



334.933

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

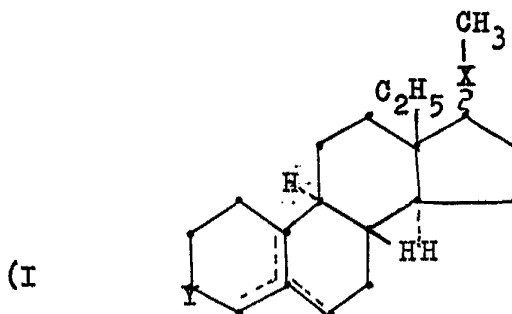
por "PROCEDIMIENTO DE OXIDACION PARA LA PREPARACION DE GONENOS SINTETICOS", a favor de DON HERCHEL SMITH, de nacionalidad británica, residente en 500 Chestnut Lane, Wayne Delaware County, Pennsylvania, EE.UU.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de ciertos compuestos esteroideos que tienen actividad progestativa u otra hormona esteroide.

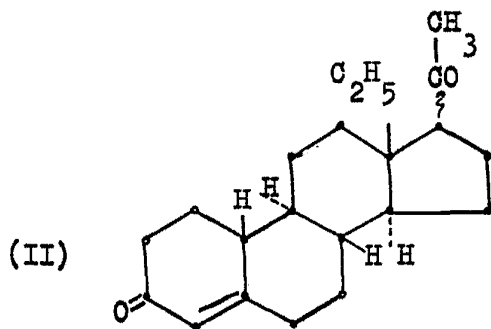
El procedimiento de la invención es tal en el  
5. que un esteroide de la fórmula (I)





en la que uno o ambos símbolos X e Y son grupos hidroximetilénicos, siendo cualquier grupo X o Y restante que no sea tal grupo un grupo carbonilo, significando las líneas de trazos un doble enlace que termina en la posición 5 y el grupo en la posición 17 se halla tanto en la configuración alfa como en la configuración beta, se oxida para dar un compuesto esteroide de la fórmula (II) :

10.



15.

en la que el grupo acetílico en la posición 17 se halla tanto en la configuración alfa como en la configuración beta.

20.

El procedimiento de oxidación se lleva a cabo convenientemente utilizando un agente oxidante convencional por ejemplo ácido crómico, o mediante el método de Oppenauer. Si el doble enlace en el anillo A se halla en la posición 5(10) o en la posición 5,6, la oxidación debe realizarse bajo condiciones que sean suficientemente ácidas o básicas para isomerizarlo a la posición 4,5. Si ya

25.



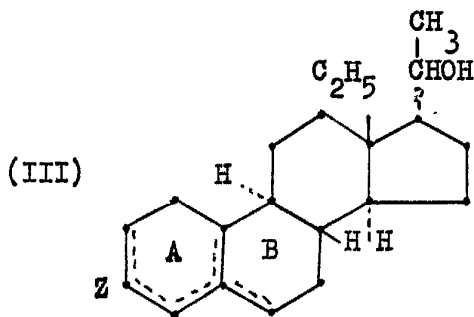
se halla en esta posición, no es necesaria dicha isomerización.

5 . De los compuestos producidos por el procedimiento, la 17beta-acetil-13beta-etil-gon-4-en-ona en la forma de racemato tiene 10 veces la actividad progestativa de la progesterona y su isómero 17alfa-acetil-13beta-etil-gon-4-en-3-ona en la forma de racemato tiene actividad progestativa y una relación oral a parentérica de 1 utilizando procedimiento de ensayo normales.

10. Los compuestos de partida de la fórmula (I) se elaboran fácilmente mediante procedimientos normales a partir de compuestos conocidos.

Así, puede hidrolizarse un compuesto de la fórmula (III)

15.



20.

donde Z es un grupo oxo protegido que, en conjunción con insaturación en los anillos A y B indicada por las líneas de trazos, es hidrolizable mediante ácido para formar una 3-cetona 4, 5-etilénica o una 3-cetona 5(10)-etilénica.



