.
- 25.



295405

5. -11beta,17beta-diol-3-ona, 10-acetato de 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3,11-diona, 10-acetato de 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3,11-diona y 10-acetato de 9alfa-cloro-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3,11-diona.
- Se aisla el producto resultante de la manera ya descrita, para obtener, respectivamente: 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, 9alfa-cloro-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3,11-diona, 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3,11-diona y 9alfa-cloro-10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3,11-diona.
10. -ol-3,11-diona.
15. -ol-3,11-diona.

EJEMPLO 16.

- 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-1,4-estradien-17beta-ol-3-ona
20. A. 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-1,4-estradien-17beta-ol-3-ona.
- 1) A una solución de 1 g de 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3-ona (preparado como se
25. ha descrito en el Ejemplo 2) en 10 cc de dioxano, se añade



295405

- 1 g de dicloro-diciano-benzoquinona. Se refluje la solución reaccional durante 1 hora, se la enfria y se la filtra. Se diluye el filtrado con 100 cc de cloruro de metileno y se le lava con 5 porciones de 50 cc de agua; luego se evapora
5. hasta un residuo de 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-1,4-estradien-17beta-ol-3-ona.
- 2) Alternativamente, el 1,4-estradieno del párrafo anterior puede prepararse como sigue: a una solución de 1 g de
10. 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estra-17beta-ol-3-ona en 50 cc de butanol terciario que contiene 0,07 cc de piridina, se añaden 0,3 g de dióxido de selenio. Se calienta la mezcla reaccional a temperatura de reflujo durante 4 horas, luego se enfria y se filtra. Se evapora el filtrado hasta un residuo que comprende 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-1,4-estradien-17beta-ol-3-ona. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, y se eluye con hexano que contiene cantidades crecientes de éter, Se recogen las fracciones iguales, según evaluación mediante cromatografía de capa delgada y espectroscopia, y se evaporan las fracciones combinadas, hasta obtener un residuo que contiene el producto purificado.
15. 20.
- B. 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-1,4-estradien-17beta-ol-3-ona.
- 25.



295405

De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 14,C, se trata 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-1,4-estradien-17beta-ol-3-ona con una solución de bicarbonato potásico en metanol acuoso. Se aísla el producto resultante, de la manera ya descrita, y se obtiene

5. 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-1,4-estradien-17beta-ol-3-ona,

E J E M P L O 17.

10. 10-hidroperoxi-13-etil-17alfa-etinil-4-gonen-17beta-ol-3-ona y su 10-éster de acetato.

A. 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol

15. De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 11,A, se trata 3-metoxi-13-etil-1,3,5(10)-gonatrien-17-ona con litio en amoníaco líquido, se aísla y se purifica el producto resultante de manera similar a la ya

20. descrita, y se obtiene 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol.

B. 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-17-ona.

De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 11,B, se trata 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-

25.



295405

-17beta-ol con isopropóxido de aluminio en ciclohexanona y tolueno. Se aísla el producto resultante, de manera similar a la ya descrita, y se obtiene 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-17-ona.

5. 2

C. 3-metoxi-13-etil-17alfa-etinil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol.

10. De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 11,C, se trata 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-17-ona con acetiluro sódico en sulfóxido de dimetilo, bajo atmósfera de nitrógeno. Se aísla y se purifica el producto resultante de la manera ya descrita, y se obtiene

15. 3-metoxi-13-etil-17alfa-etinil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol-

D. 13-etil-17alfa-etinil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona

20. De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 11,D, se trata con ácido sulfúrico acuoso una solución metanólica de 3-metoxi-13-etil-17alfa-etinil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol. Se aísla y se purifica el producto resultante de manera similar a la ya descrita, y se obtiene 13-etil-17alfa-etinil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona.



1987

- 64 -

295405

E. 10-hidroperoxi-13-etil-17alfa-etinil-4-gonen-17beta-
-ol-3-ona y su 10-éster de acetato.

5. De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 1,B, se expone a oxígeno una solución clorofórmica de 13-etil-17alfa-etinil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona. Se aísla y se purifica el producto resultante de manera similar a la ya descrita, y se obtiene 10-hidroperoxi-13-etil-17alfa-etinil-4-gonen-17beta-ol-3-ona.

10. El tratamiento del 10-hidroperoxi-4-goneno preparado en el párrafo anterior con anhídrido acético en piridina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2,A, da 10-acetato de 10-hidroperoxi-13-etil-17alfa-etinil-4-gonen-17beta-ol-3-ona.

15.

E J E M P L O 18.

10-hidroperoxi-13-etil-17alfa-metil-4-gonen-17beta-ol-

20. -3-ona y su 10-éster de acetato.

A. 3-metoxi-13-etil-17alfa-metil-1,3,5(10)-gonatrien-
-17beta-ol.

25.

Se añade a gotas una solución de 1,0 g de



295405

- 3-metoxi-13-etil-1,3,5(10)-gonatrien-17-ona en 50 cc de tetrahidrofurano a una solución de yoduro de metilmagnesio /preparado a base de 1,5 de magnesio y 5 cc de yoduro de metilo/ en éter/tetrahidrofurano, se destila esta mezcla
5. a temperatura de ebullición de 60°C; luego se la refluye durante 3 horas y se la agita a temperatura ambiente durante la noche. Se enfria en un baño de hielo y luego se añade a gotas una solución saturada de cloruro de amonio y a continuación agua. Se extrae con cloruro de metileno.
10. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran hasta un residuo de 3-metoxi-13etil-17alfa-metil-1,3,5(10)-gonatrien-17beta-ol.

- B. 3-metoxi-13-etil-17alfa-metil-2,5(10)-gonadien-
15. -17beta-ol.

- De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 11,A, se trata 3-metoxi-13-etil-17alfa-metil-1,3,5(10)-gonatrien-17beta-ol-con litio en amoníaco líquido. Se
20. aísla y se purifica el producto resultante de manera similar a la descrita ya, y se obtiene 3-metoxi-13-etil-17alfa-metil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol.

- C. 13-etil-17alfa-metil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona
25. De manera semejante a la descrita en el Ejem-



285405

plo 11,D, se trata una solución metanólica de 3-metoxi-
-13-etil-17alfa-metil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol con ácido
sulfúrico acuoso. Se aísla y se purifica el producto
resultante de manera similar a la ya descrita, y se obtiene
5. 13-etil-17alfa-metil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona.

D. 10-hidroperoxi-13-etil-17alfa-metil-4-gonen-17beta-
-ol-3-ona y su 10-éster de acetato.

10. De manera semejante a la descrita en el Ejem-
plo 1,B, se trata con oxígeno una solución clorofórmica
de 13-etil-17alfa-metil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona y se
aisla y purifica el producto resultante de la manera ya
descrita, con lo que se obtiene 10-hidroperoxi-13-etil-
15. -17alfa-metil-4-gonen-17beta-ol-3-ona.

De manera semejante a la descrita en el Ejem-
plo 2,A, se esterifica con anhídrido de ácido acético, en
piridina el 10-hidroperoxi-4-goneno preparado en el párrafo
anterior, y se obtiene 10-acetato de 10-hidroperoxi-13-etil-
20. -17alfa-metil-4-gonen-17beta-ol-3-ona.



295405

E J E M P L O . 19.

10-hidroperoxi-13-etil-4-gonen-3,17-diona y su 10-éster de acetato.

