

303113



1964

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

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CETONAS ESTEROIDES Y SUS
DERIVADOS", a favor del Dr. HERCHEL SMITH, de nacionalidad
británica, domiciliado en 500 Chestnut Lane, Wayne, Delaware
County, Pennsylvania, U.S.A.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

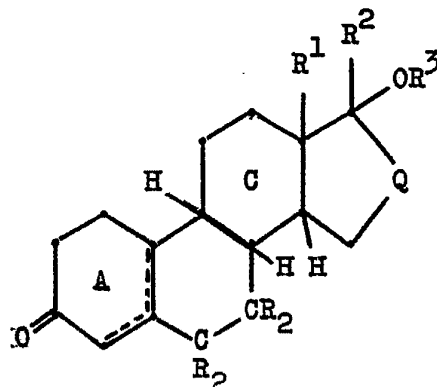
Este invento se refiere a procedimientos para
preparar cetonas esteroides que tienen grupos 17-halogenoal-
quinílicos y algunos de sus derivados.

Un procedimiento del invento consiste en preparar
5. una cetona esteroide de la estructura (I)



5.

(I)



10.

caracterizada en que cada grupo R es hidrógeno o un grupo alquílico, R^1 es un grupo alquílico saturado con 2 átomos de carbono por lo menos, R^2 es un grupo halogenoalqu-1-ínflico trans respecto a R^1 , R^3 es hidrógeno o un grupo alquílico o acílico, Q es un grupo metilénico o etilénico, los

15.

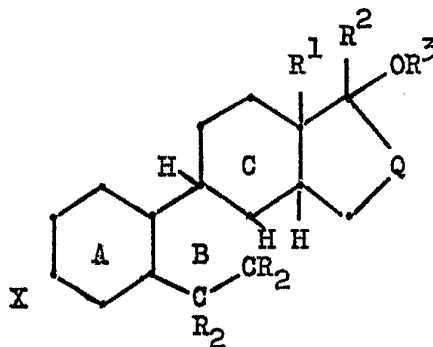
substituyentes en los átomos de carbono terciarios del anillo C se hallan en la configuración trans-anti-trans y en anillo A contiene una ligadura etilénica que termina en la posición 5,

20.

en el que se hidroliza un derivado cetónico esteroide de la estructura (II)

25.

(II)



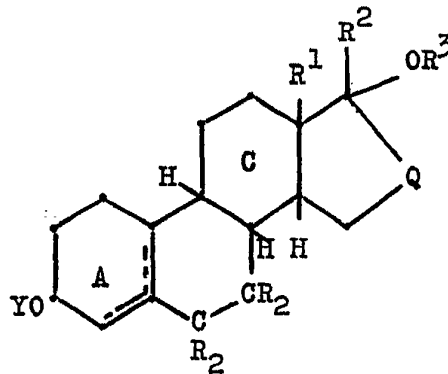


- donde R, R¹, R², R³, Q y la configuración del anillo C son tal como se ha indicado antes, el grupo X contiene un radical orgánico ligado al anillo A por oxígeno, azufre o nitrógeno; existe insaturación en el anillo A o en el anillo B y el grupo X y la insaturación forman una ordenación de átomos tal que la hidrólisis ácida puede convertirla en una 3-cetona 4,5-etilénica. Los productos del procedimiento aquí expuestos son 3-cetonas que tienen una ligadura etilénica en la posición 4,5 (cetonas $\alpha\beta$ -insaturadas) o en la posición 5,10 (cetonas $\beta\gamma$ -insaturadas).

El invento incluye también un procedimiento para preparar un derivado cetónico esteroide caracterizado por tener la estructura (III)

15.

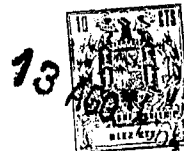
(III)



20.

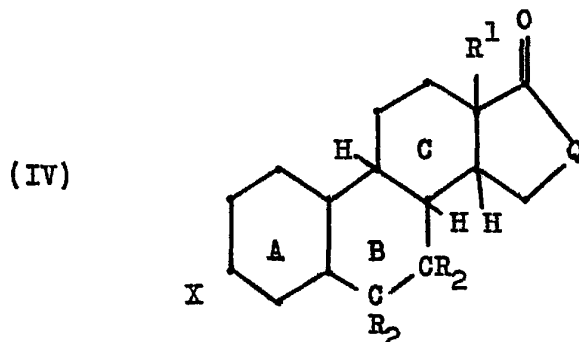
- donde R, R¹, R², R³, Q, la configuración del anillo C y la ligadura etilénica en el anillo A son tal como se ha indicado antes e Y es hidrógeno o un grupo acílico,
25. en el que una cetona esteroide de estructura (I) se reduce en el grupo carbonílico, y, si es preciso, luego se acila.

El invento incluye también un procedimiento para



preparar un derivado cetónico esteroide caracterizado por tener la estructura (II) anterior, donde R^3 es hidrógeno, en el que un esteroide de estructura (IV)

5.



10.

15. donde R, R^1 , Q, la configuración del anillo C, X y la insaturación en el anillo A o el anillo B son tal como se ha definido antes con relación a la estructura (II), se alquila en la posición 17 con introducción de un grupo halogen-alqu-1-ínflico R^2 .

20. La expresión "grupo alquílico", tal como se usa ampliamente en esta descripción, incluye los grupos alquílicos tanto sustituidos como insustituidos. Así, un grupo alquílico puede ser un grupo de cadena recta o ramificada, con o sin sustituyente; incluye un grupo alquílico sustituido que tenga el carácter alifático de un grupo alquílico. Cuando un grupo R es un grupo alquílico, preferentemente tiene menos de 6 átomos de carbono; por ejemplo, puede ser un grupo metílico o etílico.

25.

R^1 es preferentemente un grupo alquílico insustituido y, también preferentemente, contiene a lo sumo 6 átomos de carbono. R^1 puede, por ejemplo, ser un grupo etílico,



310113

n-propílico o n-butílico. R^2 es un grupo halogenoalquínico que tiene su ligadura acetilénica en el átomo de carbono más próximo al anillo esteroideo D; preferentemente contiene menos de 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos halogenoalquínicos son los grupos cloroetilínicos ($ClC\equiv C-$), bromoetilínicos, fluroetilínicos y trifluorometiletínicos. R^3 puede ser hidrógeno, un grupo alquínico (por ejemplo un grupo 1-tetrahidropiránico) o un grupo acílico (por ejemplo un grupo acetílico o n-hpetanoílico); de preferencia R^3 tiene menos de 20 átomos de carbono.

