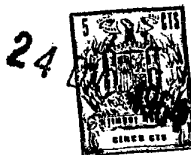


mr.

307816
Caso 9119



307816

P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N

a favor de

MERCK & CO. Inc., de nacionalidad norteamericana, domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue.

por:

"Procedimiento para aumentar la actividad, progestativa de 17 α -etinilesteroides de la serie del estrano".

=====:oOo:=====

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a compuestos esteroides y al procedimiento para prepararlos, y más concretamente a un procedimiento para aumentar la actividad progestativa



de 17 α -etinilesteroides de la serie del estrano, sustituyendo el hidrógeno de la posición β del grupo etinilo por un átomo de halógeno. También atañe al invento a la obtención de productos intermedios originales.

5 Los compuestos preparados aplicando el nuevo procedimiento de este invento se pueden representar por la formula indicada por formula 1 en las adjuntas hojas de formula, donde X es cloro o bromo.

10 De conformidad con este invento, la actividad progestativa de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-estra-4,9(10)-dien-3-ona se aumenta reemplazando el hidrogeno del grupo etinilo por un átomo de halogeno, como cloro o bromo. El etinil compuesto puede obtenerse haciendo reaccionar la correspondiente estradien-3,17-diona con un acetiluro metalico en amoniaco liquido, por ejemplo, un acetiluro de metal
15 alcalino o alcalino térreo, como los de sodio, potasio y calcio.

20 En un método de reemplazar el átomo de hidrogeno del grupo 17 α -etinilo por un átomo de halogeno, el compuesto de partida, 17 α -etinil-17 β -hidroxi-estra-4,9(10)-dien-3-ona, se protege primero en la posición 3-3 con un grupo fácilmente amovible, por ejemplo, mediante conversión del compuesto en un derivado de cetol, éter enólico o pirrolidina el cual, por reacción con el derivan-
25 te apropiado se convierte luego en un 17 β -éster, por ejemplo, en un éter tetrahidropirranilico. El compuesto resultante se convierte a continuación en un anión de etinilo, que se hace reaccionar con un halogeno positivo. La serie de reacciones puede ilustrarse por las formulas 2.

30 En el esquema precedente, X tiene la misma significación de antes.

307816

- 3 -



Los 3-alquilenoxi-compuestos se preparan fácilmente por reacción con levialquilendíoles. El etilendioxidoderivado se obtiene haciendo reaccionar el esteroide con un exceso de etilenglicol, en un disolvente hidrocarburo ligero o halogenado inerte a la reacción, como benceno, tolueno o dicloruro de etileno, en presencia de catalizadores ácidos. Pueden emplearse ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como el p-toluensulfónico o el sulfúrico. El subproducto agua de la reacción se retira continuamente.

En un método alternativo, el etilenglicol se sustituye por un dioxalano, como el 2-etil-2-metil-1,3-dioxalano. En condiciones similares de reacción, se retira asimismo continuamente el subproducto, la cetona formada por descomposición del dioxalano, por ejemplo, butanona.

De manera análoga se preparan otros cetales, como los levialquilendioxícetales de hasta siete átomos de carbono.

Puede prepararse enoléterderivados añadiendo ortoformatos de alquilo, como el de etilo, y un catalizador ácido, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, a una solución del esteroide en un disolvente inerte a la reacción, como dioxano, y agitando aproximadamente una a tres horas hacia 20-35°C.

Se preparan N-pirrolidenderivados calentando una mezcla del esteroide y pirrolidina, con preferencia algo en exceso, en un disolvente levialcanol de hasta cinco átomos de carbono. Es conveniente someter la mezcla a reflujo en un alcohol, como metanol, aproximadamente por espacio de una a tres horas.

La posición 17 β - se protege por conversión en



un éter, como el tetrahidropiránfilico. Para ello, se pueden mezclar el esteroide y el dihidropirano en un disolvente inerte a la reacción, o en exceso de dihidropirano, dejando reposar la mezcla durante diez a veinte horas hacia
5 20-35°C, en presencia de un catalizador ácido. Son catalizadores apropiados, entre otros, cloruro de p-toluensulfonilo y cloruro de 2,4-dinitrobencensulfonilo.

En una modificación del esquema base-halógeno antes ilustrado, el esteroide, protegido en las posiciones
10 3 y 17, se convierte en una sal alcalimetálica, como las de sodio o potasio, y la sal se hace reaccionar con una N-haloacilimida, como N-bromo- o N-clorosuccinimida. La sal se puede preparar añadiendo álcali metálico a amoniaco líquido que contenga indicios de una sal férrica, como cloruro férrico, y agregando luego una solución del esteroide
15 en un disolvente inerte a la reacción, como tetrahidrofurano. La reacción se termina, por ejemplo, agitando durante una a tres horas aproximadamente. A continuación se deja evaporar el amoniaco, y se añade una solución de la N-haloacilimida elegida en un disolvente inerte a la reacción.
20 La mezcla se deja reposar, con preferencia agitando, por espacio de unas 12 a 18 horas, hasta reacción completa.

El producto se puede aislar de cualquier modo conveniente. Según uno de ellos, la mezcla reaccionante se
25 vierte en agua fría, y se extracta con éter. La capa orgánica se lava con una base acuosa y con agua, y se seca sobre un desecante como sulfato de magnesio anhidro. Se retira el desecante, y, evaporando el disolvente, queda como residuo el producto buscado, que se puede purificar
30 por cromatografía.

307816



- 5 -

Como alternativa a la preparación real de una sal alcalimetalica, es posible calentar el esteroide y una suspensión de una amida de metal alcalino, como sodamida, en un disolvente orgánico inerte a la reacción, que puede ser un hidrocarburo, como benceno o tolueno, y un ligero exceso de haluro de sulfonilo, con preferencia bajo nitrogeno, durante una a cuatro horas, entre unos 80° a 100°C. Un haluro de sulfonilo preferido es el cloruro de p-toluensulfonilo.

El producto se puede aislar del disolvente organico del mismo modo expuesto en el párrafo anterior.

Estas dos reacciones se pueden describir genericamente como reacciones del esteroide con una fuente de halógeno positivo en presencia de una base enérgica.

Hay otro procedimiento para sustituir el átomo de hidrogeno de grupo etinilo por un halógeno sin necesidad de proteger el grupo 3-oxo. Sin embargo, se aconseja proteger el grupo 17 β -hidroxilo mediante conversión en un éter, como el tetrahidropirranílico. En este procedimiento el mismo compuesto inicial de antes se convierte primero en un éter, y luego en un 20,21-dihalocompuesto, que se deshidrohalogena y da el producto buscado en forma de éter-derivado. Las reacciones se suceden como se indica en las Formulas 3.