5.

Se trata con ácido sulfúrico acuoso, de manera semejante a la descrita en el Ejemplo 11,D, una solución metanólica de 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-17-ona (el compuesto del Ejemplo 17,B). Se aísla el producto resultante de la manera ya descrita y se obtiene 13-etil-5(10)-gonen-3,17-diona.

10.

Se expone a oxígeno una solución clorofórmica de 13-etil-5(10)-gonen-3,17-diona, de manera semejante a la descrita en el procedimiento alternativo del Ejemplo 1,B. Se aísla el producto resultante de la manera ya descrita y se obtiene 10-hidroperoxi-13-etil-4-gonen-3,17-diona.

15.

Se esterifica con piridina/anhidrido de ácido acético, de manera semejante a la descrita en el Ejemplo 2,A, 10-hidroperoxi-13-etil-4-gonen-3,17-diona. Se aísla el producto resultante, de la manera ya descrita, y se obtiene 10-acetato de 10-hidroperoxi-13-etil-4-gonen-3,17-diona.

20.



235405

EJEMPLO 20.

10-hidroperoxi-13-etil-4-gonen-17beta-ol-3-ona y su 10-éster de acetato.

5.

De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 11,D, se trata con ácido sulfúrico acuoso una solución metanólica de 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol y se aísla y purifica el producto resultante de la manera ya descrita, con lo que se obtiene 13-etil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona.

10.

Se deja reposar en presencia de oxígeno, de la manera descrita en el procedimiento del Ejemplo 1,B, una solución clorofórmica de 13-etil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona. Se aísla y purifica el producto resultante, de la manera ya descrita, y se obtiene 10-hidroperoxi-13-etil-4-gonen-17beta-ol-3-ona.

15.

Se trata la 10-hidroperoxi-13-etil-4-gonen-17beta-ol-3-ona con anhídrido de ácido acético en piridina, de la manera ya descrita en el Ejemplo 2,A, y se obtiene el correspondiente 10,17-éster de diacetato. Cuando se la hace reaccionar con anhídrido acético en piridina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2,B, se obtiene el 10-éster de monoacetato.

20.



196

295405

EJEMPLO 21.

10-hidroperoxi-13-etil-17alfa-cloroetinil-4-gonen-17beta-

5. -ol-3-ona y su 10-éster de acetato.

A. 3-metoxi-13-etil-17alfa-cloroetinil-2,5(10)-gonadien-
-17beta-ol.

10. Se añade 1,6 g de sodio a 125 cc de amoniaco líquido que contienen 38 mg de nitrato férrico. Se agita hasta que se desvanece el color azul, se enfria hasta -60°C y se añade luego una solución de 3,3 g de trans-dicloroetileno en 10 cc de éter, en un período de 20 minutos.
15. Se aparta el baño refrigerador y se agita la mezcla reaccional durante 30 minutos. En un período de 20 minutos, se añade una solución constituida por 5 g de 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-17-ona en 60 cc de tetrahidrofurano. Se calienta la mezcla reaccional y se la agita
20. a temperatura de reflujo durante 3 horas. Se añaden a la mezcla reaccional 7,5 gde cloruro de amonio sólido y se evapora luego el amoniaco. Se añade agua al residuo resultante y se extrae con éter. Se combinan los extractos etéreos y se evaporan hasta un residuo que comprende
25. 3-metoxi-13-etil-17alfa-cloroetinil-2,5(10)-gonadien-



295405

-17beta-ol. Se purifica por cristalización a partir de metanol que contiene una gota de piridina.

B. 13-etil-17alfa-cloroetinil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona

5.

De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 11,D, se trata con ácido sulfúrico acuoso una solución metanólica de 3-metoxi-13-etil-17alfa-cloro-etinil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol. Se aísla el producto resultante de

10. la manera ya descrita y se obtiene 13-etil-17alfa-cloroetinil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona.

C. 10-hidroperoxi-13-etil-17alfa-cloroetinil-4-gonen-17beta-ol-3-ona y su 10-éster de acetato.

15.

Se deja una solución clorofórmica de 13-etil-17alfa-cloroetinil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona reposar en presencia de oxígeno durante 4 días, de la manera descrita en el procedimiento del Ejemplo 1,B. Se aísla el producto

20. resultante de la manera ya descrita y se obtiene 10-hidroperoxi-13-etil-17alfa-cloroetinil-4-gonen-17beta-ol-3-ona.

Se esterifica con anhídrido de ácido acético en piridina, de la manera descrita en el Ejemplo 2,A, el 10-hidroperoxi-17alfa-cloroetinil-4-goneno preparado en el

25. párrafo anterior. Se aísla el producto resultante de la



295405

manera ya descrita y se obtiene 10-acetato de 10-hidroperoxi-
-13-etil-17alfa-cloroetinil-4-gonen-17beta-ol-3-ona.

E J E M P L O 22.

5.

10-hidroperoxi-17alfa-metiletinil-4-estren-17beta-ol-3-ona,

10-hidroperoxi-13-etil-17alfa-metiletinil-4-gonen-17beta-

-ol-3-ona y sus 10-ésteres de acetato.

15.

A. Se satura con metil-acetileno seco una solución agitada, enfriada a 0°C, de 500 mg de 3-metoxi-2,5(10)-estradien-17-ona en 40 cc de éter anhidro y 3,7 cc de tolueno seco. Mientras se hace pasar por la mezcla reaccional una corriente lenta de metil-acetileno, se añade en un período de 15 minutos una solución de 1000 mg de amilato potásico terciario en 7,5 cc de pentanol terciario anhidro. Se prosigue la agitación de la mezcla reaccional y el paso de metil-acetileno durante 4.1/2 horas más. Se deja la

20.

mezcla reaccional en reposo a 0°C durante 16 horas y luego se lava la mezcla con solución acuosa de cloruro amónico, a continuación con agua y por último con solución saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato sódico la capa orgánica y luego se filtra y se concentra en vacío

25.

hasta pequeño volumen. Se añade éter de petróleo al

25.



295405

residuo enfriado y se filtra al precipitado resultante, que comprende 3-metoxi-17alfa-metiletinil-2,5(10)-estradien-17beta-ol. Se purifica por cristalización a partir de éter.

5.

B. En el procedimiento anterior, substituyendo la 3-metoxi-2,5(10)-estradien-17-ona por el compuesto 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-17-ona, se obtiene 3-metoxi-13-etil-17alfa-metiletinil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol.

10.

C. De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 11,D, se trata con ácido sulfúrico acuoso al 2% una solución metanólica de 3-metoxi-17alfa-metiletinil-2,5(10)-estradien-17beta-ol y otra solución metanólica de 3-metoxi-13-etil-

15.

17alfa-metiletinil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol. Se aíslan y purifican los productos resultantes respectivos de la manera ya descrita, y se obtienen 17alfa-metiletinil-5(10)-estren-17beta-ol-3-ona y 13-etil-17alfa-metiletinil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona, respectivamente.

20.

D. De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 1,B, se dejan reposar en presencia de oxígeno durante 4 días, mientras se las ilumina con luz blanca, una solución cloroformica de 17alfa-metiletinil-5(10)-estren-17beta-ol-

25.

