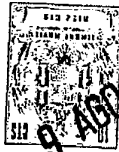


31 4588

8 AGO 1965

P.- 29.597

PHN 459 C



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 24 de Junio de 1.965, con el número 314.588

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. PHILIPS'GLOBELAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa, establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda, por:

"UN METODO DE PRODUCIR 3-CETO-4,6-BISDEHIDRO-6-HALOGENO-9BETA,

10 ALFA-ESTEROIDES"

Es conocido que se pueden preparar 4,6-dien-3-onas de la serie del estrano por oxidación con dióxido de manganeso de 3-aciloxi- ó 3-alcoxi-3,5-estradienos.

Los materiales de partida, o son no sustituidos en el átomo de carbono 6 ó contienen un grupo metilo en dicho átomo de carbono. Además es conocido producir 3-ceto-4,6-bis-de-hidro-esteroides de las series del androstano y del pregnano tratando un 3-enoléter-3,5-bis-de-hidro-esteroide con una benzoquinona, tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido p-toluen-sulfó-

9 AGO 1963

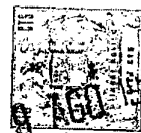
nico. Los compuestos de partida en esta reacción pueden contener o no un átomo de 6-cloro o de 6-fluoro.

Es también conocido oxidar determinados 3-enol metil éteres de esteroides con cromato de t. butilo para producir las correspondientes 4,6-dien-3-onas. Por ejemplo, de acuerdo con este procedimiento, se produce 17 alfa-acetoxi-6-cloro-pregna-4,6-dieno-3,20-diona a partir del 3-enol metiléter de 17 alfa-acetoxi-6-cloro-preg-4-eno-3,20-diona (Chem. Pharm. Bull. 11, pág. 1167 y siguientes (1963)). Todas estas reacciones conocidas se efectuaron con esteroides que tenían la configuración normal en los átomos de carbono 8,9,10,13 y 14.

Se ha encontrado ahora que se pueden convertir convenientemente los 3-alcoxi-3,5-bis-de-hidro-6-fluoro (ó 6-cloro- ó 6-bromo-)-9 beta, 10 alfa-esteroides en los 3-ceto-4,6-bis-dehidro-6-fluoro (ó 6-cloro ó 6-bromo-)-9beta, 10 alfa-esteroides por oxidación con dióxido de manganeso.

Los 9 beta-10 alfa-esteroides a utilizar como materiales de partida se desvían en su configuración estereoquímica del núcleo esteroide de los esteroides normales. Mientras que los últimos compuestos tienen una configuración 8 beta, 9 alfa, 10 beta, 13 beta, 14 alfa-, estos materiales de partida tienen la configuración 8 beta, 9 beta, 10 alfa, 13 beta, 14 alfa-. Ya que la desviación en la configuración estereoquímica se refiere sólo a los átomos de carbono 9 y 10, estos materiales de partida se describen mencionando las estructuras de desviación en estos dos últimos átomos de carbono solamente: es decir 9 beta, 10 alfa.

Un grupo 3-alcoxi comprende grupos alcoxi alifáticos o alifáticos-aromáticos mixtos que contienen 1-10 átomos de carbono. Como tales se pueden mencionar los grupos metoxi-, eto-



xi- propoxi-, terc-butoxi-, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi- y benciloxi. Sin embargo un grupo 3-alcoxi es preferiblemente un grupo alcoxi alifático que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

5 Un grupo hidroxil eterificado en el átomo de carbono 17, comprende también grupos alcoxi alifáticos o alifáticos-aromáticos mixtos que contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Junto a los ejemplos específicos anteriormente citados se pueden mencionar también los siguientes: ciclopent-1'-eniloxi-, 1'-etoxi-
10 xi-ciclopentiloxi- y tetrahidro-piraniiloxi-.