Particularmente valiosos son los compuestos en los que cada grupo R es hidrógeno, o únicamente un grupo R de la molécula es un grupo alquínico, y este es un grupo metílico; los compuestos en que R^1 es un grupo etílico; los compuestos en que R^2 es un grupo cloroetilínico; los compuestos en los que R^3 es hidrógeno; y los compuestos en los que Y es un grupo acetílico.

En los compuestos de estructura (II), el grupo X, que se halla en la posición 3 de la molécula esteroidea, contiene un radical orgánico unido al anillo A por oxígeno, azufre o nitrógeno. El radical orgánico puede estar ligado al átomo de carbono en la posición 3 por dos de esos heteroátomos. Preferentemente, el radical orgánico de X es un radical totalmente hidrocarburo. X puede pues ser un grupo alcoxi (por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, metoximetoxi o dihidroxipropiloxi), un grupo alquiltio (por ejemplo, un grupo etiltio o benciltio), un grupo dialquilamínico (por ejemplo, un grupo N-pirrolidílico), un grupo alquendioxi (por ejemplo, un grupo etilendioxi) o un grupo alquilentioxi o alquilentiooxi.

33113



- La insaturación presente en el anillo A o el anillo B que está asociada con el grupo X de modo que se forme una disposición de átomos tal que la hidrólisis ácida puede convertir el compuesto que contiene la disposición de una 3-cetona
5. 4,5-etilénica, puede consistir en una sola ligadura etilénica que termina en la posición 5 (de modo que puede hallarse en la posición 4,5 , la posición 5,6 o la posición 5,10). La insaturación puede adoptar también la forma de dos ligaduras etilénicas, una de las cuales termina en la posición 3 (de modo que puede hallarse en la posición 2,3 o la 3,4) mientras
10. la otra termina en la posición 5; estas ligaduras etilénicas pueden estar conjugadas o sin conjugar. Los compuestos con una ligadura etilénica son compuestos en los que dos heteroátomos está unidos al carbono de la posición 3 y se ejemplifican mediante los 3-cetales, los 3-mercaptoles y los 3-hemitiocetales, todos los cuales representan derivados de una 3-cetona.
15. Los compuestos con dos ligaduras etilénicas son los que tienen unicamente un heteroátomo ligado al átomo de carbono de la posición 3, y estos se ejemplifican mediante los éteres enólicos, los tioéteres enólicos y los compuestos amínicos terciarios, que representan derivados de la forma enólica de una 3-cetona.
- 20.

- Ordenaciones típicas de la insaturación y el grupo X pueden hallarse en las mezclas de 3-alcoxi-3,4- y -3,5(10)-
25. -dienos (éteres enólicos de 3-cetonas 4,5-etilénicas), 3-alcoxi-2,5(10)-dienos (éteres enólicos de 3-cetonas 5,10-etilénicas), 3-aciloxi-3,5-dienos (ésteres enólicos de cetonas 4,5-etilénicas), mezclas de 3,5-alquilendioxi-5- y -5(10)-enos (alquilencetales de 3-cetonas 4,5-etilénicas), 3,3-alquilendioxi-5(10)-enos (alquilencetales de 3-cetonas

303113



5,10-etilénicas) y 3-terceralquilamino-3,5(6)-dienos (las enaminas terciarias de 3-cetonas 4,5-etilénicas).

5. Particularmente importantes son los derivados en los que X es un grupo alcoxi (por ejemplo, metoxi) y el anillo A tiene ligaduras etilénicas en las posiciones 2,3 y 5,10; los derivados en que X es un grupo etilendioxi y los anillos A y B tienen una ligadura etilénica en la posición 5,6 o la posición 5,10; y los derivados en que X es un grupo alcoxi y los anillos A y B tienen ligaduras etilénicas en las posiciones 3,4 y 5,6 o 5,10.

10. Por "alquilación" en la posición 17, tal como se usa en esta descripción, se significa la fijación del grupo halogenalquifílico al átomo de carbono 17, con la formación consiguiente de un carbinol terciario. Los materiales de partida aptos para ese procedimiento se describen en la patente belga nº 608.370, o pueden obtenerse a partir de los compuestos ahí descritos, mediante introducción del grupo apropiado en la posición 3. Así, por ejemplo, la 13beta-etil-3-N-pirrolidilgona-3,5-dien-17-ona puede prepararse por reacción de 13beta-etilgon-4-en-3,17-diona con pirrolidina en condiciones de deshidratantes. El etilencetal de la 13beta-etilgon-4-en-17beta-ol-3-ona puede prepararse a partir de la última calentándola en solución con etilenglicol y ácido p-toluensulfónico; y la correspondiente 17-cetona puede obtenerse luego mediante oxidación con ácido crómico o en condiciones de Oppenauer, para formar 3-etilenmonocetal de 13beta-etilgon-4-en-3,17-diona, apto como material de partida para un procedimiento de alquilación de este invento. Puede prepararse un hemitiocetal etilénico mediante reacción de beta-mercapto-



- etanol con la gon-4-en-17beta-ol-3-ona apropiada empleando ácido p-toluensulfónico como catalizador, y oxidación en condiciones de Oppenauer del 17-carbinol resultante, para formar la 17-cetona requerida. Un éter 3-enólico puede ser
5. convertido en el correspondiente compuesto etilendioxi (el 3-etilencetal) calentándolo con etilenglicol y ácido p-toluen-sulfónico. Puede prepararse un 3-alcoxi-3,5-dieno haciendo reaccionar la gon-4-en-17beta-ol-3-ona apropiada con alcohol anhidro y ortoformiato de etilo, en benceno en reflujo
10. y en presencia de clorhidrato de piridina como catalizador, y sometiendo el producto a oxidación de Oppenauer. Puede obtenerse un 3-aciloxi-3,5-dieno mediante la acilación selec-tiva de una gon-4-en-3,17-diona.