-3-ona y una solución cloroformica de 13-etil-17alfa-



- 73 -

295405

-metiletinil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona. Se aislan y se purifican los productos resultantes de la manera que ya se ha descrito, y se obtienen, respectivamente, la 10-hidroperoxi-17alfa-metiletinil-4-estren-17beta-ol-3-ona, y la

5. 10-hidroperoxi-13-etil-17alfa-metil-etinil-4-gonen-17beta-ol-3-ona.

E. De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 2,A, se trata con anhídrido acético en piridina cada uno de los

10. compuestos 10-hidroperoxilo preparados en el Ejemplo 22,D. Se aislan y purifican los productos resultantes de la manera ya descrita y se obtienen, respectivamente, el

10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-metiletinil-4-estren-17beta-ol-3-ona y el 10-acetato de 10-hidroperoxi-13-

15. -etil-17alfa-metiletinil-4-gonen-17beta-ol-3-ona.

E J E M P L O 23.

13-etil-17alfa-etinil-4-gonen-17beta-ol-3-ona y 13-etil-

20. -17alfa-metil-4-gonen-17beta-ol-3-ona

A. 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol.

25. Se añade a 160 cc de amoníaco líquido una solu-



295405

ción de 600 mg de 3-metoxi-13-etil-1,3,5(10)-gonatrien-17-ona en 18 cc de dioxano y 5 cc de etanol. Luego se agregan 900 mg de litio. Una vez disuelto el litio, se evapora de la solución reaccional el amoniaco y a continuación se añade agua. Se filtra el precipitado resultante que comprende 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol. Se purifica por cristalización a partir de acetona/hexano.

B. 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-17-ona

10.

A una solución de 2,2 g de 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol en 26 cc de ciclohexanona y 93 cc de tolueno se añade una solución de 3 g de isopropóxido de aluminio en 38 cc de tolueno seco. Se refluje durante

15. 2.1/2 horas y luego se añaden 20 cc de una solución saturada de tartrato sódico-potásico. Se diluye con agua la mezcla reaccional y luego se separa la fase orgánica y se evapora hasta un residuo que comprende 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-17-ona. Se purifica por cristalización a partir
20. de metanol acuoso.

C. 3-metoxi-13-etil-17alfa-etinil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol.

25.

Bajo atmósfera de nitrógeno se añaden 4,5 cc de



- 75 -

295405

- una suspensión al 18% de acetiluro sódico en xileno a una solución de 0,25 g de 3-metoxi-13-etil-2,5(10)-gonadien-17-ona en 10 cc de sulfóxido de dimétilo. Se agita la mezcla reaccional bajo nitrógeno y a temperatura ambiente durante 1 hora; luego se vierte la mezcla en agua enfriada con hielo y se extrae con cloruro de metileno. Se evapora los extractos metilénicos combinados hasta un residuo que comprende 3-metoxi-13-etil-17alfa-etinil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol. Se purifica por cristalización a partir de acetona/hexano.

D. 13-etil-17alfa-etinil-4-gonen-17beta-ol-3-ona.

- A una solución de 100 mg de 3-metoxi-13-etil-17alfa-etinil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol en 25 cc de metanol, se añade 300 cc de ácido sulfúrico acuoso al 2%. Se calienta la mezcla reaccional a 50°C durante 3 horas y luego se la enfria y se añade solución acuosa de bicarbonato potásico suficiente para neutralizar la mezcla. Se concentra en corriente de nitrógeno la mezcla neutralizada, hasta un volumen de 5 cc aproximadamente, y luego se añade agua y se filtra el precipitado resultante de 13-etil-17alfa-etinil-4-gonen-17beta-ol-3-ona. Se purifica por cristalización a partir de acetona/hexano.



295405

- E. Alternativamente, el compuesto de este Ejemplo puede prepararse a partir del producto del modo operatorio 23,C, como sigue: a una solución de 100 mg de 3-metoxi-13-etil-17alfa-etinil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol en 35 cc de metanol, se añaden 3 cc de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 2%. Se deja la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 35 minutos y luego se añade bicarbonato potásico acuoso suficiente para neutralizar la solución de ácido sulfúrico. Se concentra en corriente de nitrógeno
5. la mezcla neutralizada, hasta un volumen de 5 cc aproximadamente, y después se añade agua y se filtra el precipitado resultante de 13-etil-17alfa-etinil-5(10)-gonen-17beta-ol-3-ona. Se purifica por cristalización a partir de acetona/hexano. -El tratamiento con ácido sulfúrico/metanol, de la manera descrita en el Ejemplo 23,D, del derivado 13-etil-5(10)-goneno así preparado proporciona luego 13-etil-17alfa-etinil-4-gonen-17beta-ol-3-ona.
- 10.
- 15.

- F. Comparando las condiciones de reacción en el modo operatorio 23,D, con las del 23,E, se ve que, mientras el tratamiento con ácido fuerte conduce de los 3-alcoxi-13-alquil-2,5(10)-gonadienos a los respectivos 3-ceto-13-alquil-4-gonenos, en condiciones suaves se forman los correspondientes 3-ceto-13-alquil-5(10)-goenenos. Tales condiciones suaves, como se ha expuesto, pueden consistir en
- 20.
- 25.



- 77 -

295405

una concentración de ácido más baja y un tratamiento más cauteloso; sin embargo, como demostrará la preparación siguiente, las condiciones más suaves pueden consistir también en el uso de un ácido más débil. -Así, por ejemplo, puede

5. obtenerse 5(10)-estren-3,17-diona a partir del respectivo 3-metoxi-2,5(10)-dieno, como sigue: se mantiene a temperatura ambiente, durante 40 minutos, una solución de 200 mg de 3-metoxi-2,5(10)-estradien-17-ona en 16 cc de metanol y 3 cc de agua que contenga 250 mg de ácido oxálico. Se vierte
10. la mezcla reaccional en agua enfriada con hielo, se filtra el precipitado resultante, se le lava con agua y se le seca, con lo que se obtiene 5(10)-estren-3,17-diona. Se purifica por cristalización a partir de éter/hexano.

15. G. 13-etil-17alfa-metil-4-gonen-17beta-ol-3-ona.

De manera semejante, se hace reaccionar con ácido sulfúrico en metanol 3-metoxi-13-etil-17alfa-metil-2,5(10)-gonadien-17beta-ol, para obtener 13-etil-17alfa-metil-4-

20. -gonen-17beta-ol-3-ona.



295405

E J E M P L O 24.

17alfa-cloroetinil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona

5.

A. 17alfa-cloroetinil-5alfa-estran-17beta-ol-3-ona

Se añade tan rapidamente como es posible 1 g de 17alfa-cloroetinil-4-estren-17beta-ol-3-ona (obtenible de manera análoga a la del Ejemplo 23,A-D), disuelto en 50 cc de tetrahidrofurano, a una solución azul de 0,5 g de litio en 150 cc de amoniaco líquido. Se agita durante 5 minutos y luego se añade cuidadosamente cloruro amónico sólido hasta que se desvanece la coloración azul. Se deja evaporar el amoniaco y luego se añade agua al residuo resultante y se extrae dicloruro de metileno. Se evaporan los extractos combinados hasta un residuo que comprende 17-alfa-cloroetinil-5alfa-estran-17beta-ol-3-ona. Se purifica por cristalización a partir de acetona/hexano.

20.