Un grupo hidroxil esterificado en el átomo de carbono 17 comprende el grupo acilo de un ácido inorgánico o de un ácido alifático mono- di- o tricarboxílico que contiene entre 1 y 20 átomos de carbono, o el grupo acilo de un ácido carboxílico-
15 co-aromático mixto. Ejemplos de estos grupos OR son los grupos formoxi-, acetoxi-, propionoxi-, butiroxi-, los grupos acil-oxi- del ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido enántico, ácido undeciloico, ácido caproico, ácido pivalico, ácido succínico, ácido malónico, ácido cítrico, ácido benzcico
20 y ácido p-hexiloxi-fenil propiónico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

Se deberá hacer observar que se han descrito métodos de producir 3-alcoxi-3,5-bis-de-hidro-6-fluoro-9-beta-10 alfa-esteroides, y los correspondientes compuestos de 6-cloro y 6-bromo,
25 mo, en nuestras anteriores solicitudes pendientes PHN. 40 y PHN. 140 en las que se indican nuevas propiedades farmacológicas de los 3-ceto-4,6-bis-dehidro-6-fluoro-9 beta, 10 alfa-esteroides y los correspondientes compuestos de 6-cloro y 6-bromo.

30 La oxidación de acuerdo con el invento se ha de llevar a



cabo evitando condiciones hidrolizantes de la función 3-enol-éter. Así, se ha de excluir la presencia de ácidos de acción fuerte. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo bajo condiciones neutras o débilmente ácidas, por ejemplo en un medio 5 que comprende una solución acuosa de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, tales como ácido acético.

Disolventes apropiados para el material de partida son hidrocarburos aromáticos o alifáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y nuevos éteres cíclicos tales como dioxano, te-10 trahidrofurano, en presencia o no de agua. Otros disolventes apropiados son las soluciones acuosas de ácidos carboxílicos alifáticos que contienen entre 1 y 6 átomos de carbono, tales como ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico. El tiempo de reacción puede variar entre 5 minutos y 24 horas depen-15 diendo de la temperatura de reacción, del tipo de sustituyente en el átomo de carbono 6 y del estado de actividad del agente oxidante. A este último respecto se puede hacer observar que un método apropiado para preparar dióxido de manganeso ha sido descrito en la memoria de la patente británica nº 871.487.

20 La temperatura de reacción puede variar entre 0 y 100°C, pero se mantiene preferiblemente a aproximadamente 5-30°C.

El material de partida a utilizar en el procedimiento del invento puede contener otros sustituyentes distintos de los ya indicados. En particular se pueden utilizar los materiales de 25 partida que juntamente con una agrupación 3-alcoxi-3,5-bis-dehidro-6-halógeno, contienen en el átomo de carbono 17 un grupo acetilo y un átomo de hidrógeno, o un grupo acetilo o un grupo hidroxilo o hidroxilo esterificado o esterificado en el átomo de carbono 17, un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxilo, ó hidro-30 xi esterificado o esterificado. Preferiblemente, el método de

9-158-950

sio en 60 ml. de ácido acético al 85%. Seguidamente, a 0°C, mientras se agitaba, se añadió gota a gota una solución de 8,25 mg. de bromo en 15 ml. de ácido acético. Después de agitar durante algún tiempo, se obtuvo 6 beta-bromo-9 beta, 10 alfa-
5 pregn-4-eno-3,20-diona, que fué recristalizada a partir de acetato de etilo.

Una solución de 1,18 g. de 6 beta-bromo-9 beta, 10 alfa-pregn-4-eno-3,20-diona y 50 mg. de ácido p-toluen-sulfónico en una mezcla de 5 ml. de cloruro de metileno, 20 ml. de dioxano
10 seco purificado (el dioxano fué purificado de acuerdo con I.F. Fieser, Exp. Org. Chem. 19, 369), y 1,2 ml. de ortoformiato de etilo recientemente destilado, fué dejada reposar a la temperatura ambiente durante 20 horas. De acuerdo con el cromatograma de capa delgada, se probó que ya no estaba presente más mate-
15 rial de partida en la mezcla de reacción bruta. Después de dilución con 300 ml. de éter de petróleo y de la adición de 1 ml. de piridina seca, la mezcla de reacción fué filtrada a través de una columna de 20 g. de gel de sílice. La elución se completó con 200 ml. de una mezcla (1 + 3) de benceno y éter de petróleo.
20 La repetición del proceso de filtración a través de otros 20 g. de gel de sílice dió 0,8 g. de 3-etoxi-6-bromo-9 beta, 10 alfa-pregna-3,5-dien-20-ona aceitosa, después de evaporación de los disolventes a vacío. El 3-enol éter fué disuelto en 8 ml. de ácido acético y la solución fué añadida a una suspensión de 3,5
25 g. de dióxido de manganeso en 35 ml. de ácido acético y 3,5 ml. de agua. Después de agitar durante una hora, la mezcla de reacción fué elaborada por filtración y evaporación de la parte principal del ácido acético a vacío. El residuo fué recogido en una mezcla de benceno y éter y el extracto fué lavado, hasta quedar
30 exento de ácido acético, con una solución de bicarbonato de sodio