- El símbolo Z puede ser un grupo hidrocarburo alifático simple, substituido o insubstituido, o un grupo acílico enlazado al anillo A mediante oxígeno, nitrógeno o azufre en conjunción con dos enlaces etilénicos,
5. uno de los cuales termina en la posición 3 y el otro en la posición 5; asimismo pueden hallarse dos grupos de hidrocarburo alifático, substituidos o insubstituidos (que pueden estar unidos entre sí), enlazados al anillo A mediante oxígeno o azufre en conjunción con un
10. enlace etilénico simple que termina en la posición 5.

- Preferentemente, el radical orgánico de Z es un radical totalmente hidrocarburo. El símbolo Z puede ser, y de preferencia es, alcoxi (por ejemplo, metoxi o etoxi) o puede ser un grupo alcoxi substituido
15. (por ejemplo) un grupo metoxi-metoxi o dihidroxi-propiloxi. Puede ser un grupo alquiltio (por ejemplo, etiltio o benciltio), un grupo aciloxi (por ejemplo, acetoxi) o un grupo amino disubstituido (por ejemplo, N-pirrolidilo). Asimismo puede ser un grupo alquilendioxi (por
20. ejemplo, un grupo etilendioxi) o un grupo alquilenditio o alquilentioxi.

- Así pues, los compuestos de partida (III) están ejemplificados por éteres 3-enólicos, acilatos 3-enólicos, tioéteres 3-enólicos y 3-enaminas de las correspondientes 3-cetonas o los cetales, tiocetales o hemitio-
25. cetales de las 3-cetonas 4,5-o 5(10)-etilénicas. La



- hidrólisis se realiza normalmente con ácido, pero donde el grupo de protección es un grupo estérico puede adicionalmente hidrolizarse mediante base y pueden ser hidrolizadas ciertas enaminas bajo condiciones neutras o básicas. La insaturación en el anillo A es tal que la hidrólisis elimina la porción orgánica del grupo Z y lo convierte, y cualquier enlace etilénico que termina en la posición 3, en un grupo oxo. Bajo condiciones suficientemente ácidas o bajo condiciones básicas, el enlace etilénico que termina en la posición 5, si no se halla ya en la posición 4,5, es reordenado a dicha posición. Normalmente se utilizan para este propósito ácidos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico o álcalis. Un ácido mu débil, tal como un ácido orgánico (por ejemplo, ácido oxálico) puede utilizarse para la hidrólisis en la que el doble enlace se halle ya en posición 4,5 o alternativamente se puede isomerizar un doble enlace en la posición 5(10) o 5,6 a la posición 4,5 durante la fase de oxidación, según se ha indicado antes.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Así, por ejemplo, se apreciará que la hidrólisis suave de un 3-éter 2,5(10)-dietilénico, por ejemplo con un ácido orgánico débil tal como un ácido oxálico alcohólico acuoso a 30°C, dará una 3-cetona 5(10)-etilénica, la cual se isomeriza fácilmente para llegar a una 3-cetona 4,5-etilénica con un tratamiento ácido más fuerte o con una base; una segunda fase tal del procedimiento es un

25.



- equivalente químico bien conocido de la primera fase directa de hidrólisis bajo condiciones ácidas más vigorosas empleando un ácido fuerte, corrientemente un ácido mineral como el ácido clorhídrico, así como con ácido clorhídrico acuoso 6-n, a 80°C.
- 5.

Además, se puede equilibrar una cadena lateral 17-beta-acetífica mediante ácido o base para dar una mezcla predominantemente 17alfa-acetífica junto con algún compuesto 17beta-acetífico.

10. El concepto de protección de un grupo oxo o carbonilo como un derivado tales como los mencionados antes y su separación para regenerar el grupo oxo o carbonilo es bien conocido (ver Djerassi, Steroid Reactions, Holden-Day 1963).