B. 2-bromo-17alfa-cloroetinil-5alfa-estran-17beta-ol-3-ona

De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 3,A, se trata, con bromo y bromuro de hidrógeno al 30% en ácido acético, 17alfa-cloroetinil-5alfa-estran-17beta-

25.

237405



-ol-3-ona y se aísla el producto resultante, de la manera ya descrita, para obtener 2-bromo-17alfa-cloroetinil-5alfa-estren-17beta-ol-3-ona, que se usa sin ulterior purificación en el paso siguiente.

5.

C. 17alfa-cloroetinil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona

De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 3,B, se trata con bromuro de litio y carbonato de litio una solución de 2-bromo-17alfa-cloroetinil-5alfa-estren-17beta-ol-3-ona en dimetilformamida. Se aísla y purifica el producto resultante, de la manera ya descrita, y se obtiene 17alfa-cloroetinil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona.

15.

D. 17alfa-cloroetinil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona

De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 1,C, se trata con acetiluro sódico en sulfóxido de dimetilo 17alfa-cloroetinil-5alfa-estren-17beta-ol-3-ona. Se aísla y se purifica el producto resultante, de la manera ya descrita, y se obtiene 17alfa-cloroetinil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona.



23-105

E. Substituyendo en lo que antecede en análogo 17alfa-trifluorometiletinilo, pueden obtenerse los correspondientes productos trifluorometilo.

5. E J E M P L O 25.

10-hidroperoxi-17alfa-metil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona

A. 17alfa-metil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona.

10.

A una solución de 2 g de 17alfa-metil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona en 40 cc de dimetilformamida bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 25 cc de una suspensión al 18% aproximadamente de acetiluro sódico en xileno se

15.

agita la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 15 horas y luego se la vierte en agua enfriada con hielo. Se extrae con cloruro de metileno la mezcla resultante y luego se combinan los extractos orgánicos y se evapora hasta un residuo. Se cromatografía sobre 200 g de gel de sílice.

20.

Se combinan los eluatos de éter-en-hexano que por evaluación espectroscópica contienen el producto 3-ceto-1(10)-insaturado y se evapora hasta un residuo constituido en esencia por 17alfa-metil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona.



25 14 05

B. De manera semejante, el 17-acetato de 17alfa-metil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona, la 17alfa-etil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona y su 17-éster de acetato, la 5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona y la 17alfa-cloroetinil-5alfa-

5. -1-estren-17beta-ol-3-ona, después de reacción con acetiluro sódico en dimetilformamida de la manera que antes se ha descrito dan, respectivamente, el 17-acetato de 17alfa-metil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona, la 17alfa-etil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona, el 17-acetato de
10. 17alfa-etil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona, la 5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona y la 17alfa-cloroetinil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona.

C. Alternativamente, el compuesto del Ejemplo 25,A, puede

15. prepararse como sigue:

- 1) Se calienta en reflujo durante 24 horas una solución de 1,5 g de 5alfa-1(10)-estren-3beta-ol-17-ona y 21 cc de bromuro de metil-magnesio 4-n en 300 cc de benceno. Se
20. vierte en agua helada y ácido clorhídrico y se extrae con cloruro de metileno. Se evapora el extracto orgánico hasta un residuo que comprende en esencia 17alfa-metil-5alfa-1(10)-estren-3beta,17beta-diol y se purifica por cristalización a partir de hexano.



235445

2) A 200 mg de 17alfa-metil-5alfa-1(10)-estren-3beta,17beta-diol en 60 cc de acetona mantenidos a 5°C, bajo atmósfera de argón, se añaden 0,6 cc de solución de ácido crómico (26 g de CrO₃ y 23 cc de H₂SO₄ concentrado, diluidos con agua hasta 100 cc). Al cabo de 10 minutos se vierte la solución reaccional en agua y se extrae con cloruro de metileno. Se lava con agua la capa orgánica y se evapora en atmósfera de argon hasta un residuo que comprende 17alfa-metil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona. Se purifica por cristalización a partir de acetona/hexano.

3). Este compuesto puede prepararse también substituyendo el epímero 3alfa-ol en la parte 1), con lo que se obtiene 17alfa-metil-1(10)-estren-3alfa,17beta-diol, que puede oxidarse como se describe en 2).

D. 10-hidroperoxi-17alfa-metil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona.

De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 5, se ilumina con luz blanca una solución clorofórmica de 17alfa-metil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona en presencia de azoisobutiro-nitrilo. Se aísla y se purifica el producto resultante de la manera ya descrita y se obtie

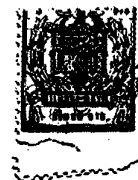


233405

ne 10-hidroperoxi-17alfa-metil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona.

- E. De manera semejante, sometiendo una solución en cloro-
5. formo de cada uno de los productos obtenidos según el Ejemplo 25,B, a la acción de oxígeno de manera semejante a la descrita en el Ejemplo 5, pueden obtenerse 17-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-metil-5-alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona, 10-hidroperoxi-17alfa-etil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona
 10. 17-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona, 10-hidroperoxi-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona y 10-hidroperoxi-17alfa-cloroetinil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona, respectivamente.
15. F. 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-metil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona.

- De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 2,A, se trata con anhídrido acético una solución en
20. piridina de 10-hidroperoxi-17alfa-metil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona. Se aísla y purifica el producto resultante de la manera ya descrita y se obtiene 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-metil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona.



231105

- G. De manera semejante, cada uno de los productos del Ejemplo 25,E, después de tratamiento con anhídrido acético en piridina de la manera descrita en el Ejemplo 2,A, da, respectivamente, 10,17-diacetato de 10-hidroperoxi-17alfa-
5. -metil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona, 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona, 10,17-diacetato de 10-hidroperoxi-17alfa-etil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona, 10,17-diacetato de 10-hidroperoxi-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona y 10-acetato de 10-hidroperoxi-
 10. -17alfa-cloroetimil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona.

E J E M P L O 26.

17alfa-metil-5(10),9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona

15. A. 3-pirrolidino-17alfa-metil-3,5(10),9(11)-estratrien-
-17beta-ol

Se calienta a temperatura de reflujo, durante

20. 4 minutos, una mezcla de 10 cc de metanol, 1 g de 17alfa-metil-4,9-estradien-17beta-ol-3-ona y 1 cc de pirrolidina. Se deja la mezcla reaccional durante una noche a temperatura ambiente y luego se la enfria, se filtra y se lava con metanol acuoso frio el precipitado resultante de 3-pirrolidino-
25. -17alfa-metil-3,5(10),9(11)-estratrien-17beta-ol, que se

285465

usa sin ulterior purificación en el paso 26,C, que sigue.

- B. De manera semejante, tanto la 17alfa-vinil-4,9-
-estradien-17beta-ol-3-ona como la 17alfa-cloroetinil-4,9-
5. -estradien-17beta-ol-3-ona dan, cuando se las hace reaccio-
nar con pirrolidina en metanol, el 3-pirrolidino-17alfa-
-vinil-3,5(10),9(11)-estratrien-17beta-ol y el 3-pirrolidino-
-17alfa-cloroetinil-3,5(10),9(11)-estratrien-17beta-ol,
respectivamente.
- 10.
- C. 17alfa-metil-5(10),9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona

- Agitando vigorosamente, se añade 1 g de 3-pirroli-
dino-17alfa-metil-3,5(10),9(11)-estratrien-17beta-ol a
15. 1 cc de ácido acético. Tan pronto como se ha efectuado la
disolución, se añaden 10 ccde agua destilada y se deja la
mezcla en reposo durante 15 minutos a temperatura ambiente.
Se filtra el precipitado resultante, que comprende 17alfa-
-metil-5(10),9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona, y se purifica
20. por cristalización a partir de acetona.