- y agua. El secado, la filtración y la evaporación de los disolventes produjeron finalmente 0,77 g. de una resina con $n_D^{20}(1\%, 1\text{ cm}) = 342$ a $292\text{ m}\mu$. La cromatografía a través de una columna de 15 g. de gel de sílice y la elución con mezclas de benceno y acetona, que contenían cantidades crecientes del último disolvente, produjeron 0,37 g. de una fracción apropiada. La recrystalización a partir de etanol produjo 230 mg. de 6-bromo-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-dieno-3,20-diona con un punto de fusión de 105-107° C (descomposición) (vacío).
- 10 Constantes físicas de una preparación analíticamente pura:
Punto de fusión: 107-108° C (desc.) (vacío). $\epsilon(\lambda \text{ máxima} = 292\text{ m}\mu) = 19.000$. $[\alpha]_D^{25} = -321^\circ$.
Encontrado: C 64,0, 64,2; H 7,0, 7,0; Br 20,9, 20,8.
Calculado para: $C_{21}H_{27}O_2Br$ (391,36): C 64,45; H 6,95; Br 20,42.
- 15 Bandas de absorción en infrarrojo a: 1703, 1655, 1605, 1530, 1360, 1275, 1238, 1201, 1125, 892 y 794 cm^{-1} .

EJEMPLO 2

El 3,17-diacetato de 3,17 alfa-dihidroxi-9 beta, 10 alfa-pregna-3,5-dien-20-ona (Rec. Trav. Chim. 79, 1118 (1960)) fué clorado con cloro disuelto en una mezcla de éter, agua y ácido acético, en presencia de acetato de potasio. Esta reacción dió como resultado 17-acetato de 6 beta-cloro-17 alfa-hidroxi-9 beta, 10 alfa-pregn-4-eno-3,20-diona, cuyo compuesto fué aislado de la manera usual.

A una solución de 4,82 g. de 17-acetato de 6 beta-cloro-17 alfa-hidroxi-9 beta, 10 alfa-pregn-4-eno-3,20-diona en 90 ml. de dioxano seco purificado, se añadieron 4,2 ml. de ortoformiato de etilo y 160 mg. de ácido p-toluen-sulfónico. La mezcla fué mantenida en la oscuridad a la temperatura ambiente



durante 20 horas. Seguidamente, se añadieron a la mezcla de reacción 1 litro de éter de petróleo y 1 ml. de piridina seca, después de lo cual la solución lechosa fué filtrada a través de una columna de 48 g. de gel de sílice. La primera fracción
5 (1 litro) contenía 4,25 g. de producto eterificado. La elución con 0,5 litros de éter de petróleo-benceno (1 + 1) proporcionó una segunda fracción de 0,44 g. Los residuos combinados fueron recristalizados a 0° C a partir de etanol que contenía 1 % de piridina, produciendo 3,72 g. de 17-acetato de 3-etoxi-
10 xi-6-cloro-17 alfa-hidroxi-9 beta, 10 alfa-pregna-3,5-dien-20-ona, con un punto de fusión de 133,5-135° C y un $a(1\%, 1\text{ cm}) = 453$ a $253\text{ m}\mu$.

Constantes físicas de la sustancia analíticamente pura:

Punto de fusión: 134,5-135,5°. $[\alpha]_D^{25} = +52^\circ$. $\epsilon(\lambda \text{ máxima} = 253\text{ m}\mu) = 19.600$.