15. Los compuestos de partida precedentes pueden prepararse a partir de las 3-alcoxi-13beta-etilgona-1,3,5 (10)-trien-17-onas (ver patente inglesa N° 1,010,051) por métodos conocidos. Por ejemplo, éste puede ser mediante 17-etinilación (ver patente inglesa N° 1,041,277) seguida por

20. conversión del 17alfa-etinil-17beta-ol resultante por acilación, tratamiento con N-bromoacetamida para dar un grupo 17alfa-dibromoacetílico y desbromación con zinc y ácido acético para dar un compuesto 17alfa-acetil-17beta-acetoxi, por ejemplo como se muestra en el Ejemplo 1. Dicho com-

25. puesto 17alfa-acetil-17beta-acetoxi puede someterse a una reducción de Birch, por ejemplo como se muestra en el Ejem-



- plo 1, para dar un 17beta-(alfa-hidroxi-etil)-3-alcoxi-13beta-etilgona-2,5(10)-dieno cuando existe simultáneamente desacetoxilación y reducción a C<sub>20</sub> (numeración de pregnano). En alternativa, la desacetoxilación del intermediario 17 alfa-acetil-17beta-acetoxi puede ser efectuada previamente a la reducción de Birch por tratamiento con calcio en amoníaco líquido para dar un intermediario 17 beta-acetil-13beta-etil-3-aciloxi-gona-1,3,5(10)-trieno, el cual puede ser sometido a la reducción de Bird de modo que
5. dé un 17beta-(alfa-hidroxi-etil)-3-alcoxi-13beta-etil-gona-2,5(10)-dieno, o puede catalizarse y luego se sometido a la reducción de Birch para dar un 17-(acetilo catalizado)-3-alcoxi-13beta-etil-gona-2,5(10)-dieno. Alternativamente, de nuevo, el intermediario 17 alfa-etinil-17beta-ol puede ser hidratado con sulfato mercuríco para dar un intermediario 17-acetil-16,17-etilénico, el cual a su vez es hidrogenado para dar 17beta-acetil-13beta-etil-3-alcoxi-gona-1,3,5(10)-trieno; este último compuesto puede someterse a la reducción de Bird según se ha indicado
10. antes.
- 15.
- 20.

Nuevamente, en un ulterior método de preparar los materiales de partida, se etila una 17-cetona para dar un 17alfa-etil-17beta-ol, que se deshidrata para dar un intermediario 17-etilidino y éste se hidrata a su vez

25. (por ejemplo, mediante el procedimiento de hidroborcación) para dar un intermediario 17beta-(alfa-hidroxi-etilo),



según se ha indicado antes. Tal intermediario puede ser sometido a la reducción de Birch e hidrolizarse con ácido para dar un compuesto de partida de la fórmula (I)\*

- La hidrólisis, tal como se ha indicado antes,
5. de un compuesto de estructura (III) proporciona un compuesto de partida de estructura (I), donde Y es un grupo carbonílico y X es un grupo hidroximetilénico. Los compuestos de partida (I), donde Y es un grupo hidroximetilénico e Y es tanto un grupo hidroximetilénico como un grupo carbonílico, puede realizarse partiendo de
10. una 3-hidroxi o 3-aciloxi-13beta-etilgon-4,5(10)- o 5,6--en-17-ona, construyendo la cadena lateral en posición 17, como se ha descrito antes, y luego separar cualquier grupo 3-éster protector mediante hidrólisis.
15. Los compuestos de las estructuras anteriores son, de acuerdo con la Horeau-Reichstein Convention (Fieser and Fieser, Steroids, Reinhold 1959, pág. 336) compuestos 13beta, pero es de comprender que, debido a que pueden elaborarse mediante síntesis total, ellos pueden
20. ser mezclados con sus 13alfa-entantiómeros, por ejemplo como mezclas racémicas. De preferencia, los materiales de partida son descompuestos en 13beta-enantiómeros, en cuyo caso los productos del procedimiento de la invención se descompondrán igualmente en 13beta-enantiómeros.
25. En los Ejemplos siguientes, los compuestos pro-



ducidos son racematos y están referidos como formas 13beta, y el prefijo (+) o dl de la Horeau-Reichstein Convention ha sido omitido.