- D. De manera semejante, tanto el 3-pirrolidino-17alfa-
-vinil-3,5(10),9(11)-estratrien-17beta-ol como el 3-pirroli-
dino-17alfa-cloroetinil-3,5(10),9(11)-estratrien-17beta-ol
25. pueden hidrolizarse con ácido acético, de la manera antes



295405

descrita, para obtener, respectivamente, 17alfa-vinil-5(10),9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona y 17alfa-cloroetinil-5(10),9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona.

5. E J E M P L O 27.

9alfa-halogeno-10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-onas y sus 10-esteres de acetato

10. A. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1,B, pero empleando como material de partida 17alfa-metil5(10),9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona se obtiene 10-hidroperoxi-17alfa-metil-4,9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona; luego se esterifica el grupo 10-hidroperoxilo por medio de anhídrido acético en piridina, en la forma del Ejemplo 2,A, para obtener 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-metil-4,9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona.
15. B. De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 8,B, se trata con N-bromoacetamida y ácido perclórico 10-acetato de 10-hidroperoxi-17alfa-metil-4,9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona. Se aísla y se purifica el producto resultante de la manera ya descrita, y se obtiene 10-acetato de 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-11beta,17beta-
- 20.
- 25.



235405

-diol-3-ona.

- C. De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 9,A, se trata con acetato potásico en acetona 10-acetato de 9alfa-
5 -bromo-10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-11beta,17beta-
-diol-3-ona, y el producto resultante se aísla y purifica de la manera ya descrita, para obtener 10-acetato de 9beta,11beta-
-óxido-10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-17beta-ol-3-ona.
10. D. El tratamiento del intermediario 9beta,11beta-óxido antes mencionado con fluoruro de hidrógeno en cloroformo/tetrahidrofurano o cloruro de hidrógeno en cloroformo, de la manera descrita en el Ejemplo 9,B, o C,da, respectivamente, 10-acetato de 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-11beta,
15. 17beta-diol-3-ona o 10-acetato de 9alfa-cloro-10hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona.
- E. Se hidroliza con una solución de bicarbonato potásico en metanol, acuoso, de manera semejante a la descrita en el
20. Ejemplo 14,C, cada uno de los derivados 9alfa-halogeno-acetoxiperóxido preparados en los Ejemplos 27,B a D, y se obtienen, respectivamente, la 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, la 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-11beta,17beta-
25. -diol-3-ona y la 9alfa-cloro-10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-



295405

-estren-11beta,17beta-diol-3-ona.

- F. Del mismo modo, utilizando la serie de reacciones reseñadas en las secciones anteriores de este Ejemplo, la
5. 17alfa-vinil-5(10),9(11)-estradien-17beta-ol-3-ona y la 17alfa-cloroetinil-5(10),9(11)-estradien-18beta-ol-3-ona pueden convertirse en: 10-acetato de 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-vinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, 10-acetato de 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-vinil-4-
 10. -estren-11beta,17beta-diol-3-ona, 10-acetato de 9alfa-cloro-10-hidroperoxi-17alfa-vinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, 10-acetato de 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-cloroetinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, 10-acetato de 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-cloroetinil-4-estren-
 15. -11beta,17beta-diol-3-ona y 10-acetato de 9alfa-cloro-10-hidroperoxi-17alfa-cloroetinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, respectivamente. -La hidrólisis de la función 10-acetato en cada uno de los productos anteriores puede efectuarse utilizando el procedimiento del Ejemplo 14, C.
 - 20.

E J E M P L O 28.

9alfa-halogeno-10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-ol-3,11-diona y sus 10-ésteres de acetato

25. A. Se trata 10-acetato de 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona con reactivo de



295405

tivo de ácido crómico/ácido sulfúrico de manera semejante a la descrita en el Ejemplo 10. Se aísla y purifica el producto resultante de la manera ya descrita y se obtienen

5. 10-acetato de 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-17beta-ol-3,11-diona.

- B. Del mismo modo, tanto el 10-acetato de 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona como el 10-acetato de 9alfa-cloro, 10-hidroperoxi-
10. -17alfa-metil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, el 10-acetato de 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-vinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, el 10-acetato de 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-vinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, el 10-acetato de 9alfa-cloro-10-hidroperoxi-
15. -17alfa-vinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, el 10-acetato de 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-cloroetinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, el 10-acetato de 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-cloroetinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona y el 10-acetato de 9alfa-cloro-
20. -10-hidroperoxi-19alfa-cloroetinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona pueden tratarse con reactivo de ácido crómico/ácido sulfúrico, de la manera antes descrita, para dar, respectivamente, 10-acetato de 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-17beta-ol-3,11-diona, 10-acetato de 9alfa-
25. -cloro-10-hidroperoxi-17alfa-metil-4-estren-17beta-ol-3,11-



- diona, el 10-acetato de 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-
-vinil-4-estren-17beta-ol-3,11-diona, el 10-acetato de
9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-vinil-4-estren-17beta-
-ol-3,11-diona, el 10-acetato de 9alfa-cloro-10-hidroperoxi-
5. -17alfa-vinil-4-estren-17beta-ol-3,11-diona, el 10-acetato
de 9alfa-bromo-10-hidroperoxi-17alfa-cloroetinil-4-estren-
-17beta-ol-3,11-diona, el 10-acetato de 9alfa-fluoro-10-
-hidroperoxi-17alfa-cloroetinil-4-estren-17beta-ol-3,11-
-diona y el 10-acetato de 9alfa-cloro-10-hidroperoxi-
10. -17alfa-cloroetinil-4-estren-17beta-ol-3,11-diona.

La hidrólisis de la función 10-acetato en cada uno de los productos anteriores puede efectuarse utilizando el procedimiento del Ejemplo 14,C.

15. EJEMPLO 29.

10-hidroperoxi-13-etil-17alfa-etinil-1,4-gonadien-17beta-
-ol-3-ona y su 10-acetato

20.

A. De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 16,A(1), se trata 10-acetato de 10-hidroperoxi-13-etil-17alfa-etinil-4-gonen-17beta-ol-3-ona con dicloro-diciano-benzoquinona -en dioxano. El producto resultante se aísla y purifica de la

25. manera ya descrita, para obtener 10-acetato de 10-hidroperoxi-



295405

-13-etil-17alfa-etinil-1,4-gonadien-17beta-ol-3-ona.