El 17 β -tetrahidropirraniloxiderricado se forma del modo ya descrito, y se convierte luego en un dihaloesteroide. Este se designa muy adecuadamente como derivado de pregnano, y aquí se ha adoptado esa nomenclatura.

El 17 β -éster así preparado se dihalona seguidamente en el grupo etinilo. Un procedimiento conveniente de halogenar es el directo, con un halogenante molecular,



como cloro o bromo. De conformidad con esta técnica, se mezcla una solución del esteroide en un disolvente orgánico inerte a la reacción, con preferencia un hidrocarburo ligero halogenado, como cloroformo o dicloruro de metileno, y mejor poco a poco, con una solución del halógeno, a ser posible en el mismo disolvente. La reacción se desarrolla a baja temperatura, y es preferible mantenerla entre -10° y $+10^{\circ}\text{C}$, aproximadamente, mientras se forma el 20,21-dihaloesteroides.

10 El producto se puede aislar por cualquier procedimiento conveniente. En un método adecuado, la mezcla reaccionante se lava primero con una base acuosa, como solución saturada de bicarbonato sódico, y luego con agua. Se separa la capa orgánica, se seca sobre un desecante como sulfato sódico anhidro, se filtra, y se elimina el disolvente, que deja como residuo, el producto buscado.

15 El 20,21-dihalocompuesto se puede preparar también tratando el esteroide con una N-haloacilamida, como N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida, en presencia de un haluro de metal alcalino, mejor cloruro o bromuro de litio, sodio o potasio. La temperatura de la reacción no es rigurosa. Por razones de conveniencia, se prefiere mezclar los ingredientes en un disolvente de la clase antes descrita con relación a la reacción con halógeno molecular, a temperatura ambiente (entre 20° y 35°C). La reacción termina generalmente en unos diez minutos a cuatro horas.

25 Por economía, es preferible emplear un ligero exceso, hasta 10% molar, del halogenante, a fin de conseguir una reacción lo más completa posible del esteroide, aunque esto no es esencial. El producto se puede recuperar del mismo modo

30

307816



- 7 -

descrito en el párrafo anterior.

Se obtienen rendimientos máximos en este procedimiento utilizando mezclas de la n-haloacilamida y el metal alcalino, que se preparan y recuperan juntos. Por ejemplo, se puede preparar una mezcla de N-bromosuccinimida y bromuro de potasio por coprecipitación de un disolvente levialcanol. El precipitado se forma añadiendo bromo molecular a una mezcla equimolecular de succinimida e hidroxido portásico en un alcanol, como metanol.

El 20,21-dihaloesteroides se deshidrohalogena luego con una base fuerte en un disolvente inerte a la reacción. El cuerpo de bloqueo en la posición 17 se retira seguidamente, para obtener el compuesto deseado. La reacción se lleva a cabo tratando el esteroide a temperatura elevada, por ejemplo, hacia 75-120°C, en un disolvente organico inerte a la reacción, como un hidrocarburo ligero halogenado, con una solución de un levialcóxido de metal alcalino, como t-butóxido de potasio, con preferencia en el mismo disolvente. Conviene mucho recoger simplemente los cuerpos en reacción en un disolvente que hierva dentro del margen antedicho, y calentar unastres a cinco horas a reflujo. Después se acidifica la mezcla reaccionante, por ejemplo, añadiendo acido inorganico acuoso, como el clorhídrico, durante unas 8 a 16 horas, hacia 20-35°C.

El producto así formado se puede recuperar como queda descrito antes para el dihalocompuesto.

El átomo de hidrogeno del grupo etinilo puede reemplazarse tambien por halogeno, haciendo reaccionar primero el etinilcompuesto con un levialcanoato de metal pesado, como acetato de mercuríco, para obtener la correspondiente sal metálica del diesteroide, que, tratada con



halógeno molecular, da el producto buscado. El procedimiento puede ilustrarse por las Formulas 4.

La sal de metal pesado, por ejemplo, de mercurio o de plata, se forma por reacción entre el esteroide y el alcanato de metal pesado elegido, en un disolvente organico alcalino, por ejemplo, una levialquilamina, mejor, butilamina. Es conveniente añadir una solución del esteroide en el disolvente elegido a otra de la sal en el mismo disolvente, a una temperatura aproximada de 20-35°C. Al principio se desprende calor, y cuando éste cesa, puede aislarse el producto deseado.

Un modo convenientemente de aislar consiste en añadir la mezcla reaccionante a un ácido inorganico acuoso diluido frio, como el sulfúrico 0,3n a normal. Se recupera de la mezcla acuosa mediante extracción con un disolvente orgánico no miscible con agua, como acetato de etilo, seguida de eliminación del mismo.

La sal metálica del esteroide se convierte en el 17 α -haloètinilesteroides buscado, por reacción con halogeno molecular. Esta conversión se efectua añadiendo una solución del halogeno molecular elegido en un disolvente orgánico inerte a la reacción de la sal de metal pesado del esteroide, a ser posible en el mismo disolvente. La reacción se termina agitando entre unos diez minutos y una hora, hasta que la adición sea completa. Son disolventes adecuados, entre otros, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, y se prefiere el benceno.

El producto se puede recuperar por evaporación del disolvente en vacío, y purificar por cromatografía.

30781624



- 9 -

Por ejemplo, el residuo se revoge en un éter de petróleo que contenga hasta 10% en peso de benceno, y se lava a través de una columna de carbón vegetal que contenga 1 parte en 10 de pala dio al 10% en carbón. El producto purificado se recupera eliminando el disolvente.

5

De acuerdo con el procedimiento de este invento, se preparan productos intermedios originales y útiles, entre ellos 3-cetal-, 3-enoléter- y 3-pirrolidinderivados de 17 α -etinil- y 17 α -haloetinil-17 β -tetrahidropirani-oxi-estra-5(10), 9(11)-dien-3-ona, que se pueden representar por las formulas 5, donde THP es tetrahidropirani-10

10

Otros nuevos compuestos son 17 β -tetrahidropiranoloxiderivados de 20,21-dihalopregna-4,9,20-trien-3-ona, que pueden representarse por la formula 6, donde THP y X tienen los mismos significados de antes.

15

Los esteroides gravimetálicos preparados de conformidad con este invento son tambien nuevos. Constituyen sales de metales pesados de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-onas, y se pueden representar por la fórmula 7, donde M es un metal pesado, como mercurio o plata.

20

EJEMPLO 12.

A una solución de 1 g de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-4,9-estradien-3-ona disuelto en 75 ml de benceno se añaden 7,5 ml de etilenglicol, con 50 mg de ácido p-toluensulfónico. La mezcla reaccionante se calienta a reflujo durante 20 horas con un separador de agua; se enfría, se le añade solución de bicarbonato, y se extracta la mezcla con éter, los extractos reunidos se lavan con agua, se desecan sobre sulfato sódico, se evaporan hasta sequedad, y dan 3-etilendioxi-17 α -etinil-17 β -hidroxi-

25

30



5(10),9(11)-estradieno.