Encontrado: C 69,3; H 8,2; Cl 8,3.

Calculado para: $C_{25}H_{35}O_4Cl$ (435,02): C 69,02; H 8,11; Cl 8,15.

Bandas de absorción en infrarrojos a: 1741, 1712, 1648, 1619, 1381, 1353, 1248, 1238, 1227 y 1194 cm^{-1} .

20 A una suspensión de 17,5 g. de dióxido de manganeso en 210 ml. de ácido acético y 17,5 ml. de agua, se añadieron 3,5 g. de 17-acetato de 3-etoxi-6-cloro-17 alfa-hidroxi-9 beta, 10 alfa-pregna-3,5-dien-20-ona. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 3 horas, el dióxido de manganeso
25 fué extraído por succión y el material sólido obtenido fué lavado a fondo con 150 ml. en total de ácido acético. La concentración a vacío fué seguida por el vertido en agua y la extracción con una mezcla de benceno y éter. El residuo resinoso mostró un $a(1\%, 1\text{ cm.}) = 394$ a $285\text{ m}\mu$.

30 Una solución de este residuo en benceno fué cromatografía-

304030



da a través de una columna de 70 g. de gel de sílice. La elución se efectuó con mezclas de benceno y acetona que contenían cantidades crecientes del último disolvente. La combinación de las fracciones apropiadas dió 2,4 g. de una resina, la cual
5 fué cristalizada a partir de etanol a la temperatura ambiente. Los cristales de 17-acetato de 6-cloro-17 alfa-hidroxi-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-dieno-3,20-diona (1,77 g.) fundían a 145° C (sinterización) y 150,5-151° C (descomposición) y mostraron un $n_D^{25}(1\%, 1\text{ cm.}) = 524$ a $285\text{ m}\mu$.

10 Constantes físicas del compuesto puro:

Punto de fusión: 150-151° (desc.). ϵ (λ máxima = $286\text{ m}\mu$) = 20.800. $[\alpha]_D^{25} = -401^\circ$.

Encontrado: C 67,5, 67,5; H 7,2, 7,1; Cl 9,5, 9,6.

Calculado para: $C_{23}H_{29}O_4Cl$ (404,94): C 68,21; H 7,22; Cl 8,75.

15 Bandas de absorción en infrarrojo a: 1742, 1718, 1665, 1620, 1590, 1370, 1355, 1252, 1240, 1060, 1028 y 896 cm^{-1} .

EJEMPLO 3

Se añadió 17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-androst-4-en-3-
20 ona a acetato de isopropenilo que contenía unas pocas gotas de ácido sulfúrico concentrado. El 3,17-diacetato de 9 beta, 10 alfa-androsta-3,5-dieno-3,17 beta-diol, así producido, fué aislado de la manera normal y fué cristalizado a partir de metanol. El producto cristalino fué disuelto en dietiléter, a
25 cuya solución se añadió una solución de acetato de sodio exento de agua en ácido acético acuoso al 85 %, a una temperatura de -10° C. Esta solución fué clorada por adición de una solución de gas cloro en ácido acético. Así, se produjo una mezcla de 17-acetatos de 6 alfa- y 6 beta-cloro-17 beta-hidroxi-9 beta,
30 10 alfa-androst-4-en-3-ona. Por cromatografía y cristalización

9-AGB-1963

fraccionada se puede aislar el isómero 6 beta-cloro.

A una solución de 3 g. de 17-acetato de 6 beta-cloro-17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-androst-4-en-3-ona en 60 ml. de dioxano seco recientemente destilado, se añadieron 3 ml. de ortoformiato de etilo recientemente destilado y 120 mg. de ácido p-toluensulfónico. La solución fué dejada reposar a la temperatura ambiente en la oscuridad durante 20 horas. Después de la adición de una mezcla de 1,5 litros de éter de petróleo y 1 ml. de piridina seca, la mezcla de reacción fué cromatografiada a través de una columna de 60 g. de gel de sílice. La elución se efectuó con un total de 1 litro de benceno-éter de petróleo (1 + 3). Las fracciones que contenían el 3-enoléter (cromatografía en capa delgada) fueron combinadas y los disolventes fueron evaporados a vacío. Como se probó que estaba presente algo de orto-formiato de etilo en el residuo, se repitió la filtración a través de gel de sílice. Por este procedimiento se obtuvieron 2,98 g. de 17-acetato de 3-etoxi-6-cloro-9 beta, 10 alfa-androsta-3,5-dien-17 beta-ol casi puro, que no pudo ser hecho cristalizar.