- El procedimiento de alquilación puede efectuarse
15. empleando como reactivo de alquilación un compuesto organometá-lico apropiado que contenga el grupo halogenoalquímico R^2 que se desea introducir. El compuesto organometálico puede ser un reactivo Grignard (por ejemplo, bromuro de trifluoro-propinilmagnésico) o un acetiluro de metal alcalino, por
20. ejemplo un acetiluro halogenado de litio. Así, puede efec-tuarse halogenoalquilación por obra del cloroacetiluro de litio. La reacción alquiladora se efectua a la temperatura de reacción en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo éter o tetrahidrofurano.

25. La hidrólisis de un derivado cetónico esteroide de estructura (II) a la cetona esteroide de estructura (I) puede efectuarse poniendo el material de partida en contacto con un ácido y agua, a temperatura apropiada. De preferencia, el compuesto hidrolizado es un 3-alcoxi-2,5(10)-dieno. Cuando



113

- el material de partida contiene una ligadura etilénica en la posición 5,10, pueden obtenerse, en condiciones de hidrólisis suave, como con ácido oxálico acuosoalcohólico a 30°C y menos, cetonas β -insaturadas (gon-5(10)-en-3-onas)
5. de este invento; en condiciones ácidas más energéticas, como con ácido clorhídrico acuoso 6-n a temperatura ambiente, se facilita la isomerización a las cetonas $\alpha\beta$ -insaturadas (gon-4-en-3-onas) y el producto que se recobra es el conjugado. Cuando el material de partida no contiene ligadura etilénica
10. en la posición 5,10, la hidrólisis se desarrolla formando la cetona con insaturación conjugada. En algunos casos, por ejemplo cuando X es un grupo aciloxi, la reacción de hidrólisis puede efectuarse con el uso de una base, por ejemplo hidróxido sódico en metanol acuoso. En muchos casos
15. la hidrólisis con agua es innecesaria y todo lo que se requiere es un medio hidroxílico, por ejemplo un alcohol o un ácido carboxílico.

- Las cetonas esteroides de este invento que tienen una ligadura etilénica en la posición 4,5 pueden obtenerse
20. también por isomerización de los correspondientes compuestos con una ligadura etilénica en la posición 5,10. Esta isomerización puede efectuarse en condiciones básicas, como con hidróxido sódico o potásico acuosoalcohólico, a temperatura ambiente, o con alcóxido sódico en un alcohol a 60°C. Pueden
25. usarse también condiciones ácidas vigorosas, como calentamiento en metanol con ácido clorhídrico concentrado. El proceso de isomerización se desarrolla con la aparición del átomo de hidrógeno de la posición 10 anti respecto al de la posición 9.



113

5. En otro procedimiento, un esteroide de estructura (I) en que R^3 es un grupo hidroxilo, se esterifica en la posición 17 para obtener un esteroide donde R^3 es un grupo alquílico; por ejemplo, mediante reacción con 2,3-dihidropirano, para obtener un éter tetrahidropiránico. Puede obtenerse un 3-aciloxi-3,5-dieno de estructura (II) donde R^3 es un grupo acílico, mediante la acilación de una 3-cetona 4,5-etilénica de estructura (I) donde R^3 es hidrógeno, para formar un 3,17-diacilgona-3,5-dieno, seguido por hidrólisis preferencial del grupo 3-enol-acilato para formar una gon-4-en-3-ona de estructura (I) donde R^3 es un grupo acílico.

15. La reducción de una cetona esteroide de estructura (I) a un alcohol esteroide de estructura (III) donde Y es hidrógeno, puede efectuarse empleando un reactivo apto para reducir un grupo carbonílico, por ejemplo borohidruro de sodio o tri-tercibutóxido-hidruro de litio/aluminio. El producto de esta reducción puede luego acilarse en la posición 3 para formar un compuesto de estructura (III) donde Y es un grupo acílico, por ejemplo un grupo acetílico, empleando métodos apropiados para la esterificación de un grupo carbonílico secundario. Para la esterificación de los compuestos que contienen un grupo carbonílico terciario deben emplearse condiciones suaves, a fin de evitar la deshidratación del grupo 17-carbinólico.

25. En las estructuras (I) a (IV) anteriores, no se distinguen separadamente los compuestos 13beta y 13alfa, por cuanto en el producto de una síntesis total que no haya incluido una fase apropiada de resolución las formas 13beta y 13alfa estarán presentes en mezcla equimolecular o en forma

343113



5. de racemato. Preferentemente, el material de partida en un procedimiento de este invento es un 13beta-enantiómero resuelto. El invento incluye particularmente la preparación de los enantiómeros provistos del grupo 13beta-alquílico en presencia o ausencia de sus enantiómeros 13alfa-alquílicos, de modo que incluye la preparación de los compuestos 13-beta etílicos resueltos y las formas 13-beta en mezcla con las correspondientes formas 13alfa, en especial las mezclas racémicas.

10. Los productos de este invento son útiles, ya sea como agentes farmacéuticos de actividad progestativa, actividad inhibidora gonadotrópica de la pituitaria u otras valiosas propiedades hormonales esteroides, ya sea como intermediarios para esos agentes farmacéuticos, Se ha descubierto que, en general, las propiedades de los compuestos farmacéuticos son superiores, o distintas, a las de los correspondientes compuestos provistos de un grupo 13-metílico. La diferencia en las propiedades entre los productos de este invento y los correspondientes compuestos 13-metílicos es, además, no solo una diferencia de grado, sino también una diferencia cualitativa.

20. En particular, se ha observado que la homologación con un átomo de carbono adicional en la posición 18 (dando un grupo 13-etílico) da por resultado generalmente la retención y el refuerzo de las valiosas propiedades de los correspondientes compuestos 13-metílicos. Los productos de este invento con n-propilo o n-butilo en la posición 13 manifiestan por lo general menos potencia, pero son todavía valiosos a causa de que muestran una separación de actividades distin-

25.



303113

ta de la que muestran los correspondientes compuestos 13-metílicos.

Actividad progestativa

5. La medición de la actividad progestativa por el método de Gauberg según Elton y Edgren, Endocrinology, 1958, 63, 464, ha dado los resultados siguientes:

		<u>Potencia</u>
10.	Progesterona	100
	17alfa-cloroetnilgon-5(10)- -en-17beta-ol-3-ona (±)-13beta-etilo	100
	17alfa-cloroetnilgon-4-en- 17beta-ol-3-ona (+)-13beta-metilo	300
15.	(±)-13beta-etilo	1000
	(±)-13beta-n-propilo	100
	(±)-13beta-etil-D-homo (el compuesto 17a α)	400
	(+)-3-acetoxi-17alfa-cloroetnil- 13beta-etilgon-4-en-17beta-ol	1500
20.		