EJEMPLO 2º.

Se añaden 3 ml de pirrolidina a una solución de 2,7 g de 17α -etinil- 17β -hidroxi-4,9-estradien-3-ona en 30 ml de metanol. Se calienta la solución a reflujo en nitrógeno durante una hora, y se concentra en vacío con cuidado de excluir humedad. El producto cristaliza al enfriar, y se recrystaliza, para obtener 3-(N-pirrolidil)- 17α -etinil- 17β -hidroxi-3,5(10),9(11)-estratrieno sustancialmente puro.

EJEMPLO 3º.

Se calienta una mezcla de 1g de 17α -etinil- 17β -hidroxi-4,9-estradien-3-ona, 100 mg de ácido p-toluensulfónico monohidratado y 20 ml de 2-etil-2-metil-1,3-dioxalano, y la butanona liberada, mezclada con el dioxalano como reaccionante, se destila despacio durante cinco horas, a presión atmosférica, a través de una pequeña columna de Claisen-Vigreux. La mezcla reaccionante enfriada se diluye con benceno, se lava sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso al 5% y con agua, se deseca sobre sulfato sódico, y se concentra hasta sequedad. La cristalización da 3-etilendioxi- 17α -etinil- 17β -hidroxi-5(10),9(11)-estradieno.

EJEMPLO 4º.

A una solución de 100 mg de 17α -etinil- 17β -hidroxi-4,9-estradien-3-ona en 3 ml de dioxano se añaden 2 ml de ortoformiato de etilo y 10 ml de ácido 2,4-dinitrobenzensulfónico. La mezcla reaccionante se agita tres horas a temperatura ordinaria, y se añade 1 ml de piridi-

307816



- 11 -

na, seguido a gotas de 5 ml de agua. Se separa la fase acuosa, y se extracta con benceno. Los extractos orgánicos se lavan con solución de bicarbonato potásico, y después con agua hasta neutralidad. Se deseca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se concentra en vacío, y da 3-etoxi-17 α -etinil-17 β -hidroxi-3,5(10),9(11)-estradieno.

EJEMPLO 5^a.

Se disuelve 1 g de 3-etilendioxi-17 α -etinil-17 β -hidroxi-5(10),9(11)-estradieno en 5 ml de 2,3-dihidropirano recién destilado; se añade 0,1 g de cloruro de p-toluensulfonil, y se deja reposar 14 horas la mezcla a temperatura ambiente. Se añaden 100 ml de éter, y la mezcla obtenida se lava sucesivamente con solución acuosa normal de hidróxido sódico y con agua; se deseca la capa éterea sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el filtrado, para obtener éter 3-etilendioxi-17 α -etinil-17 β -hidroxi-5(10),9(11)-estradien-17 β -tetrahidropiránflico sustancialmente puro.

Por este procedimiento, pero comenzando con 3-(N-pirrolidil)-17 α -etinil-17 β -hidroxi-3,5(10),9(11)-estradieno y 3-etoxi-17 α -etinil-17 β -hidroxi-3,5(10),9(11)-estradieno en lugar de 3-etilendioxi-17 α -etinil-17 β -hidroxi-5(10),9(11)-estradieno, se obtiene éter 3-(N-pirrolidil)-17 α -etinil-17 β -hidroxi-3,5(10),9(11)-estradien-17 β -tetrahidropiránflico y 3-etoxi-17 α -etinil-17 β -hidroxi-3,5(10),9(11)-estradieno.

EJEMPLO 6^a.

En un matraz de tres bocas, enfriado en hielo



seco y provisto de agitador, tubo de admisión y tubo de salida, se cargan 30 ml de amoniaco líquido, y se añaden en trocitos 78 mg de potasio metálico. Se agrega un indicio de cloruro férrico cristalino, y se agita la mezcla hasta extinguir el color azul. Se añaden 788 mg de éter 3-etoxi-17 α -etinil-3,5 (10),9 (11)-estratrien-17 β -tetrahidropirranílico en 10 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla durante tres horas, y se deja avaporar en la noche el amoniaco en una corriente lenta de nitrógeno, con sumo cuidado de excluir bien humedad y oxígeno. Después se añaden 50 ml de tetrahidrofurano seco, se agita la mezcla, y da una suspensión de sal potásica de éter 3-etoxi-17 α -etinil-3,5(10),9 (11)-estratrien-17 β -tetrahidropirranílico, que se utiliza sin más purificación.

Por este procedimiento, pero comenzando con litio sodio y calcio en lugar de potasio, se obtienen las correspondientes sales de estos elementos.

Siguiendo la técnica anterior, pero comenzando con éter 3-etilendioxi-17 α -etinil-5(10),9(11)-estradien-17 β -tetrahidropirranílico y éter 3-(N-pirrolidil)-17 α -etinil-3,5 (10),9 (11)-estratrien-17 β -tetrahidropirranílico en vez de éter 3-etoxi-17 α -etinil-17 β -hidroxi-3,5(10),9(11)-estratrien-tetrahidropirranílico, se obtienen las correspondientes sales metálicas de éter 3-etilendioxi-17 α -etinil-5(10),9(11)-estradien-17 β -tetrahidropirranílico y éter 3-(N-pirrolidil)-17 α -etinil-3,5(10),9(11)-estratrien-17 β -tetrahidropirranílico.

EJEMPLO 7^o.

A una suspensión de éter 3-etoxi-17 α -etinil-3,5

307816

- 13 -



(10),9(11)-estratrien-17 β -tetrahidropiranílico (sal potásica) en tetrahidrofurano se añade una solución de N-clorosuccinimida en tetracloruro de carbono. La mezcla se agita
 5 unas 18 horas a temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extracta con éter. Los extractos etéreos se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con agua; se desecan sobre sulfato sódico se filtran, y se evaporan hasta sequedad. El residuo oleoso se filtra a través de óxido de aluminio, y da otro aceite, que se cromatografía
 10 sobre alúmina alcalina activada. La elución da éter 3-etoxi-17 α -cloroetinil-3,5(10),9(11)-estratrien-17 β -tetrahidropiranílico.