El 3-enol éter (2,85 g.) fué disuelto en 25 ml. de ácido acético y la solución fué añadida a una suspensión bien agitada de 12,5 g. de dióxido de manganeso en una mezcla de 125 ml. de ácido acético y 12,5 ml. de agua. La cromatografía en capa delgada indicó que la reacción estaba casi completa en aproximadamente 5 minutos. Después de agitar durante 45 minutos, se efectuó la elaboración por filtración del dióxido de manganeso, y por concentración del filtrado a vacío a 60° C aproximadamente. El residuo fué vertido en agua y la mezcla fué extraída con benceno-éter. El residuo (2,8 g.) mostró un $\alpha(1\%, 1\text{ cm.})$

(286 m_{μ}) = 523. Una solución de éste en benceno fué filtrada a



través de una columna de 30 g. de gel de sílice, después de lo cual se efectuó la elución con mezclas de benceno-acetona. El residuo (2,25 g.) obtenido después de la evaporación del disolvente, fué recristalizado a partir de etanol a 0° C para producir 1,79 g. de 17-acetato de 6-cloro-17 beta hidroxí-9 beta, 10 alfa-androsta-4,6-dien-3-ona con un punto de fusión de 146,5-152-153° C (desc.) (vacío) y a (1 %, 1 cm.) (286 m μ) = 574.

Dos recristalizaciones de una muestra a partir del mismo disolvente dieron una preparación analítica.

10 Punto de fusión: 158,5-159,5 (desc.) (vacío).

$$\varepsilon (\lambda \text{ máxima} = 286 \text{ m}\mu) = 21.400.$$

$$[\alpha]_D^{25} = -431,5^{\circ}.$$

Encontrado: C 68,6, 68,8; H 7,5, 7,7; Cl 10,0, 10,0.

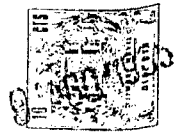
Calculado para: C₂₁H₂₇O₃Cl(362,90): C 69,50; H 7,50; Cl 9,77.

15 Bandas en infrarrojo a: 1740, 1670, 1620, 1590, 1420, 1250, 1048, 1032 y 890 cm⁻¹.

EJEMPLO 4

Se obtuvo 3-acetato de 3-hidroxí-9 beta, 10 alfa-pregna- 3,5-dien-20-ona por enol acetilación con acetato de isopropenilo en benceno, en presencia de ácido p-toluen-sulfónico y de 9 beta, 10 alfa-preg-4-eno-3,20-diona. El enol acetato fué obtenido con fluoruro de perclorilo en acetona-etanol en presencia de acetato de potasio para producir una mezcla de 6 alfa- y 6 beta-fluoro-9 beta, 10 alfa-pregn-4-eno-3,20-dionas. Esta mezcla fué separada en los isómeros 6 alfa- y 6 beta- por cromatografía y cristalización fraccionada.

Una solución de 1 g. de 6 alfa-fluoro-9 beta, 10 alfa-pregn-4-eno-3,20-diona y 40 mg. de ácido p-toluensulfónico en 20 ml. de dioxano seco, purificado y 1 ml. de ortoformiato de



etilo recientemente destilado, fué mantenida en la oscuridad durante 20 horas. La elaboración y la cromatografía dieron 0,95 g. de una resina no cristalizable, que es sustancialmente la 3-etoxi-6-fluoro-9 beta, 10 alfa-pregna-3,5-dien-20-ona.