- B. De manera semejante, se trata con dicloro-diciano-
-benzoquinona en dioxano tanto el 10-acetato de 10-hidroperoxi-
5. -4-estren-3,17-diona como el 10-acetato de 10-hidroperoxi-13-
-etil-4-gonen-3,17-diona, el 10-acetato de 10-hidroperoxi-
-17alfa-metil-4-estren-17beta-ol-3-ona, el 10-acetato de
10-hidroperoxi-13-etil-17alfa-metil-4-gonen-17beta-ol-3-ona
y el 10-acetato de 9alfa-fluoro-10-hidroperoxi-17alfa-
10. -etinil-4-estren-11beta,17beta-diol-3-ona, para obtener,
respectivamente, el 10-acetato de 10-hidroperoxi-1,4-
-estradien-3,17-diona, el 10-acetato de 10-hidroperoxi-13-
-etil-1,4-gonadien-3,17-diona, el 10-acetato de 10-hidropero-
xi-17alfa-metil-1,4-estradien-17beta-ol-3-ona, el 10-acetato
15. de 10-hidroperoxi-13-etil-17alfa-metil-1,4-gonadien-
-17beta-ol-3-ona y el 10-acetato de 9alfa-fluoro-10-
-hidroperoxi-17alfa-etinil-1,4-estradien-11beta,17beta-
-diol-3-ona.
20. C. La hidrólisis de la función 10-acetato en cada uno
de los productos anteriores puede efectuarse utilizando el
procedimiento del Ejemplo 14.C.



283405

E J E M P L O 30.

17alfa-etil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona

5.

A. 17alfa-etil-5alfa-1(10)-estren-3beta,17beta-diol.

10. A una solución de 3,5 g de 5alfa-1(10)-estren-3beta-ol-17-ona en 225 cc de benceno se añade un exceso de veinticinco veces de etil-litio en hexano. Después de 23 horas a temperatura ambiente, se añade agua enfriada con hielo y se separa la capa orgánica. Se evapora esta capa hasta un residuo constituido en esencia por el diol de este Ejemplo. Se purifica por cromatografía sobre silicato magnésico activado.

15.

B. 17alfa-etil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona

20. A 200 mg de 17alfa-etil-5alfa-1(10)-estren-3beta,17beta-diol en 60 cc de acetona, mantenidos a 5°C aproximadamente y bajo atmósfera de argon, se añaden 0,6 cc de solución de ácido crómico (26 g de CrO₃ y 23 cc de H₂SO₄ concentrado, diluidos con agua hasta 100 cc). Al cabo de 15 minutos, se vierte en agua la solución reaccional y se extrae el precipitado resultante con cloruro de metileno.

25. Se evapora la fase orgánica bajo atmósfera inerte (argon) y



233405

se obtienen un residuo constituido en esencia por 17alfa-etil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona, que se purifica por cristalización a partir de acetona/hexano.

5. C. Del mismo modo, utilizando el epímero 3alfa-en la parte A de este Ejemplo, puede obtenerse el 17alfa-etil-5alfa-1(10)-estren-3alfa,17beta-diol, el cual puede oxidarse como se describe en la parte B para formar el compuesto de este Ejemplo.

10.

E J E M P L O 31.

17alfa-vinil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona.

15. A. A una solución de 0,298 g (1 mol) de 17alfa-etinil-5alfa-1(2)-estren-17beta-ol-3-ona (obtenibles según el Ejemplo 3,B) en 40 cc de piridina anhidra, se añaden 0,175 g de carbonato cálcico paladiado al 5%. Se hidrogena a presión atmosférica y temperatura ambiente hasta la absorción de 1 mol de hidrógeno. Se aparta el catalizador por filtración y se vierte el filtrado en hielo y ácido clorhídrico. Se extrae con cloruro de metileno. Se evapora hasta un residuo y se cristaliza a partir de acetona/hexano, con lo que se obtiene el compuesto vinilo, 17alfa-vinil-5alfa-1(2)-estren-17beta-ol-3-ona.
- 20.
- 25.

29. + 35



- B. Se desconjuga por medio de acetiluro sódico en sulfóxido de dimetilo de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 4 C 1), y se obtiene 17alfa-vinil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona. Se purifica por cristalización a
5. partir de acetona/hexano.

E J E M P L O 32.

10. 17-acetato de 17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona.

- A. 17-acetato de 17alfa-etinil-5alfa-1(2)-estren-17beta-ol-3-ona.

15. Se añaden 2 cc de piridina y 1 cc de anhídrido acético a 1 g de 17alfa-etinil-5alfa-1-estren-17beta-ol-3-ona. Se calienta en reflujo durante 20 horas. Se añade la solución reaccional a agua y se extrae con cloruro de metileno la mezcla resultante. Se separa la capa orgánica, se
20. lava con agua y luego se evapora hasta un residuo. Se cristaliza a partir de acetona/hexano y se obtiene el éster de acetato.



295405

B. 17-acetato de 17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona.

- Se disuelven en 10 cc de dimetilformamida 0,5
5. g de 17-acetato de 17alfa-etinil-5alfa-1(2)-estren-17beta-ol-3-ona. Se cubre la soluci'on con argón y se añaden 4,7 cc de acetiluro sódico en xileno (20% peso/volumen). Se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y luego se vierte la mezcla en 200 g de hielo y agua. Se extrae con
10. cloruro de metileno la mezcla resultante. El extracto de cloruro de metileno se lava con agua y luego se evapora en vacío bajo nitrógeno. Se cristaliza el residuo a partir de acetona/hexano bajo capa de argon y se obtiene 17-acetato de 17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-17beta-ol-3-ona.

15.

- C. Substituyendo en la parte A de este Ejemplo, el anhídrido acético por otros agentes esterificantes, tales como el anhídrido propiónico o el cloruro de benzofilo (o los cloruros ácidos de los respectivos ácidos carboxílicos a
20. temperatura ambiente), puedan prepararse otros ésteres correspondientes.

D. Este procedimiento de esterificación es igualmente aplicable a la preparación de 17beta-ésteres de los com-



335405

puestos 17beta-hidroxi de 17alfa-alquilo inferior, alquenoilo y halo-alquinilo inferior que aqui se describen.

EJEMPLO 33.

5.

3-acetato de 17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-3beta,

17beta-diol.

Se añaden 0,5 g de 17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-3beta,17beta-diol a una solución de 5 cc de piridina y 1 cc de anhídrido acético. Se agita a temperatura ambiente durante 12 a 24 horas y luego se añade agua, Se recoge el precipitado y se le seca a 60° C. Se cristaliza a partir de acetona/hexano. el 3beta-éter de acetato de este Ejemplo.

15.

Substituyendo en lo que precede el epímero 3alfa-ol, puede obtenerse el 3alfa-acetato correspondiente.

EJEMPLO 34.

20.

Diacetato de 17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-3beta,17beta-diol.

Se efectúa la reacción del Ejemplo 33 a 95° C, utilizando doble cantidad de anhídrido acético. Se enfría, se vierte en agua y se extrae con cloruro de metileno. La

25.



265405

solución de cloruro de metileno se lava a su vez,
con agua, con ácido clorhídrico diluido y luego con agua.
Se evapora hasta obtener un residuo constituido por el dia-
cetato de este Ejemplo y se cristaliza a partir de metanol
5. acuoso.

Utilizando en lo que precede el epímero 3alfa,
puede obtenerse el correspondiente diacetato 3alfa-17beta.

E J E M P L O 35.

10.

3-butirato de 17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-
-3beta,17beta-diol.

A. Se añade una solución de 0,21g de cloruro de
15. butirilo en 2 cc de piridina a una solución de 0,5 g de
17alfa-etinil-5alfa-1(10)-estren-3beta,17beta-diol en 3 cc
de piridina. Se mantiene la temperatura de la reacción en-
tre 0° y 5°C. Se deja que la solución se caliente hasta
la temperatura ambiente y al cabo de dos horas se la vierte
20. en hielo y ácido clorhídrico. Se aísla y se purifica en la
forma del Ejemplo 34 y se obtiene el 3-éster de butirato
de este Ejemplo.