Por este procedimiento, pero empleando N-bromosuccinimida en lugar de N-clorosuccinimida, se obtiene
 15 éter 3-etoxi-17 α -bromoetinil-3,5(10),9(11)-estradien-17 β -tetrahidropiranílico. Asimismo, comenzando con sales metálicas de éter 2-etilendioxi-17 α -etinil-5(10),9(11)-estradien-17 β -tetrahidropiranílico y de éter 3-(N-pirrolidil)-17 α -etinil-3,5(10),9(11)-estratrien-17 β -tetrahidropiranílico en vez de la de éter 3-etoxi-17 α -etinil-3,5(10),9(11)-estratrien-17 β -tetrahidropiranílico, se obtienen los éteres 3-etilendioxi-17 α -haloetinil-5(10),9(11)-estradien-17 β -tetrahidropiranílico y 3-(N-pirrolidil)-17 α -haloetinil-3,5(10),9(11)-estratrien-17 β -tetrahidropiranílico respectivos.
 25

EJEMPLO 8a.

Una solución de éter 3-etoxi-17 α -etinil-3,5(10),9(11)-estratrien-17 β -tetrahidropiranílico (0,2 mol) se añade, agitando vigorosamente, a una suspensión de so-
 30



damida en benceno (0,2 mol), y se agrega luego despacio una solución de 41,9 g (0,22mol) de cloruro de p-toluen-
fuldonilo en 100 ml de benceno. Después de calentar una ho-
ra areflujo, la mezcla reaccionante se descompone con ácido
5 clorhídrico diluido, y la capa bencénica se separa, se la-
va con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y
luego con agua. El extracto bencénico se deseca sobre sul-
fato sódico, se filtra, se concentra en vacío, y da un re-
siduo oleoso que se filtra a través de óxido de aluminio
10 para obtener otro aceite, que se cromatografía sobre alúmi-
na alcalina activada. La elución de éter 3-etoxi-17 α -cloro-
etinil-3,5(10),9(11)-estratrien-17 β -tetrahidropirani-
lico.

Por este procedimiento, pero comenzando con bromu-
ro de p-toluensulfonilo en lugar de cloruro de p-toluensul-
15 fonilo, se obtiene éter 3-etoxi-17 α -bromoetinil-3,5(10),9
(11)-estratrien-17 β -tetrahidropirani-
lico.

De conformidad con la técnica anterior, pero co-
menzando con éter 3-etilendioxi-17 α -etinil-5(10),9(11)-
estradien-17 β -tetrahidropirani-
20 lico y éter 3-(N-pirrolidil)-
17 α -etinil-3,5(10),9(11)-estratrien-17 β -tetrahidropirani-
lico en vez de éter 3-etoxi-17 α -etinil-3,5(10),9(11)-estra-
trien-17 β -tetrahidropirani-
lico, se obtienen los correspon-
dientes éteres 3-etilendioxi-17 α -haloetinil-5(10),9(11)-es-
tradien-17 β -tetrahidropirani-
25 haloetinil-3,5(10),9(11)-estratrien-17 β -tetrahidropirani-
lico.

EJEMPLO 92

A una solución de 400 mg de éter 3-etoxi-17 α -
30 cloroetinil-3,5(10),9(11)-estratrien-17 β -tetrahidropirani-

307816



- 15 -

lico en 40 ml de metanol, se añade 0,8 ml de ácido clor-
hidrico concentrado, y la mezcla reaccionante se agita du-
rante la noche a temperatura ambiente. Luego se retira el
metanol a presión reducida, se añade agua, y la mezcla re-
sultante se extrae con éter. Los extractos etéreos reu-
nidos se lavan con agua, se desecan sobre sulfato sódico,
se filtran y se evaporan hasta sequedad, para obtener 17 α -
cloroetinil-17 β -hidroxi-4,9-estradien-3-ona.

Por este procedimiento, pero comenzando con é-
ter-etoxi-17 α -bromoetinil-3,5(10),9(11)-estratrien-17 β -
tetrahidropirranílico, éter 3-etiléndioxi-17 α -cloroetinil-
5(10),9(11)-estradien-17 β -tetrahidropirranílico, éter 3-
etiléndioxi-17 α -bromoetinil-5,(10),9(11)-estradien-17 β -
tetrahidropirranílico, éter 3-(N-pirrolidil)-17 α -cloroeti-
nil-3,5(10),9(11)-estratrien-17 β -tetrahidropirranílico y
éster 3-(N-pirrolidil)-17 α -bromoetinil-3,5(10),9(11)-
estratrien-17 β -tetrahidropirranílico en vez de éter 3-
etoxi-17 α -cloroetinil-3,5(10),9(11)-estratrien-17 β -te-
trahidropirranílico, se obtiene la correspondiente 17 α -ha-
letinil-17 β -hidroxi-4,9-estradien-3-ona.

EJEMPLO 10.

A una solución de éter 17 α -etinil-4,9-estradien-
-3-ona-17 β -tetrahidropirranílico en clorformo, enfriada a
0°C, se añade a gotas, agitando, otra de cloro en clorfor-
mó. La solución se lava con otra acuosa saturada de bi-
carbonato sódico y agua, se deseca sobre sulfato sódico
y se evapora hasta sequedad, para obtener éter 20,21-diclo-
ro-4,8,20,19-porpregnatrien-3-ona-17 β -tetrahidropirranílico,



que se puede utilizar sin más purificación.

Por este procedimiento, pero empleando bromo en vez de cloro, se obtiene éter 20,21-dibromo-4,9,20,19-norpregnatrien-3-ona-tetrahidropiránilico.

5

EJEMPLO 11.

Se disuelve 100 mg de éter 17 α -etinil-4,9-estradien-3-ona-17 β -tetrahidropiránilico en 10 ml de la tetracloruro de carbono, y una mezcla de 20% mg de N-bromosuccinimida al 61 % (que contiene 125 mg de N-bromosuccinimida y 80 mg de bromuro potásico) se calienta a reflujo durante 14 horas. La mezcla se enfría y se filtra, y el filtrado se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y luego con agua. La solución en tetracloruro de carbono se deseca seguidamente sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora, y da éter 20,21-dibromo-4,9 20:19-norpregnatrien-3-ona-17 β -tetrahidropiránilico sustancialmente puro.

10

15

20

Por este procedimiento, pero con bromuro de sodio o de litio en vez de bromuro potásico, se obtiene el mismo producto.

25

De manera análoga, empleando un cloruro de metal alcalino en presencia de N-clorosuccinimida, en vez de un bromuro, se obtienen éter 20,21-dicloro-4,9,20,19-norpregnatrien-3-ona-17 β -tetrahidropiránilico.

30

Las mezclas de N-halosuccinimida y haluro de metal alcalino aquí utilizadas se pueden preparar como sigue: A una mezcla de 200 ml de metanol y 400 ml de agua, se añaden 65 g de hidróxido potásico. La solución se enfría a 0°C, y se añaden 99 g (1 mol) de succinimida, agitando vigorosa-

307816



- 17 -

mente. Después de eliminar por filtración todo el material insoluble, se agregan rápidamente 160 g (1 mol) de bromo, agitando. La mezcla de N-bromosuccinimida y bromuro potásico precipitada se retira por filtración, se lava con tres porciones de 100 ml de metanol, y se desecan en vacío sobre pentóxido de fósforo, para obtener 150 g de producto. El contenido en N-bromosuccinimida se determina por yodometría, y el bromuro potásico, incinerando con ácido perclórico.