5 Se añadió una solución de este enol éter en 15 ml. de ácido acético, a una suspensión de 5 g. de dióxido de manganeso en 35 ml. de ácido acético y 4,5 ml. de agua, después de lo cual la mezcla fué agitada durante 45 minutos. La elaboración y la cromatografía dieron 0,57 g. de un residuo, que fué recristali-
10 zado a partir de etanol a 0° C. La succión dió 0,33 g. de 6-fluoro-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-dieno-3,20 diona con un punto de fusión de 174 (s)-177-178,5° y un $n_D^{20} = 1,490$ a 285 m μ .

Los 3,17 beta-diacetoxi-17 alfa alcoholo (o alquinilo) inferior-9 beta, 10 alfa-androsta-3,5-dienos mencionados en los
15 ejemplos siguientes más abajo pueden ser preparados haciendo reaccionar 17 beta-hidroxi-17 alcoholo (o alquinilo) inferior-9 beta, 10 alfa-androst-4-en-3-onas con exceso de anhídrido acético en presencia de ácido p-toluen-sulfónico.

20

EJEMPLO 5

Una mezcla de 4,4 g. de 6 beta-cloro-17 alfa-metil-17 beta-acetoxi-9 beta, 10 alfa-androst-4-en-3-ona, preparada por cloración con cloro de 3,17 beta-diacetoxi-17 alfa-metil-9 beta,
25 ta, 10 alfa-androsta-3,5-dieno en un medio de acetato de potasio y ácido acético, 240 mg. de ácido p-toluen-sulfónico, 3,6 g. de éster etílico del ácido ortofórmico y 60 ml. de dioxano, fué dejada reposar durante 7 horas en la oscuridad a la temperatura ambiente. Esta solución fué añadida a gotas en un espacio de 5 minutos a una mezcla bien agitada de 240 ml. de ácido
30



acético glacial, 18 ml. de agua y 21,6 g. de dióxido de manganeso. Esta fué agitada durante 60 minutos a 25°C, después de esto fué separada por filtración del dióxido de manganeso y fué bien lavada con ácido acético glacial y cloruro de metileno.

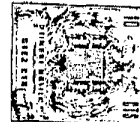
5 El filtrado fué vertido en agua-hielo y fué extraído con cloruro de metileno/éter de petróleo (1:1). El extracto orgánico fué lavado con una solución de carbonato de sodio y agua, fué secado con sulfato de sodio y fué evaporado. El residuo (4,6 g.)
10 de aluminio. La sustancia obtenida desde el eluato fué recristalizada a partir de acetona/hexano y produjo 2,5 g. de 6-cloro-17 alfa-metil-17 beta-acetoxi-9 beta, 10 alfa-androsta-4,6-dien-3-ona pura de punto de fusión 153-154°C.

UV: $\lambda_{\text{max.}} 286 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 21800$;
15 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -388^{\circ}$ (c = 0,1 en dioxano);
589b
bandas-IR a: 5,83; 6,05; 6,22; 6,35; 6,92; 7,36; 7,98 μ .

El compuesto es anabólicamente/androgénicamente activo; actúa uterotrópicamente e inhibe la acción del estradiol exogénico; muestra acción similar a la estrógena en animales intactos,
20 tos, pero no en animales castrados, y actúa como un fuerte gestágeno oralmente y parenteralmente.

EJEMPLO 6

Una solución de 846 mg. de 6 beta-bromo-17 alfa-metil 17
25 beta-acetoxi-9 beta, 10 alfa-androst-4-en-3-ona, preparada por bromación con bromo de 3,17-beta-diacetoxi-17 alfa-metil-9 beta, 10 alfa-androsta-3,5-dieno en un medio de acetato de potasio y ácido acético, 30 mg. de ácido p-toluen-sulfónico y 0,6 g. de éster etílico del ácido ortofórmico en 15 ml. de dioxano,
30 fué dejada reposar en la oscuridad durante 7 horas a la tempera-



tura ambiente. Esta solución fué añadida, mientras se agitaba, a una mezcla de 4,15 g. de dióxido de manganeso, 45 ml. de ácido acético glacial y 3,5 ml. de agua. Esta fué agitada durante 35 minutos y después de ésto fué filtrada. El filtrado fué vertido en agua-hielo y fué extraído con cloruro de metileno/éter de petróleo. El producto bruto obtenido a partir del extracto fué cromatografiado sobre gel de sílice con elución con benceno-acetona (98:2) y produjo 6-bromo-17 alfa-metil-17 beta-acetoxi-9beta, 10 alfa-androsta-4,6-dien-3-ona, punto de fusión 10 102°C (con descomposición) después de la cristalización a partir de acetona/hexano.