El compuesto (+)-13beta-metilo, expuesto para comparación, es uno de los agentes progestativos más potentes que se conocen hasta hoy día. La potencia de los compuestos 13beta-etílicos es notable, especialmente por cuanto los (+)-enan-tiómeros activos tienen, correspondientemente, mayor activi-
dad.

25.

303113



Actividad inhibidora gonadotrópica de la pituitaria

- En un ensayo ideado para medir la actividad de bloqueo de la pituitaria, se ovariectomizaron unilateralmente ratas hembras adultas, que luego se trataron diariamente con el compuesto de ensayo durante 14 días. En la autopsia al 15º día, se sacó el ovario dejado (el izquierdo) y se le pesó. La hemicastración releva parcialmente el sistema hipotalámico-pituitario de la secreción ovárica, la cual se mide en virtud de una hipertrófia compensatoria del ovario restante. Los compuestos activos impiden esta hipertrófia, presumiblemente bloqueando la secreción de gonadotropina.

Con el empleo de este ensayo se obtuvieron los resultados siguientes:

	<u>Potencia</u>
15.	
17alfa-cloroetinilgon-4-en- -17beta-ol-3-ona	
(+)-13beta-metilo	100
(±)-13beta-etilo	260
(±)-13beta-etil-D-homo (el compuesto 17aα)	150
20.	
17alfa-cloroetinilgon-5(10) -en-17beta-ol-3-ona	
(±)-13beta-etilo	225
(±)-17alfa-cloroetinil-13beta-etilgon- -4-en-3,17beta-diol	110
25.	
(±)-3beta-acetoxi-17alfa-cloroeti- nil-13beta-etilgon-4-en-17beta-ol	180

El compuesto (+)-13beta-metilo se usa como patrón de comparación, y los resultados demuestran la potencia



notablemente aumentada de los compuestos de este invento, sobre todo teniendo en cuenta el hecho de que son racematos.

Actividad estrógeno-antagonista

5. La potencia estrógeno-antagonista, medida por el ensayo de frotis vaginal del ratón, según Edgren, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1960, 105, 252, dió los resultados siguientes:

		<u>Potencia</u>
10.	Progesterona	100
	17alfa-cloroetnilgon-4-en- -17beta-ol-3-ona	
	(+)-13beta-metilo	6600
	(±)-13beta-etilo	10800
15.	(±)-13beta-etil-D-homo (el compuesto 17aα)	200

20. Las cetonas esteroideas de este invento que tienen una ligadura 5,10-etilénica son también valiosas como intermedarios químicos para preparar las correspondientes 4,9(10)-dien-3-onas, que se describen en la solicitud española Nº 303.114.

25. El invento se ilustra con los ejemplos que siguen, en los cuales las temperaturas están indicadas en grados centígrados, los datos de absorción infrarroja (IR) se refieren a las posiciones de máxima expresadas en cm^{-1} y los datos de absorción ultravioleta (UV) se refieren a las posiciones de máxima expresadas en milimicras, con cifras entre paréntesis que denotan los coeficientes de extinción molecular a estas longitudes de onda.



EJEMPLO 1.

5. Agitando, se añadió (+)-13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-
-dien-17-ona (8 g) a cloroacetiluro de litio (preparado a
base de 5,53 g de metil-litio y 16,9 g de cis-1,2-dicloroeti-
leno) en éter (100 cc), bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla
durante 48 horas a temperatura ambiente, se la virtió en agua
y se aisló el producto por medio de éter. El material sólido
así obtenido fue triturado con metanol caliente, se le enfrió
y se separó por filtración el sólido cristalino, en forma de
10. (+)-17alfa-cloroetinil-13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dien-
-17beta-ol bruto (4,5 g); IR: 3390, 2200, 1695 y 1670.

EJEMPLO 2.

15. Agitando, se añadió bajo nitrógeno (+)-3-metoxi-13beta-
-n-propilgona-2,5(10)-dien-17-ona (8 g) en éter (250 cc) a
cloroacetiluro de litio (a base de 5,53 g de metil-litio y
16,9 g de cis-dicloroetileno) en éter (300 cc). Se agitó la
mezcla durante 20 horas a temperatura ambiente y se enfrió la
solución empleando un baño de -70°. Luego se añadió a gotas
20. cloruro amónico acuoso saturado (50 cc), seguido por agua
(200 cc), y se dejó que la mezcla llegara a la temperatura
ambiente. Se separó la capa etérea, se la lavó con agua,
se la secó y se la evaporó, lo que dió un residuo que fue
recristalizado a partir de metanol, para obtener (+)-17alfa-
25. -cloroetinil-3-metoxi-13beta-n-propilgona-2,5(10)-dien-
-17beta-ol (2,5 g); punto de fusión, 110-116°; IR: 2200,
1685 y 1660.



13 AGO. 1964

EJEMPLO 3.

5. A metil-litio (94,6 g) en éter (300 cc) se añadió cis-dicloroetileno (11 g) durante una hora, seguido por (+)-13beta-etil-D-homo-3-metoxigona-2,5(10)-dien-17alfa-ona (12 g) suspendida en éter (200 cc), a temperatura ambiente y agitando. Luego se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se la añadió a gotas cloruro de amonio acuoso saturado (250 cc). Se lavó la capa etérea, se la secó y se la evaporó; la trituración del residuo cristalino con metanol hirviente 10. (100 cc) dió (+)-17a α -cloroetinil-13beta-etil-D-homo-3-metoxigona-2,5(10)-dien-17a β -ol (13 g), de punto de fusión 120-126 $^{\circ}$ (descomposición); IR: 3340, 2200, 1695 y 1670.

15. EJEMPLO 4.

A una mezcla de metanol (100 cc), dioxano (200 cc) y ácido oxálico (el dihidrato, 2 g) se añadió (+)-17alfa-cloroetinil-13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dien-17beta-ol (2,5 g) y se agitó la mezcla durante 2 horas; luego se 20. añadió agua y se aisló el producto por medio de éter. La cristalización, sucesivamente, a partir de una mezcla acetato de etilo/hexano y de acetonitrilo dió (+)-17alfa-cloroetinil-13beta-etilgon-5(10)-en-17beta-ol3-ona (1,9 g), de punto de fusión 110-114 $^{\circ}$; IR: 3390, 2200 y 1710. La recristaliza- 25. ción de una muestra para análisis a partir de una mezcla de éter y hexano hizo ascender el punto de fusión hasta 115-120 $^{\circ}$. (Hallado: C, 72,2; H, 8,0; Cl, 9,7; C₂₁H₂₇O₂Cl requiere C, 72,8; H, 7,85; Cl, 10,2%.