EJEMPLO 12.

Se disuelve potasio en t-butanol. Este se elimina por destilación bajo nitrógeno, a presión reducida, y se reemplaza por benceno seco, al que se añade una solución de éter 20,21-dicloro-4,9,20,19-norpregnatrien-3-ona-17 β -tetrahidropirranílico en benceno. La mezcla se calienta cuatro horas a reflujo, y, cuando se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 4n, y se agita durante la noche. La capa bencénica se lava con bicarbonato sódico acuoso saturado, se deseca sobre sulfato sódico, se evapora hasta sequedad en vacío, y da 17 α -cloroetnil-17 β -hidroxi-4,9-estradien-3-ona.

Por el procedimiento anterior, pero comenzando con éter 20, 21-dibromo-4,9,20,19-norpregnatrien-3-ona-17 β -tetrahidropirranílico en vez de éter 20,21-dicloro-4,9,20,19-norpregnatrien-3-ona-17 β -tetrahidropirranílico, se obtiene 17 α -bromoetnil-17 β -hidroxi-4,9-estradien-3-ona.

EJEMPLO 13.

Se añade una solución de 17 α -etnil-17 β -hidroxi-

24 DIC



4,9-estra-dien-3-ona en 10 ml de n-butilamina a otra de acetato mercurico en 15 ml del mismo disolvente. Al cabo de dos minutos, cuando ha cesado de desprenderse calor, se vierte la mezcla en 50ml de ácido sulfúrico 0,5n frío como hielo, y se extracta la fracción neutra con acetato de etilo. El extracto etilacético se deseca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El residuo se recristaliza en benceno, y da di(17 α -etinil-17 β -hidroxi-4,9-estradien-3-ona) mercurica.

10

EJEMPLO 14.

A una solución agitada de di(17 α -etinil-17 β -hidroxi-4,9-estradien-3-ona) mercurica en 150 ml de benceno se añade a gotas una solución de 1,81 g de bromo en 20 ml de benceno. Después de agregar 80% del bromo, persiste un color rojo. Terminada la adición, se agita la mezcla diez minutos mas, y el disolvente se elimina a menos de 60°C. en vacío. El residuo se extracta varias veces con petroleo ligero y benceno enfriado, y el extracto se depura de bromuro mercurico pasándolo por una columna corta de carbón vegetal y 1:10 de carbón vegetal con paladio al 10%. La evaporación del eluato, seguida de recristalización en acetato de etilo, da 17 α -bromoetinil-17 β -hidroxi-4,9-estradien-3-ona.

15

Por este procedimiento, pero empleando bromo en tetracloreuro de carbono en vez de bromo en benceno, se obtiene 17 α -cloro-etinil-17 β -hidroxi-4,9-estradien-3-ona.

20

De acuerdo con igual tecnica, pero comenzando por el correspondiente acetiluro argéntico en vez del



mercúrico, se obtiene el mismo producto.

N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente:

5 1.-Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende reemplazar el átomo de hidrógeno δ del grupo etinilo por un halógeno.

10 2.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende reemplazar el átomo de hidrogeno del grupo etinilo por bromo.

15 3.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende reemplazar el átomo de hidrogeno δ del grupo etinilo por cloro.

20 4.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende formar un 3-alquilendioxid derivado de una 17α -etinil- 17β -hidroxi-estra-4,9 -dien-3-ona; hacer reaccionar este derivado con dihidropirano, tratar el éster tetrahidropiranilico resultante con un metal alcalino en amoniaco líquido, y la sal alcalimetálica así obtenida con una N-haloaceilamina, e hidrolizar el 17α - haloetinil compuesto resultante, para eliminar los grupos laquilendioxi y tetrahidropiranilo.

25 30 5.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende la reacción de una 17α -etinil- 17β -hidroxi -estra-4,9-dien-3-ona con etilenglicol; la



reacción del 3-etilendioxicompuesto resultante con dihidropirano; la reacción del éter 17-tetrahidropiranílico así formado con sodio en amoniaco líquido; la reacción de la sal sódica resultante con N-clorosuccinimida, y la hidrolisis del 17 α -haloetinilcompuesto así obtenido, para eliminar los grupos etilendioxi y tetrahidropiranilo.

6.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17 α -etinilesteroides de la serie del estrano el cual comprende la reacción de una 17 α -etinil-17 β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona con 2-etil-2-metil-1,3-dioxolano; la del 3-etilen-dioxicompuesto resultante con dihidropirano= la del éter 17-tetrahidropiranílico así obtenido con sodio en amoniaco líquido; la de la sal sódica resultante con n-clorosuccinimida, y la hidrolisis del 17 α -haloetinilcompuesto así formado, para eliminar los grupos etilendioxi y tetrahidropiranílico.

7.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17 α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende la formación de un éter anólico de una 17 α -etinil-17 β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona; la reacción de dicho éter con dihidropirano; la del éter 17-tetrahidropiranílico resultante con un metal alcalino en amoniaco líquido; la de la sal alcalimetálica así formada con una N-haloacilamida, y la hidrolisis del 17 α -haloetinilcompuesto resultante, para regenerar los grupos 3-oxo y 17 α -hidroxilo.

8.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17 α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende la reacción de una 17 α -etinil-17 β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona con ortoformiato de etilo;

307816 24



-21-

la del 3-etoxienoléter resultante con dihidropirano; la del
éter 17-tetrahidropiranílico así obtenido con sodio en amo-
niaco líquido; la de la sal sódica formada con N-clorosuc-
cinimida, y la hidrólisis del 17 α -cloroetinilcompuesto
5 resultante, para regenerar los grupos 3-oxo y 17 β -hidroxilo.

9.- Procedimiento para aumentar la actividad
progestativa de 17 α -etinilesteroides de la serie del es-
trano, el cual comprende la reacción de una 17 α -etinil-
17 β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona con pirrolidina; la del
10 3-(N-pirrolidinil)-compuesto-resultante con dihidropirano
la del éster 17-tetrahidropiranílico así obtenido con un
metal alcalino en amoniaco líquido; la de la sal alcalimé-
talica resultante con una n-haloacilimida, y la hidrólisis
del 17 α -haloetinilcompuesto formado, para regenerar los
15 grupos 3-oxo y 17 β hidroxilo.