UV: λ_{max} 289 m μ , $\epsilon = 19800$;

$[\alpha]_D^{25} = -361^{\circ}$ (c = 0,1 en dioxano);

589
Bandas-IR a: 5,81; 6,04; 6,25; 6,34; 7,36; 8,02 μ .

15 El compuesto es anabólicamente/androgénicamente activo; actúa uterótrópicamente e inhibe la acción del estradiol exogénico.

EJEMPLO 7

20 Una solución de 1,8 g. de 6 beta-cloro-17 alfa-etil-17 beta acetoxi-9 beta, 10 alfa- androst-4 en -3-ona, preparada por cloración con cloro de 3,17 beta-diacetoxi-17 alfa-etil-9 beta, 10 alfa-androsta-3,5-dieno en un medio de acetato de potasio y ácido acético, 100 mg. de ácido p-toluen-sulfónico y 1,5 g. de 25 éster etílico del ácido ortofórmico en 25 ml. de dioxano, fué dejada reposar durante 6 horas a 25°C, después de ésto la solución fué añadida en 5 minutos a una mezcla de 9,0 g. de dióxido de manganeso, 100 ml. de ácido acético y 7,4 ml. de agua. Después de agitar durante 30 minutos, el precipitado fué separado por filtración y el filtrado fué vertido en agua-hielo. 30



Este fué extraído con cloruro de metileno/éster de petróleo, fué lavado hasta neutralidad con agua y fué secado sobre sulfato de sodio. Después de cromatografía sobre óxido de aluminio se obtuvo la 6-cloro-17 alfa-etil-17 beta-acetoxi-9beta, 10 alfa-
5 androsta-4,6-dien-3-ona como un aceite amarillento, que no cristalizó.

UV: $\lambda_{\text{max.}}$ 285 m μ , $\epsilon = 18000$;

$[\alpha]_{589}^{25^{\circ}} = -338^{\circ}$;

Bandas-IR a: 1736, 1675, 1621, 1592, 1247 cm $^{-1}$.

10

EJEMPLO 8

Una solución de 5 g. de 6 beta-cloro-17 alfa-etinil-17 beta-acetoxi-9-beta, 10 alfa, androst-4-en-3-ona, preparada por cloración con cloro del 3, 17 beta-diacetoxi-17 alfa-etinil-9
15 beta, 10 alfa-androsta-3,5-dieno en un medio de acetato de potasio, ácido acético y cloruro de metileno, 4,5 ml. de ortoformiato de etilo y 0,25 mg. de ácido p-toluen-sulfónico en 70 ml. de dioxano, fué dejada reposar en la oscuridad durante 5 $\frac{1}{2}$ horas. Esta solución fué añadida a gotas a una suspensión
20 de 24,5 g. de dióxido de manganeso en 220 ml. de ácido acético glacial y 18 ml. de agua, en un espacio de 10 minutos.

Se obtuvieron 5, 1 g. de un producto bruto el cual, después de recristalización a partir de cloruro de metileno/isopropiléter, produjo 3,2 g. de 6-cloro-17 alfa-etinil-17 beta-acetoxi-
25 9beta, 10 alfa-androsta-4,6-dien-3-ona pura de punto de fusión 244-245°C.

UV: $\lambda_{\text{max.}}$ 283 m μ , $\epsilon = 21900$;

$[\alpha]_{589}^{25^{\circ}} = -440^{\circ}$;

Bandas-IR a: 3104, 3232, 2301, 1741, 1670, 1657, 1614, 1580 y

30 1247 cm $^{-1}$.