B. De manera semejante, el epímero 3alfa da el
25. butirato 3alfa.

295405



C. Utilizando un exceso de cloruro de butirilo puede obtenerse con la reacción anterior el 3,17-dibutirato.

5.

EJEMPLO 36.

13-etil-17alfa-etinil-5alfa-1(10)-gonen-17beta-ol-3-ona.

10.

A. 13-etil-17alfa-etinil-5alfa-gonan-17beta-ol-3-ona.

Se añade tan rápidamente como es posible 1 g de 13-etil-17alfa-etinil-4-gonen-17beta-ol-3-ona, disuelto en 50 cc de tetrahidrofurano, a una solución azul de 0,5 g de litio en 150 cc de amoníaco líquido. Se agita durante 5 minutos y luego se añade con precaución cloruro de amonio sólido hasta que se desvanece la coloración azul. Se deja evaporar el amoníaco, se añade luego agua al residuo resultante y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos combinados se evaporan hasta un residuo que comprende 13-etil-17alfa-etinil-5alfa-gonan-17beta-ol-3-ona.

15.

20.

B. 2-bromo-13-etil-17alfa-etinil-5alfa-gonan-17beta-ol-3-ona.

25.

De manera semejante a la descrita en el Ejemplo



295405

3 A, se trata 13-etil-17alfa-etinil-5alfa-gonan-17beta-ol-3-ona con bromo y bromuro de hidrógeno al 30% en ácido acético. El producto resultante se aísla de la manera ya descrita, para obtener 2-bromo-13-etil-17alfa-etinil-5alfa-gonan-17beta-ol-3-ona, la cual se usa sin más purificación en el paso siguiente.

C. 13-etil-17alfa-etinil-5alfa-1-gonen-17beta-ol-3-ona

10. De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 3 B, se trata con bromuro de litio y carbonato de litio una solución de 2-bromo-13-etil-17alfa-etinil-5alfa-gonan-17beta-ol-3-ona en dimetilformamida. El producto resultante se aísla y purifica de manera semejante a la ya descrita, y se obtiene la 13-etil-17alfa-etinil-5alfa-1-gonen-17beta-ol-3-ona.

D. 13-etil-17alfa-etinil-5alfa-1(10)-gonen-17beta-ol-3-ona.

20. De manera semejante a la descrita en el Ejemplo 3 C, se trata con acetiluro sódico en xileno, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 13-etil-17alfa-etinil-5alfa-1-gonen-17beta-ol-3-ona en sulfóxido de dimetilo. El producto resultante se aísla y se purifica de manera semejante a la ya descrita, y se obtiene la 13-etil-17alfa-



295405

etinil-5alfa-1(10)-gonen-17beta-ol-3-ona.

E J E M P L O 37.

5. 13-etil-17alfa-etinil-5alfa-1(10)-gonen-3,17-beta-
diol.

Se enfría a 3°C, agitando al mismo tiempo, una solución de 1 g de 13-etil-17alfa-etinil-5alfa-1(10)-gonen-17beta-ol-3-ona en 90 cc de metanol. Se le añade una solución de 0,5 g de borohidruro sódico en 25 cc de metanol mientras se mantiene por debajo de 10°C la temperatura de la reacción. Se agita a 5°C durante 1 hora aproximadamente. Se añaden 40 cc de acetona acuosa al 40% y se apartan por medio de destilación los disolventes orgánicos. Se extrae con cloruro de metileno y se evaporan hasta un residuo los extractos combinados. Se separan por cromatografía sobre gel de sílice, de la manera descrita en el Ejemplo 4 B 1), los epímeros de C-3 y se obtienen, respectivamente, el 13-etil-17alfa-etinil-5alfa-1(10)-gonen-3beta-17beta-diol y el 13-etil-17alfa-etinil-5alfa-1(10)-gonen-3alfa,17alfa-diol.

Los ejemplos 38 a 40 que siguen tienden a ilustrar, a título de ejemplo, preparaciones terapéuticas a tenor de este invento. Se entiende que el ingrediente activo



295405

- indicado en cada uno de estos Ejemplos, la 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-18-nor-testosterona, no es más que un representante de los compuestos activos que se han definido aquí- precedentemente y puede reemplazarse por cualquiera de los
5. compuestos equivalentes de este invento. Igualmente, las formas de dosificación pueden ser modificadas, como resulta evidente para un entendido en la materia.

E J E M P L O 38.

10.

Comprimidos.

- Puede prepararse un millar de comprimidos, cada uno de los cuales contiene 2,5 mg (A) o 50 mg (B) de ingrediente activo, a base de los ingredientes que a continuación se reseñan, con las cantidades indicadas:
- 15.

	A	B
10-hidroperoxi-17alfa-etinil-19-nor-testosterona	2.5 g	5.0 g.
lactosa	70.0 g	140.0 g
20. almidón de maiz	21.5 g	43.0 g
almidón (en pasta)	5.0 g	10.0 g
estearato de magnesio	<u>1.0 g</u>	<u>2.0 g</u>
Peso total	100.0 g.	200.0 g.

25. Para formar los comprimidos, se tritura el ingrediente activo con la lactosa y el almidón de maíz; se



295405

granula la mezcla con la pasta de almidón, añadiendo más agua si es necesario, a fin de obtener una granulación húmeda; se seca la granulación a 55°C durante 16 horas; se pasa la granulación secada por un tamiz de 16 mallas; se incorpora el estearato de magnesio; y se comprime formando pastillas de 100 mg(A) y pastillas de 200 mg (B), respectivamente.

EJEMPLO 39.

10.

Cápsulas.

Puede prepararse un millar de cápsulas, cada una de las cuales contiene 5,0 mg de ingrediente activo, a base de los ingredientes que a continuación se reseñan, con las cantidades indicadas:

10-hidroperoxi-17alfa-etinil-19-nor-testosterona	5.0 g.
lactosa	494.0 g.
estearato de magnesio	1.0 g.
	<hr/>
Peso total	500.0 g.

Para formar las cápsulas, se combinan todos los ingredientes y se envasan 0,5 g para cada una en cápsulas de gelatina dura de dos piezas.



295405

EJEMPLO 40.

Suspensión oral.

5.

Puede prepararse un litro de una suspensión oral que contiene 5,0 mg de ingrediente activo por cada 5 cc, a base de los ingredientes que a continuación se reseñan, con las cantidades indicadas:

10.

10-hidroperoxi-17alfa-etinil-19-nor-testosterona, en polvo fino	1.0 g.
"Veegum"	10.0 g.
solución de sorbitol al 70%	200.0 g.
aromatizantes	10.0 g.
15. sacarosa	500.0 g.
benzoato sódico	10.0.g.
agua purificada C.s. hasta	1000.0 ml.

15.

20. Para preparar la suspensión, se disuelven el benzoato sódico y la sacarosa en 300 cc aproximadamente de agua caliente; se hace por separado un a lechada del Weegum con la solución de sorbitol; se añade a la lechada la solución acuosa y se agita al mismo tiempo que se enfría hasta temperatura ambiente; se delié el ingrediente activo

25. con una parte del vehículo y se pasa por un molino; se añade



- 104 -

295405.

la lechada molida al resto de la preparación, mientras se agita; se añaden los aromatizantes y se los disuelve; y luego se ajusta el volumen final, con agua, y se agita hasta homogeneidad.