10.- Procedimiento para aumentar la actividad
progestativa de 17 α -etinilesteroides de la serie del es-
trano, el cual comprende la reacción de una 17 α -etinil-
17 β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona con pirrolidina; la
20 del 3-(n-pirrolidinil)-compuesto resultante con dihidro-
pirano; la del éster 17-tetrahidro piranílico así obtenido
con sodio en amoniaco líquido; la de la sal sódica resul-
tante con n-clorosuccinimida, y la hidrólisis del 17 α -clo-
roetinilcompuesto formado, para regenerar los grupos 3-oxo
25 y 17 β -hidroxilo.

11.- Procedimiento para aumentar la capaci-
dad progestativa de 17 α -etinilesteroides de la serie del
estrano, el cual comprende la formación de un 3- alqui-
lendioxiderivado de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-estra-4,9
30 -dien-3-ona; la reacción de dicho derivado con dihidro-



pirano; la del éter 17 -tetrahidropiranilico resultante con una amida de metal alcalino y un haluro de sulfonilo, y la hidrolisis del 17 α -haloetinilcompuesto formado, para regenerar los grupos 3-oxo y 17 β -hidroxilo.

5

12.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17 α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende la reacción de una 17 α -etinil-17 β -hidroxí-estra-4,9-dien-3-ona con 2-etil-2-metil-1,3-dioxalano; la del etilendioxicompuerto resultante con dihidropirano; la del éter 17-tetrahidropiranilico así formado con sodamida y cloruro de p-toluensulfonilo, y la hidrólisis del 17 α -cloroetinilcompuesto resultante, para regenerar los grupos 3-oxo y 17 β -hidroxilo.

10

13.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17 α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende la formación de un enoléter de una 17 α -etinil-17 β -hidroxí-estra-4,9-dien-3-ona; la reacción de dicho éter con dihidropirano, la del éter 17-tetrahidropiranilico resultante con una amida de metal alcalino y un haluro de sulfonilo, y la hidrolisis del 17 α -haloetinilcompuesto formado, para regenerar los grupos 3-oxo y 17 β -hidroxilo.

15

20

25

30

14.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17 α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende la reacción de una 17 α -etinil-17 β -hidroxí-estra-4,9-dien-3-ona con ortoformiato de etilo la del 3-etoxienoléter resultante con dihidropirano; la del éter 17-tetrahidropiranilico con sodamida y cloruro de p-toluensulfonilo, y la hidrolisis del 17 α -cloroetinilcompuesto formado, para regenerar los grupos 3-oxo y 17 β -

307816

- 23 -



hidroxilo.

15.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende la reacción de una 17α -etinil-
5 17β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona con pirrolidina; la del 3-(N-pirrolidinil)-compuesto resultante con dihidropirano; la del éter 17 -tetrahidropirranílico formado con sodamida y cloruro de p-toluenesulfonilo, y la hidrólisis del
10 17α -cloroetinilcompuesto resultante para regenerar los grupos 3-oxo y 17β -hidroxilo.

16.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende la reacción de una 17α -etinil-
15 17β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona con dihidropirano; la del éter tetrahidropirranílico resultante con bromo molecular; la deshidrobromación del 20,21-dibromopregnatrieno formado, por reacción con unlevialcóxido de metal alcalino, y la hidrólisis para regenerar el grupo 17β -hidroxilo.

17.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende la reacción de una 17α -etinil-
20 17β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona con dihidropirano; la del éter tetrahidropirranílico resultante con cloro molecular; la deshidrocloración del 20,21-dicloropregnatrieno formado, por reacción con un levialcóxido de metal alcalino,
25 y la hidrólisis para regenerar el grupo 17β -hidroxilo.

18.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende la reacción de una 17α -etinil-
30 17β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona con dihidropirano; la del



éster tetrahidropiranílico resultante con bromo molecular; la deshidrobromación del 20,21-dibropregnatrieno formado, por reacción con t-butóxido potásico, y la hidrólisis para regenerar el grupo 17β -hidroxilo.

5

19.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende la reacción de una 17α -etnil- 17β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona con dihidropirano; la del éster tetrahidropiranílico resultante con cloro molecular; la deshidrocloración del 20,21-dicloropregnatrieno formado, por reacción con t-butóxido potásico, y la hidrólisis para regenerar el grupo 17β -hidroxilo.

10

15

20.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende la reacción de un 17α -etnil- 17β -hidroxi-estra-4,9-dieno con dihidropirano; la del éster tetrahidropiranílico resultante con una N-haloacilimida y una sal de metal alcalino; la deshidrohalogenación del 20,21-dihalopregnatrieno formado, por reacción con un levialcoxido de metal alcalino, y la hidrólisis para regenerar el grupo 17β -hidroxilo.

20

25

21.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende la reacción de una 17α -etnil- 17β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona con dihidropirano; la del éster tetrahidropiranílico resultante con N-clorosuccinimida y un cloruro de metal alcalino; la deshidrocloración del 20,21-dicloropregnatrieno formado, por reacción con t-butóxido potásico, y la hidrólisis para regenerar el grupo 17β -hidroxilo.

30

22.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17α -etinilesteroides de la serie del es-

307816



- 25 -

trano, el cual comprende la reacción de una 17α -etinil- 17β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona con dihidropiramo; la del éter tetrahidropiranílico resultante con N-bromosuccinimida y un bromuro de metal alcalino; la deshidrobromación del 20,21-dibromopregnatrieno formado, por reacción
5 con t-butóxido potásico, y la hidrólisis para regenerar el grupo 17β -hidroxilo.

23.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende la reacción de una 17α -etinil- 17β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona con un levialcanoato de metal pesado, y la del compuesto resultante con cloro molecular.
10

24.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende la reacción de una 17α -etinil- 17β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona con un levialcanoato de metal pesado, y la del compuesto resultante con bromo molecular.
15

25.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende la reacción de una 17α -etinil- 17β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona con un acetato mercurico, y la del compuesto resultante con cloro molecular.
20

26.- Procedimiento para aumentar la actividad progestativa de 17α -etinilesteroides de la serie del estrano, el cual comprende la reacción de una 17α -etinil- 17β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona con un acetato mercurico, y la del compuesto resultante con bromo molecular.
25

27.- Procedimiento para aumentar la activi-
30

3 7816



- 26 -

dad progestativa de 17 α -etinilesteroides de la serie del estrano.

Esta memoria consta de veintiseis páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA,

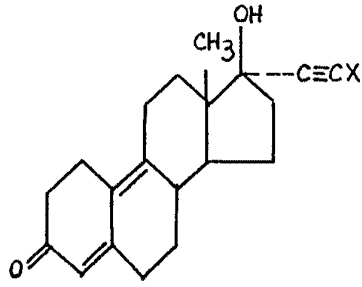
24 DIC. 1964

P. A.

A large, stylized handwritten signature consisting of several overlapping, sweeping strokes.