113

EJEMPLO 5.

- Agitando, se añadió ácido oxálico (el dihidrato, 12 g) en agua (10 cc) a (\pm)-17 α -cloroetinil-3-metoxi-13 β -n-propilgona-2,5(20)-dien-17 β -ol (1,0 g) en alcohol isopropílico (150 cc), bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 2 horas, se la virtió en agua y se separó por filtración y secó el precipitado, en forma de (\pm)-17 α -cloroetinil-17 β -n-propilgon-5(10)-en-17 β -ol-3-ona bruta, de punto de fusión 145-150°. Se purificó ésta disolviendo una porción en benceno, seguido por cromatografía en gel de sílice; la elución con una mezcla de benceno y éter, seguida por la eliminación del disolvente y recristalización a partir de una mezcla de éter y hexano, dió el compuesto puro (0,35 g), de punto de fusión 174-186°; IR: 3470, 2210 y 1715. (Hallado: C, 73,5; H, 8,4. $C_{22}H_{29}O_2Cl$ requiere C, 73,2; H, 8,1%).

EJEMPLO 6.

- A metanol (80 cc) que contenía agua (10 cc) y monohidrato de ácido oxálico (1,75 g) se añadió (\pm)-17 α -cloroetinil-13 β -etil-D-homogona-2,5(10)-dien-17 α -ol (2,5 g) en tetrahidrofurano (20 cc). Precipitose casi inmediatamente un sólido. Se añadió más tetrahidrofurano (20 cc) y se agitó la mezcla durante 45 minutos bajo nitrógeno. Se virtió en salmuera la solución límpida resultante, se aisló el producto por medio de éter y se le recristalizó de una mezcla de acetato de etilo y hexano, para obtener (\pm)-17 α -cloroetinil-13 β -etil-D-homogon-5(10)-en-17 α -ol-3-ona (1,4 g), de punto de fusión 150-154°; IR: 3480, 2210 y 1715.



308443

EJEMPLO 7.

- (±)-17alfa-cloroetinil-13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-
-dien-17beta-ol bruto (3 g, obtenido como en el eje_mpl o 1) se
agitó en metanol (36 cc) que contenía ácido clorhídrico 11-n
5. (2,4 cc) y agua (1,6 cc) durante 30 minutos. Luego se añadió
agua, se aisló el produc_to por medio de éter y se le purificó
recogiéndolo en benceno y cromatografiándolo en alúmina neutra
la solución resultante; la elución con éter y la recristali-
zación del producto aislado a partir de una mezcla de acetato
10. de etilo y hexano dieron (±)-17alfa-cloroetinil-13beta-
-etilgon-4-en-17beta-ol-3-ona (1 g), de punto de fusión
183-184º (descomposición), después de previa fusión a
152-154º, con resolidificación. Las muestras obtenidas
recristalizando a partir de una mezcla de metanol y agua
15. (3 partes por 1 en volumen) el material cromatografiado
tenían un punto de fusión de 187-190º (descomposición);
UV: 240 (16,800); IR: 3280, 2200 y 1655. (Hallado: C, 72,7;
H, 7,8; Cl, 10,2. $C_{21}H_{27}O_2Cl$ requiere C, 72,7; H, 7,8;
Cl, 10,2%).
- 20.

EJEMPLO 8.

- En metanol (90 cc) que contenía alcohol isopropílico
(10 cc) y agua (4 cc) se agitó con ácido clorhídrico 11-n
(6 cc), durante 30 minutos y bajo nitrógeno, (±)-17alfa-
25. -cloroetinil-13beta-n-propil-3-metoxi-gona-2,5(10)-dien-
-17beta-ol bruto (5,5 g, obtenido como en el ejemplo 2). Luego
se diluyó la mezcla con agua, se aisló el producto por medio
de éter y se le purificó recogiéndolo en benceno y cromato-
grafiando sobre una tierra de batán activada la solución
resultante. La elución con benceno que contenía una pequeña

303113



- proporción de éter y el aislamiento del producto, seguido por recristalización a partir de una mezcla de acetato de etilo y hexano, dieron (\pm)-17 α -cloroetinil-13 β -n-propilgon-4-en-17 β -ol-3-ona (1,1 g), de punto de fusión 179-181 $^{\circ}$; UV: 240 (16,900); IR: 3460, 2200 y 1670. (Hallado: C, 73,5; H, 8,2; Cl, 9,9. $C_{22}H_{29}O_2Cl$ requiere C, 73,2; H, 8,1; Cl, 9,8%).
- 5.

EJEMPLO 9.

10. Se suspendió (\pm)-17 α -cloroetinil-13 β -etil-D-homo-3-metoxigona-2,5(10)-dien-17 β -ol (13 g) en metanol (180 cc) que contenía tetrahidrofurano (15 cc), dioxano (15 cc), agua (8 cc) y ácido clorhídrico concentrado (12 cc) y se agitó la mezcla durante 45 minutos bajo nitrógeno. La solución límpida resultante se virtió en salmuera y se aisló el producto por medio de éter; la recristalización a partir de una mezcla de acetato de etilo y hexano dió (\pm)-17 α -cloroetinil-13 β -etil-D-homogon-4-en-17 β -ol-3-ona (7,4 g), de punto de fusión 204-206 $^{\circ}$; UV: 240 (16,800); IR: 3450, 2215 y 1670. (Hallado: C, 73,5; H, 8,1; Cl, 9,6. $C_{22}H_{29}O_2Cl$ requiere C, 73,2; H, 8,1; Cl, 9,8%).
- 15.
- 20.

EJEMPLO 10.