El compuesto es progestacionalmente activo.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Suiza, el día 26 de Junio de 1.964, bajo el nº 8465/64, y Gran Bretaña, el día 22 de Enero de 1.965, bajo el nº 2919/65 prov., se
5 acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

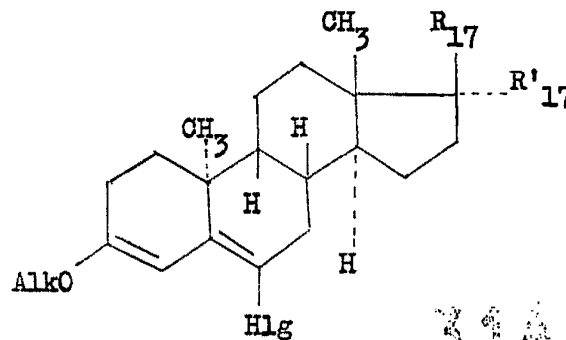
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un método de producir 3-ceto-4,6-bisdehidro-6-haló-
15 geno-9beta, 10alfa-esteroides, caracterizado porque un 3-alcoksi-3,5-bisdehidro-6-fluoro (ó 6-cloro ó 6-bromo)-9beta, 10alfa-esteroide es oxidado en presencia de un disolvente con dióxido de manganeso bajo condiciones de reacción neutras o débilmente ácidas.

20 2.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general

25



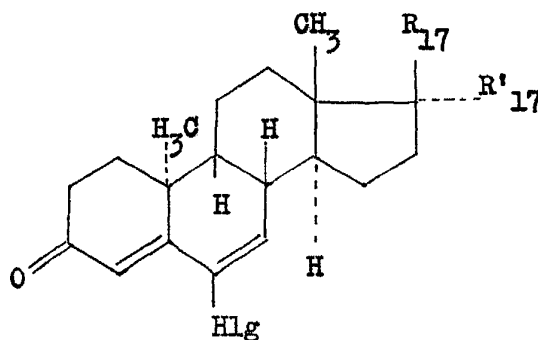
314588

30



en cuya fórmula AlkO representa un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, Hlg es un átomo de fluor, cloro o bromo, y R_{17} y R'_{17} representan en combinación un grupo acetilo beta-orientado y un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo beta-orientado y un grupo hidroxilo, hidroxilo esterificado o esterificado, o un grupo hidroxilo beta-orientado, hidroxilo esterificado o esterificado y un átomo de hidrógeno, es convertido en un compuesto de la fórmula

10



15

en cuya fórmula Hlg, R_{17} y R'_{17} tienen el significado mencionado anteriormente.

20

3.- Un método según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se lleva a cabo la oxidación bajo condiciones acuosas en presencia de un ácido carboxílico alifático que contiene 1-6 átomos de carbono.

25

4.- Un método según la reivindicación 3, caracterizado porque se lleva a cabo la oxidación en presencia de ácido acético.

30

5.- Un método según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la reacción es llevada a cabo en una solución acuosa de un éter cíclico, por ejemplo dioxano o tetrahydrofurano.

6.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones

9
AGU 1965

precedentes, caracterizado porque el 17-acetato de 3-etoxi-6-cloro-17 alfa hidroxio-9beta-10alfa-pregna-3,5-dien-20-ona es oxidado para producir 17-acetato de 6-cloro-17alfa-hidroxio-9beta, 10alfa-pregna-4,6-dieno-3,20-diona.

5 7.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque 3-etoxi-6-bromo-9beta, 10alfa-pregna-3,5-dieno-20-ona es oxidada para producir 6-bromo-9beta, 10alfa-pregna-4,6-dieno-3,20-diona.

10 8.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque 3-etoxi-6-fluoro-9beta, 10alfa-pregna-3,5-dieno-20-ona es oxidada para producir 6-fluoro-9beta, 10alfa-pregna-4,6-dieno-3,20-diona.

15 9.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque el 17-acetato de 3-etoxi-6-cloro-9beta, 10alfa-androsta-3,5-die-17beta-ol es oxidado para producir 17-acetato de 6-cloro-17beta-hidroxio-9beta, 10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona.

10.- Un método de producir 3-ceto-4,6-bisdehidro-6-halógeno-9beta, 10alfa-esteroides.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diez y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

9 AGO 1965

25

P.A.

W. R. White

314588

A.F.A.