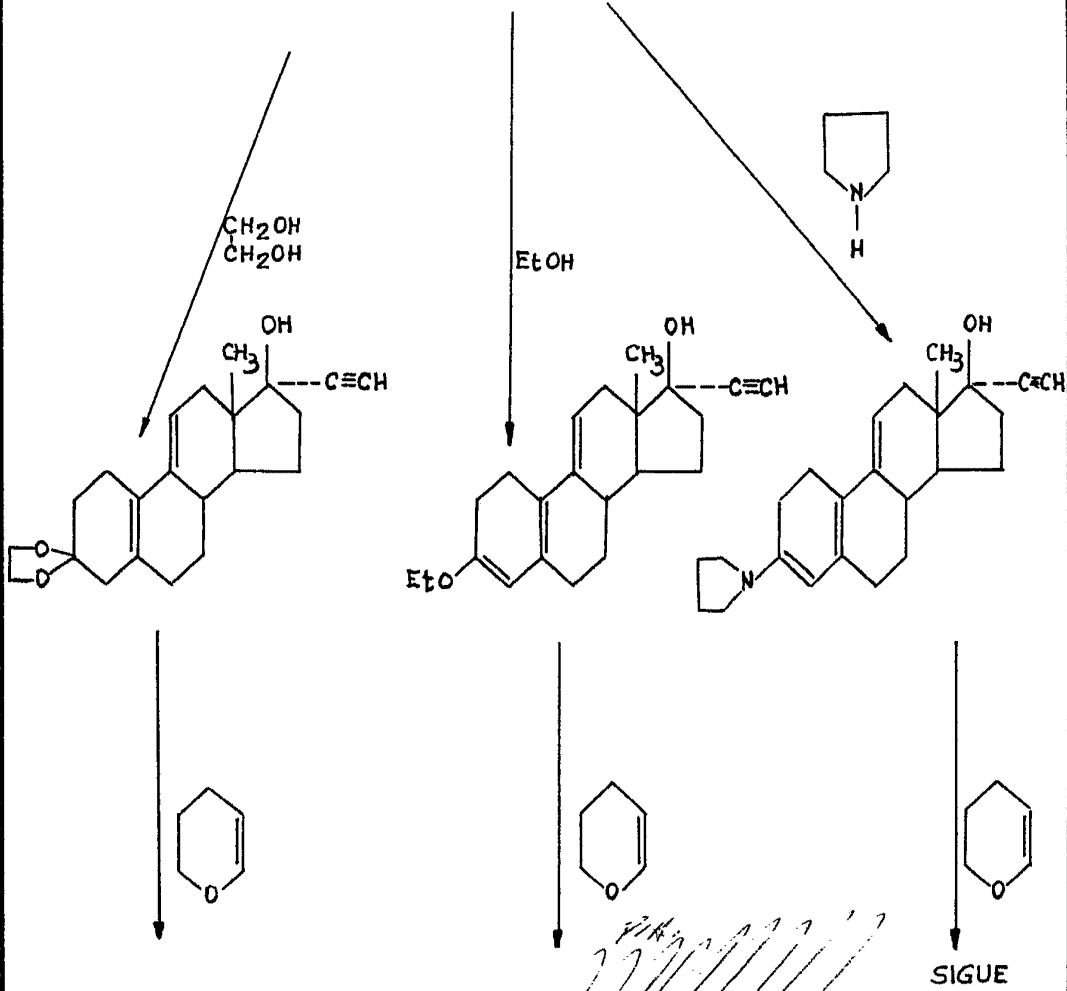
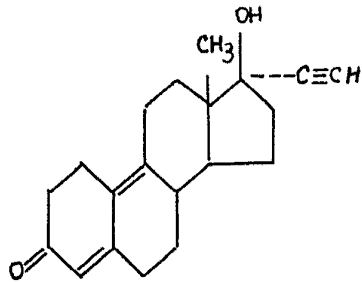