25. Se añadió (\pm)-17 α -cloroetinil-13 β -etilgon-4-en-17 β -ol-3-ona (0,5 g) a 2,3-dihidropirano (5 cc) que contenía benceno (0,8 cc) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,014 g), se calentó la mezcla hasta el punto de ebullición y se la mantuvo a esa temperatura hasta que la disolución fué completa. Luego se dejó enfriar la solución hasta la temperatura ambiente, se la mantuvo a este nivel



303113

- durante 16 horas, se la diluyó con éter y se la lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, después con agua y luego con salmuera. La evaporación de la solución desecada y la cristalización del residuo a partir de hexano dieron
5. (\pm)-17alfa-cloroetinil-13beta-etil-17beta-(2'-tetrahidropirani-
niloxi)gon-4-en-3-ona (0,36 g), de punto de fusión 125-131°. (Hallado: C, 72,4; H, 8,1; Cl, 8,2. $C_{26}H_{35}O_3Cl$ requiere C, 72,45; H, 8,2; Cl, 8,2%).

10. EJEMPLO 11.

- Se calentaron conjuntamente en reflujo, durante 2 horas, (\pm)-17alfa-cloroetinil-13beta-etilgon-4-en-17beta-ol-3-ona (3,0 g), anhídrido acético (48 cc), cloruro de acetilo (24 cc) y piridina (2,4 cc). Se evaporaron bajo presión reducida el agente acilante y el disolvente restantes y se distribuyó el residuo entre agua y una mezcla de benceno y éter. Lo que dió (\pm)-17alfa-cloroetinil-3,17beta-diacetoxi-13beta-etilgona-3,5-dieno bruto cristalino. Después de trituración con éter frío, filtración y lavado con hexano,
25. una muestra presentó un punto de fusión de 177-180°; IR: 2220, 1755, 1740, y 1670; UV: 236 (18,800).

EJEMPLO 12.

A (\pm)-cloroetinil-3,17-beta-diacetoxi-13beta-etilgona-3,5-dieno (alrededor de 2,5 g) disuelto en metanol (70 cc) y tetrahidrofurano (70 cc), bajo nitrógeno y enfriando a 0°, se añadió una solución al 2% de potasa cáustica metanólica (200 cc) y se agitó la mezcla a 0° durante 1 hora. Luego se virtió la solución en salmuera, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso al 10% la suspensión resultante, se aisló el



03113

5. producto por medio de éter, se le recogió en benceno que contenía una pequeña cantidad de petróleo ligero y se filtró la solución en alúmina neutra. La evaporación del disolvente y la recristalización a partir de una mezcla de éter y hexano dieron (+)-17beta-acetoxi-17alfa-cloroetinil-13beta-etilgon-4-en-3-ona (1,27 g), de punto de fusión 185-187°; IR: 2215, 1740 y 1670; UV: 240 (16,900); (Hallado: C, 71,0; H, 7,7. $C_{23}H_{29}O_3Cl$ requiere C, 71,0; H, 7,5%).

10. EJEMPLO 13.

15. Una mezcla de (+)-17alfa-cloroetinil-13beta-etilgon-4-en-17beta-ol-3-ona (3,0 g), anhídrido n-heptanóico (50 cc), piridina (2,4 cc) y cloruro de n-heptanoilo (25 cc) se calentó a 100° durante 3 1/2 horas y luego se enfrió. Por filtración se separó sal de piridinio sólida, y el resto del agente acilante y la piridina se destilaron a 0,5 mm, lo que dió como residuo (+)-17alfa-cloroetinil-3,17beta-diheptanoiloxi-13beta-etilgona-3,5-dieno (3,7 g), una porción del cual cristalizó a partir de metanol en forma de un sólido céreo, de punto de fusión 56-65°; IR: 2880, 2220 y 1735.

20.

EJEMPLO 14.

25. A (+)-17alfa-cloroetinil-3,17beta-diheptanoiloxi-13beta-etilgona-3,5-dieno (3,5 g) disuelto en metanol (360 cc), bajo nitrógeno y enfriando a 0° se añadió una solución al 2% de potasa cáustica metanólica (120 cc) y se agitó la mezcla a 0° durante 2 horas. Se virtió en salmuera saturada la solución resultante y se aisló el producto, por medio de éter, en forma de una goma, que fué recogida en benceno que



1113

contenía una pequeña cantidad de éter y filtrada en alúmina neutra. Se aisló (+)-17alfa-cloroetinil-13beta-etil-17beta-heptanoiloxigon-4-en-3-ona en forma de una goma no cristalizabile (3,7 g).

5.

EJEMPLO 15.

Agitando se añadió borohidruro sódico (2 g) a (+)-17alfa-cloroetinil-13beta-etilgon-4-en-17beta-cl-3-ona (5 g) en etanol (250 cc) y se agitó durante 3 horas la mezcla resultante. Después de acidificar con ácido acético acuoso, se añadió agua y se aisló el producto por medio de éter, con lo que se obtuvo (+)-17alfa-cloroetinil-13beta-etilgon-4-en-3,17beta-diol (5 g) en forma de un polvo amorfo, que se cree es una mezcla de las formas 3alfa y 3 beta, IR: 3340 y 220. (Hallado: Cl, 9,4. $C_{21}H_{28}O_2Cl$ requiere Cl, 9,4%).

10.

15.

EJEMPLO 16.

A (+)-17alfa-cloroetinil-13beta-etilgon-4-en-3-ona (2,2 g) en tetrahidrofurano (100 cc) enfriado en un baño de hielo, se añadió tri-tercibutóxido-hidruro de litio/aluminio (2,2 g), se agitó y enfrió la mezcla reaccional durante 2 horas y luego se la dejó en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua y ácido clorhídrico y se aisló el producto utilizando éter. La goma resultante fue cristalizada a partir de éter y a partir de petróleo ligero y dió (+)-17alfa-cloroetinil-13beta-etilgon-4-en-3beta,17beta-diol (0,8 g), de punto de fusión 120-124°.

20.

25.

EJEMPLO 17.