= . =

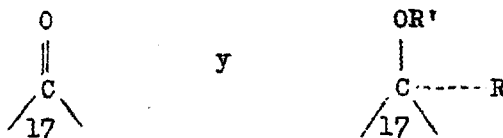


N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes estadounidenses Nº 252.068 del 17 de enero de 1.963, Nº 296.924 del 23 de Julio de 1963, 5. Nº 322.050 del 7 de noviembre de 1.963 y Nº 322.021 del 7 de noviembre de 1.963, existiendo en todas ellas unidad de invención.

1. Procedimiento para la preparación de derivados de 13-alquil-gonano que tienen ligado a la posición 3 un grupo ceto, que contienen por lo menos un enlace doble situado en alfa(beta) respecto a dicho grupo ceto, que tienen un grupo hidropoxilo, libre o esterificado, unido a la posición 10 y que poseen en C-17 una de las configuraciones

15.



donde

20.

R es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquínilo inferior o halogen-alquilo inferior y



295405

R' es H o un grupo acilo,

caracterizado por el hecho de que se somete a la acción de una fuente de oxígeno un derivado 3-ceto-13-alquil-gonano que contiene un enlace doble entre C-10, por una parte, y uno de los átomos de carbono que están ubicados en beta respecto al grupo 3-ceto, por otra parte, y que posee la configuración en C-17 definida antes; y por el hecho de que el producto así obtenido se somete, si se desea, a una o más de las reacciones siguientes:

10.

- a) esterificación de un grupo hidroxilo, particularmente del grupo 10-hidroperoxilo;
- b) introducción de un enlace doble adicional, mediante deshidrogenación;

15.

- c) oxidación de un grupo hidroxilo a ceto;
- d) deshidratación de una agrupación 9-H-11-OH a $\Delta^{9(11)}$;

20.

- e) dihalogenación a 9alfa,11beta-dihalógeno, o hidroxihalogenación a 9alfa-halógeno-11beta-hidroxi, de dicho enlace doble $\Delta^{9(11)}$.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la fuente de oxígeno es oxígeno propiamente dicho, un gas que contenga oxígeno, como el aire, o un peróxido.



295405

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por el hecho de que la reacción con la fuente de oxígeno se efectúa en una solución de un disolvente inerte, en presencia de luz.

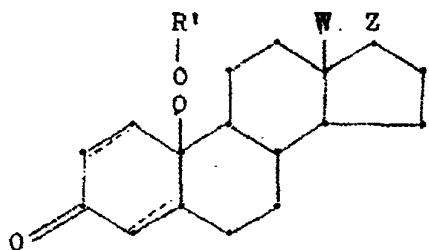
5. 4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que la reacción con la fuente de oxígeno se efectúa en presencia de un promotor, tal como un portador de oxígeno, y/o de un iniciador de radicales libres.

10. 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que el portador de oxígeno es la hematóporfirina.

15. 6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 o la 5, caracterizado por el hecho de que el iniciador de radicales libres es el azoisobutironitrilo.

7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de compuestos de la fórmula general

20.



25.

donde existe uno, por lo menos, de los enlaces dobles facultativos indicados por las líneas de

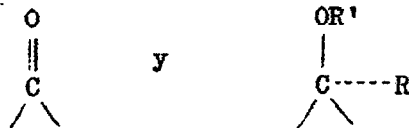


295405

puntos y donde W es un grupo alquilo inferior,

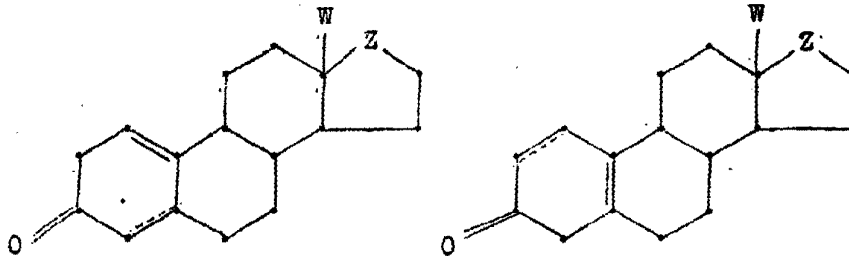
Z es cualquiera de las agrupaciones

5.



- siendo R y R' como se definen en la reivindicación 1, que
10. se caracteriza por usarse como compuesto de partida un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas generales siguientes:

15.



20.

donde la línea de puntos indica un enlace doble facultativo y W y Z tienen la definición expuesta antes.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación
25. 7, para la fabricación de 10-hidroperoxi-17alfa-etinil-4-estren-17beta-ol-3-ona, caracterizado porque comprende



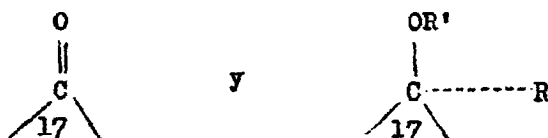
= 109 =

295405

hacer burbujear oxígeno por una solución de 17alfa-etinil-5(10)-estren-17beta-cl-3-ona en un disolvente no reactivo, en presencia de luz, y aislar el producto así formado.

9. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de derivados de 13-alkuil-5alfa-1(10)-goneno que tienen ligado a la posición 3 un grupo ceto, hidroxilo o aciloxilo, y a la posición 17, un grupo ceto; o bien a la posición 17alfa un grupo alquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo inferior o halogen-alquilo inferior, y a la posición 17beta, un grupo hidroxilo o aciloxilo; caracterizado por el hecho de que un derivado de 3-ceto-13-alkuil-5alfa-1(2)-goneno que posee en C-17 una de las configuraciones

15.



20. donde R y R' tienen la definición dada en la reivindicación 1, se somete a desconjugación del sistema 3-ceto- $\Delta^{1(2)}$, para obtener un compuesto 3-ceto- $\Delta^{1(10)}$; cualquier agrupación 17-(H,beta-OH) contenida en el producto así obtenido, se oxida a 17-ceto; cualquier grupo 17-ceto contenido en el
25. producto a causa de esta oxidación, o a causa de haberse elegido un compuesto 17-ceto como compuesto de partida, se



= 110 =

295405

- alquila o alquinila, si se desea, a 17alfa-alkuil-17beta-hidroxi o 17alfa-alkuinil-17beta-hidroxi, respectivamente, bajo proteccion, si es preciso, de cualquier grupo ceto reactivo adicional; y el producto asi obtenido se somete
5. si se desea, a una de las reacciones siguientes, o a ambas:
- a) reduccion de un grupo ceto a hidroxilo;
 - b) esterificacion u oxidacion de un grupo hidroxilo primario o secundario a aciloxilo o ceto,
10. respectivamente.
10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicacion 9, caracterizado por efectuarse la desconjugacion mediante contacto del respectivo compuesto de partida con un acetiluro de metal alcalino en un disolvente que no ceda un proton, tal como la dimetilformamida o el sulfóxido de dimetilo.
- 15.
11. Procedimiento para la preparacion de derivados de 13-alkuil-gonano.
20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 110 paginas foliadas y escritas a maquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 16 de enero de 1.964.

SCHERICO LTD.

p. a.

JAIME ISERN

p. p.