9119



FORMULA 1

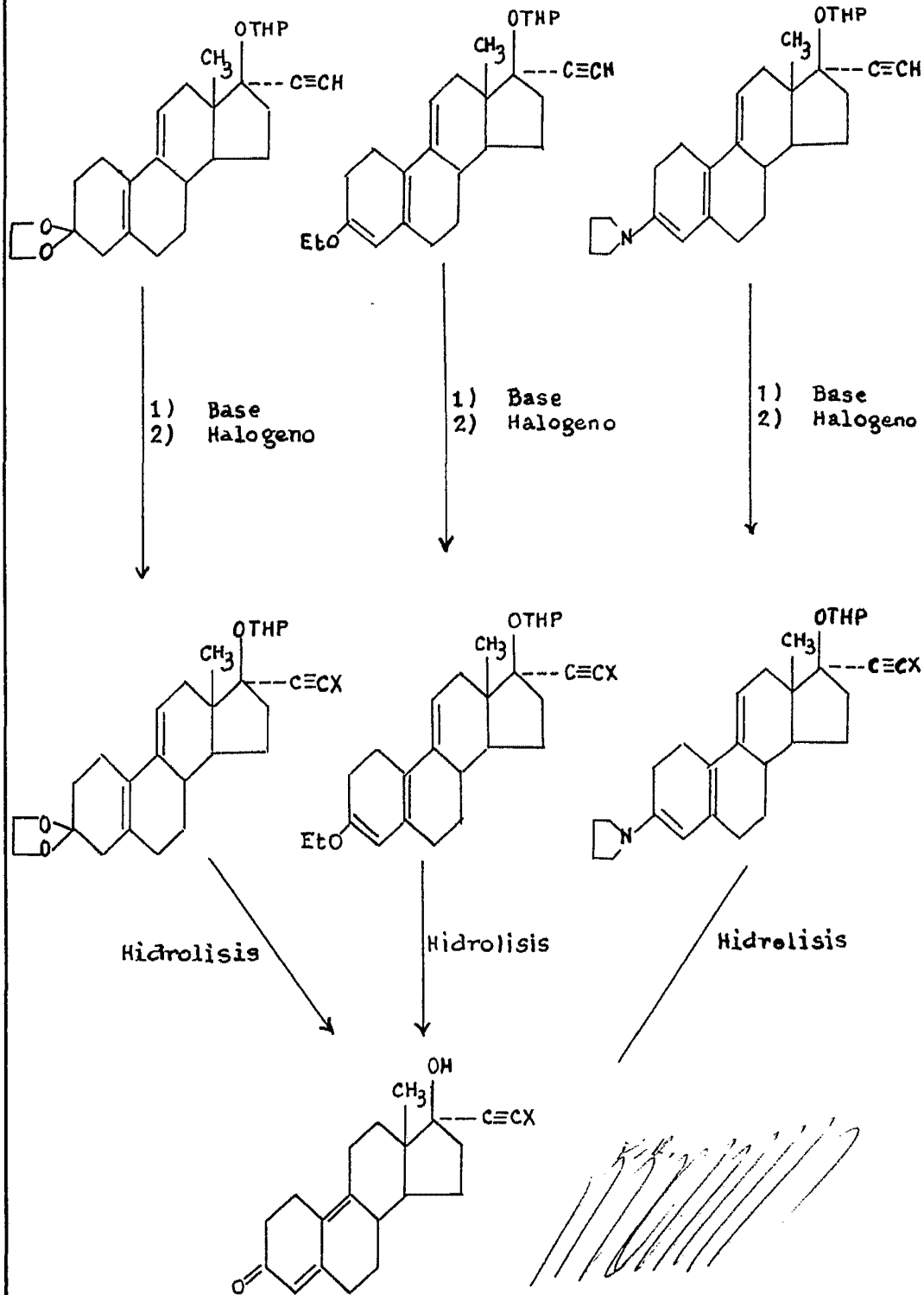
FORMULAS 2





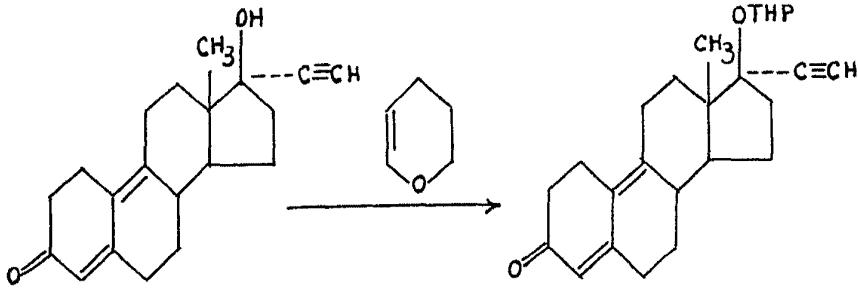
9119

FORMULAS 2
(CONTINUACION)

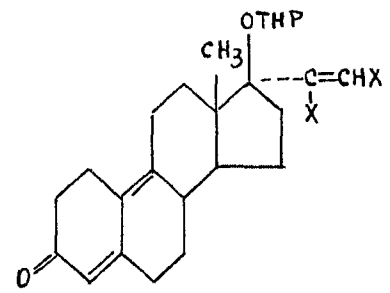




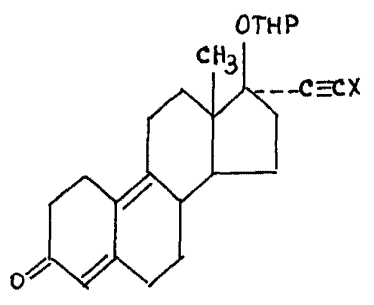
9119



halogenación →

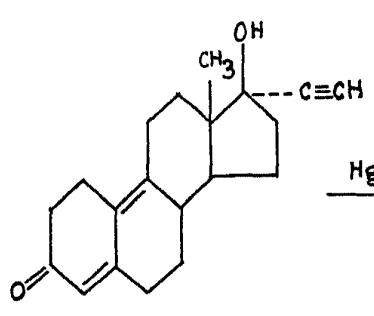


base →

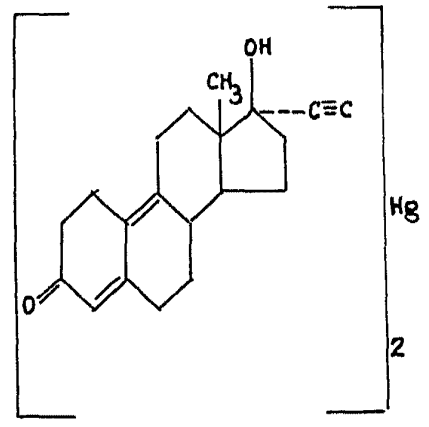


FORMULAS 3

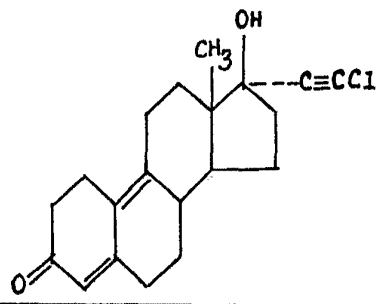
FORMULAS 4



$Hg(OOCCH_3)_2$

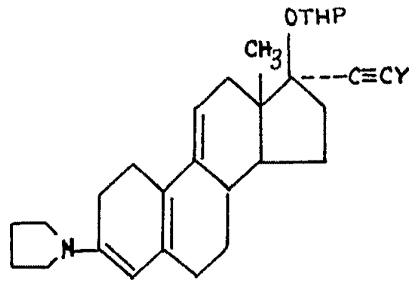
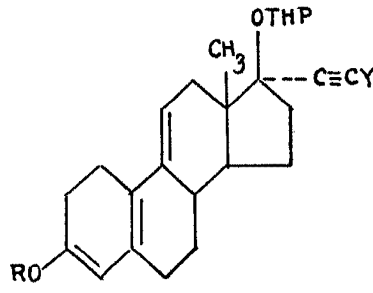
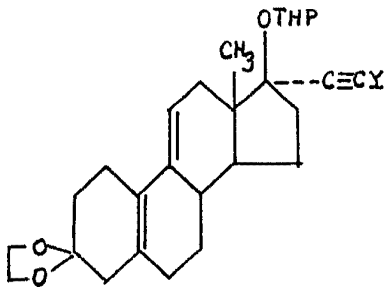


Cl_2 →



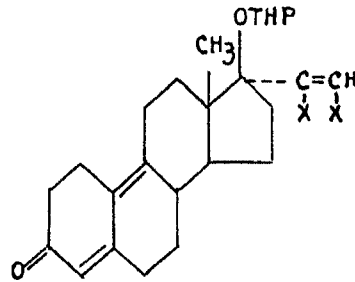
Pat. 1,111,111

9114

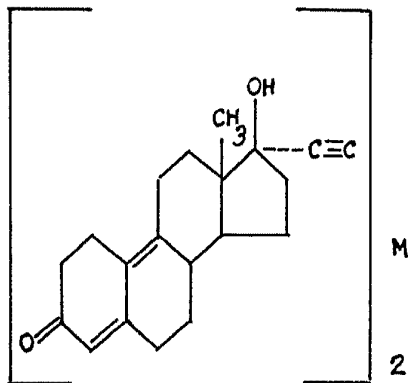


FORMULAS 5

FORMULA 6



FORMULA 7



Pr. A.