Se añadió tri-tercibutóxido-hidruro de litio/aluminio



303-13

- (0,5 g) a (\pm) -17beta-acetoxi-17alfa-cloroetinil-13beta-
-etilgon-4-en-3-ona (0,5 g) en tetrahidrofurano (20 cc).
Después de reposo durante la noche a temperatura ambiente,
se añadió agua (1 cc) y se separaron por filtración los
5. sólidos suspendidos. La evaporación del filtrado dió
 (\pm) -17beta-acetoxi-17alfa-cloroetinil-13beta-etilgon-4-en-
-3beta-ol en forma de una goma (0,45 g); IR: 3390, 2225
y 1740.
10. EJEMPLO 18.
Se disolvió en metanol (25 cc) (\pm) -17alfa-cloroetinil-
-13beta-etil-17beta-heptanoiloxigon-4-en-3-ona (0,59 g) y
se añadió un exceso de borohidruro sódico. Después de agitar
a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió ácido acéti-
15. co acuoso al 50% (10 cc), se vertió la mezcla en salmuera
y, utilizando éter, se aisló el producto en forma de (\pm) -
-17alfa-cloroetinil-13beta-etil-17beta-heptanoiloxigon-4-
-en-3-ol (0,5 g); IR: 3380, 2565, 2530, 2220, 1740
y 1260.
20. EJEMPLO 19.
Se mantuvo durante 16 horas en piridina (10 cc) que
contenía anhídrido acético (15 cc) (\pm) -17alfa-cloroetinil-
-13beta-etilgon-4-en-3,17beta-diol (2 g, el producto del
25. ejemplo 15). Después de añadir ácido clorhídrico diluido,
se aisló el producto por medio de éter y se le recristalizó
a partir de metanol acuoso, para obtener (\pm) -3-acetoxi-17alfa-
-cloroetinil-13beta-etilgon-4-en-17beta-ol (0,9 g), de punto
de fusión 154-160°; IR: 3450, 2205 y 1725. (Hallado: Cl, 9,0.
 $C_{23}H_{30}O_3Cl$ requiere Cl, 9,1%).



303113

EJEMPLO 20.

Se repitió el procedimiento del ejemplo 19 empleando el 3beta,17beta-diol del ejemplo 16 (1,4 g) en piridina (7 cc) y anhídrido acético (10,5 cc) y acidificando con ácido sulfúrico 2-n, lo que dió el 3beta-acetoxi-17beta-ol (0,8 g), de punto de fusión 163-165°. (Hallado: C, 70,6; H, 7,9; Cl, 9,0. $C_{23}H_{36}O_3Cl$ requiere C, 70,8; H, 7,75; Cl, 9,1%).

10. EJEMPLO 21.

Se añadió anhídrido acético (1 cc) a (+)-17beta-acetoxi-17alfa-cloroetilil-13betaetilgon-4-en-3beta-ol (0,45 g) en piridina seca (20 cc) y se dejó la solución en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en agua, se la acidificó con ácido clorhídrico diluido, se recuperó el producto utilizando éter y se le recrystalizó de éter en forma de (+)-17alfa-cloroetilil-3beta,17beta-diacetoxi-13beta-etilgon-4-eno (0,2 g), de punto de fusión 144-145°; IR: 2210, 1745 y 1730. (Hallado: C, 69,6; H, 7,6; Cl, 8,2. $C_{25}H_{33}O_4Cl$ requiere: C, 69,5; H, 7,5; Cl, 8,2%).

EJEMPLO 22.

A (+)-17alfa-cloroetilil-13beta-etil-17beta-heptanoóloxigon-4-en-3-ol (0,5 g) en piridina (5 cc) se añadió cloruro de acetilo (0,12 g) en benceno (4 cc) y se agitó la mezcla durante 20 horas. Luego se enfrió el producto en hielo mientras se añadía agua, se vertió la mezcla en salmuera y se aisló el producto, por medio de benceno, en forma de



303113

(±)-3-acetoxi-17alfa-cloroetinil-16beta-etil-17beta-heptanoil-oxigon-4-eno (0,2 g), que es una goma; IR: 2210, 1740 y 1670.

EJEMPLO 23.

5. A una solución límpida de (±)-17alfa-cloroetinil-13beta-etilgon-4-en-3beta,17beta-diól (0,8 g) en piridina (25 cc) se añadió anhídrido succínico (1,0 g), se agitó la mezcla durante 3 días y luego se la virtió en agua (100 cc). Después de 5 minutos de reposo, se acidificó la solución con ácido clorhídrico diluido, a partir de una mezcla de acetona y hexano, en forma de 3beta-hemisuccinato de 17alfa-cloroetinil-3beta-etilgon-4-en-3beta,17beta-diól (0,5 g), de punto de fusión 155-157°, con una molécula de hexano de cristalización; IR: 3370, 2200, 1740, y 1710. (Hallado: C, 70,1; H, 8,3.
- 10.
15. $C_{25}H_{33}O_5Cl.C_6H_{14}$ requiere C, 69,7; H, 8,9%). Por tratamiento en acetona con bicarbonato sódico, se le convirtió en el hemisuccinato sódico, que fue recristalizado a partir de una mezcla de éter y alcohol; punto de fusión, 160-170° (descomposición).
- 20.

EJEMPLO 24.

- Se añadió (±)-17alfa-cloroetinil-13beta-etilgon-4-en-3beta,17beta-diól- (1,0 g) a piridina (1 cc) y anhídrido n-heptanóico (1,1 cc), se dejó reposar la mezcla durante 24 horas, se la virtió luego en agua, se la agitó durante 2 horas, se la acidificó con ácido sulfúrico diluido y se la volvió a agitar durante 2 horas. El aislamiento del producto utilizando éter y la cristalización a partir de metanol dieron (±)-17alfa-cloroetinil-13beta-etil-3-beta
- 25.



2413

-heptanoiloxigon-4-eno (0,65 g), de punto de fusión
142-144°.

= . =



AGO. 1964

32064/63

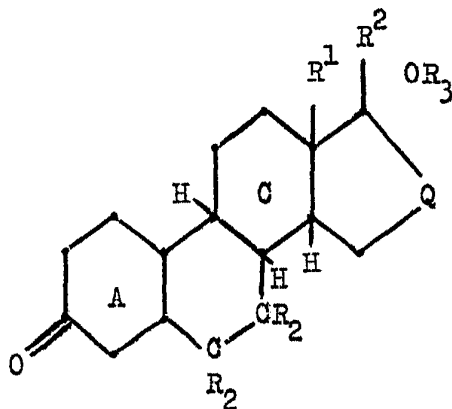
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente británica n° 32064/63 del 14 de agosto de 1963.

5.

1. Procedimiento para preparar cetonas esteroideas y sus derivados, en especial una cetona esteroide de estructura

10.



15.

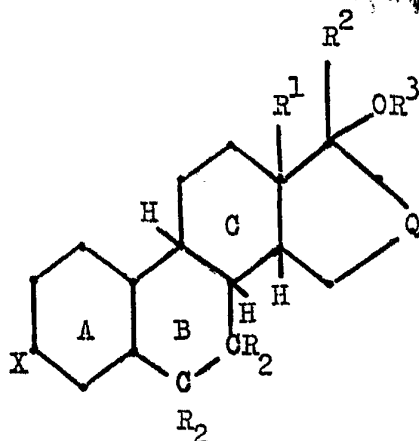
caracterizado en que cada grupo R es hidrógeno o un grupo alquílico, R¹ es un grupo alquílico saturado que tiene por lo menos 2 átomos de carbono, R² es un grupo halogenoalqu-il-ínico trans respecto a R¹, R³ es hidrógeno o un grupo alquílico ó acílico, Q es un grupo metilénico o etilénico, los sustituyentes en los átomos de carbono terciarios del anillo C se hallan en la configuración trans-anti-trans y el anillo A contiene una ligadura etilénica que termina en la posición 5, procedimiento en el que se hidroliza un derivado de cetona esteroide de estructura

25.



303113

5.



10.

donde R, R¹, R², R³, Q y la configuración del anillo C son tal como se ha indicado antes, el grupo X contiene un radical orgánico ligado al anillo A por oxígeno, azufre o nitrógeno, existe insaturación en el anillo A o en el anillo B y el

15.

grupo X y la insaturación forman una disposición de átomos tal que la hidrólisis ácida puede convertirla en una 3-cetona 4,5-etilénica.

20.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto hidrolizado es un 3-alcoxi-2,4(10)-dieno.

25.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que la hidrólisis se efectúa en condiciones suaves y el producto es una gon-5(10)-en-3-ona.

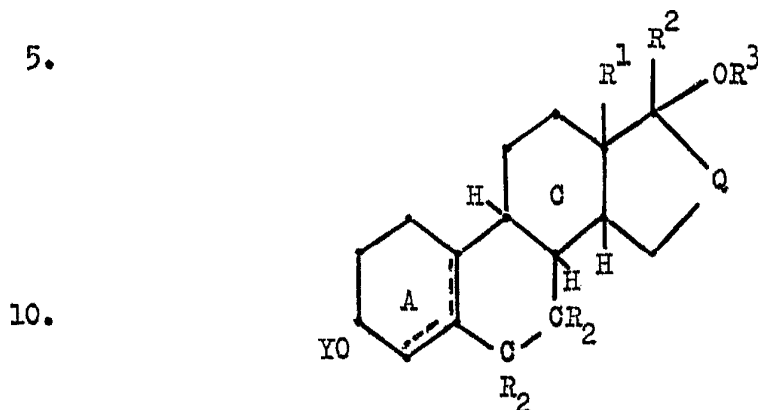
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que la hidrólisis se efectúa en condiciones enérgicas y el producto es una gon-4-en-3-ona.

5. Procedimiento, para preparar un derivado de una cetona esteroide como se ha definido en la reivindicación 1,



2113

caracterizado por el hecho de que el derivado tiene la estructura



15. donde R, R¹, R², R³, Q, la configuración del anillo C y la ligadura etilénica del anillo A son como se ha definido en la reivindicación 1, mientras que Y es hidrógeno o un grupo acílico, en el que la cetona esteroide se reduce en el grupo carbonilo y, si es preciso, se acila luego.

20.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que el agente acilante que se usa es un agente acetilante.

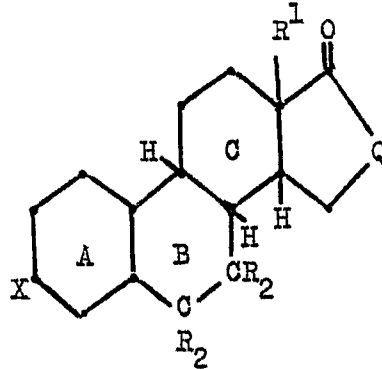
25.

7. Procedimiento, para preparar un derivado de cetona esteroide como se ha definido en la reivindicación 1, donde R³ es hidrógeno, caracterizado por el hecho de que un esteroide de estructura



33333

5.



10.

donde R , R^1 , Q , la configuración del anillo C , X y la insaturación en el anillo A o en el anillo B son como se ha definido en la reivindicación 1, se alquila en la posición 17 con introducción de un grupo helogenoalqu-1-ínlico R^2 .

15.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que la alquilación se efectúa con cloroacetiluro de litio.

20.

9. Procedimiento, para preparar una cetona esteroide como se ha definido en la reivindicación 1, donde R^3 es un grupo acílico y la ligadura etilénica del anillo A se halla en la posición 4,5, caracterizado por el hecho de que una cetona esteroide correspondiente donde R^3 es hidrógeno se acila para formar un 3,17-diacilgona-3,5-dieno y luego se hidroliza preferencialmente el grupo 3-enol-acilato.

25.

10. Procedimiento, para preparar una cetona esteroide como se ha definido en la reivindicación 1, donde R^3 es un grupo alquílico, caracterizado por el hecho de que se eterifi-



303113

ca la correspondiente cetona esteroide donde R^3 es hidrógeno.

5. 11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque R^3 es un grupo tetrahidropiránflico y la eterificación se efectua con 2,3-dihidropirano.

10. 12. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que cada grupo R es hidrógeno.

15. 13. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que R^1 es un grupo alquflico insustituido, que contiene a lo sumo 6 átomos de carbono.

15. 14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por el hecho de que R^1 es un grupo etílico.

20. 15. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que Q es un grupo metilénico.

25. 16. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado por el hecho de que Q es un grupo etilénico.

17. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que R^2 es un grupo cloroetilénico.



3031 3

18. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 12 a 17, caracterizado por el hecho de que R^3 es hidrógeno.
5. 19. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que cada R es hidrógeno, R^1 es un grupo etílico, R^2 es un grupo cloroetílico, R^3 es hidrógeno y Q es un grupo metilénico.
10. 20. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que cada R es hidrógeno, R^1 es un grupo etílico, R^2 es un grupo cloroetílico, R^3 es hidrógeno y Q es un grupo etilénico.
15. 21. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que cada R es hidrógeno, R^1 es un grupo etílico, R^2 es un grupo cloroetílico, R^3 es hidrógeno y Q es un grupo metilénico.
20. 22. Procedimiento para preparar cetonas esteroideas y sus derivados.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 31 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 agosto 1964.

p. a.

J A I M E I S E R N

p. p.