EJEMPLO 1

5. 17beta-Acetoxi-17alfa-etinil-13beta-etil-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trieno

Se agitan 13beta-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trieno (1,1 g) con ácido toluen-p-sulfónico (0,3 g) y anhídrido acético (10 cc) hasta que la solución es homogénea y luego se mantiene en reposo a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla reaccional se descompone mediante agitación en agua que contiene un poco de piridina y se extrae con éter. La solución etérea se lava con agua, hidróxido sódico acuoso 2-n, agua, ácido clorhídrico diluido, salmuera y se seca (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se evapora y el residuo cristalino se disuelve en benceno y se filtra a través de una corta columna de alúmina. El producto recristaliza en metanol-acetato etílico para dar el compuesto del título, 0,98 g, punto de fusión 178-182°. Absorción infrarroja: 3,02, 5,75 micras.

17beta-Acetoxi-17alfa-dibromoaceti-13beta-etil-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trieno



- 17beta-Acetoxi-17alfa-etinil-13beta-etil-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trieno (0,6 g) se disuelven en butanol terciario (25 cc) y se añade agua (0,4 cc) y N-bromoacetamida (0,55 g). La mezcla reaccional se deja reposar durante 15 horas, se adiciona luego agua (10 cc) y se enfría la mezcla a 0° y se deja reposar durante 3 horas.

El producto precipitado se filtra, se lava con metanol acuoso y se seca para dar el compuesto del título, 0,72 g, punto de fusión 85-92°.

10. 17beta-Acetoxi-17alfa-acetil-13beta-etil-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trieno

- 17beta-Acetoxi-17alfa-dibromoacetil-13beta-etil-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trieno (0,7 g) en ácido acético (27 cc), agua (2,7 cc), acetato sódico (0,7 g), se calienta con polvo de zinc (0,99 g) a 100° durante 15 minutos bajo agitación. Se filtra la mezcla y el producto precipita del filtrado mediante la adición de agua. Se filtra la mezcla y el residuo se seca y recristaliza en acetato etílico-metanol para dar el compuesto del título, 0,25 g, punto de fusión 144-148°. Absorción infrarroja: 5,8, 5,9 micras

15.

20.

17beta-Acetil-13beta-etilgon-4-en-3-ona-(18-homo-19-norprogesterona)

17beta-Acetoxi-17alfa-acetil-13beta-etil-3-me-



- toxi-gona-1,3,5(10)-trieno (0,24 g) en dioxano (5 cc) se adiciona a una solución agitada de litio (0,15 g) en amoníaco líquido (100 cc). Después de 30 minutos se añade metanol (8 cc) seguido por litio (0,5 g) en pequeños trozos.
5. La adición de agua y la extracción con éter da una goma (0,218 g) que es refluída durante 15 minutos con ácido clorhídrico 4-n (5 cc) en metanol (8 cc). La adición con agua y extracción con éter da una goma (0,182 g) que se disuelve en acetona (30 cc) que contiene sulfato magnésico anhídrido (0,5 g) y se añade, a gotas, ácido crómico
10. 8-n, bajo agitación, hasta que la solución asume un color anaranjado-amarillento permanente. Se añade isopropanol en exceso y la solución se evapora hasta casi sequedad. La adición de agua y extracción con éter da una goma que
15. cristaliza con dificultad. La filtración a través de alúmina con benceno-éter y la recristalización del producto en acetato etílico-éter de la 13beta-acetil-13beta-etil-gon-4-en-3-ona, 0,072 g, punto de fusión 138-142°. Absorción infrarroja: 5,9, 6 micras.
20. EJEMPLO 2

13beta-Etil-17-etilidien-3-metoxigona-1,3,5(10)-trieno

Una solución de 13beta-etil-17alfa-etil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17beta-ol (10 g) en piridina (50 cc) y oxocloruro de fósforo (20 cc) se refluje durante 2 horas y luego la mezcla reaccional enfriada se vierte cuidadosa-



mente sobre hielo. Se extrae la mezcla con éter, se lava con ácido clorhídrico al 10%, agua, solución de bicarbonato sódico, salmuera y se seca. La solución etérea se evapora y el residuo recristaliza en etanol para dar el

5. compuesto del título (6,5 g, punto de fusión 107-108°. Hallado: C, 85,41; H, 9,47;  $C_{22}H_{30}O$  requiere: C, 85,11; H, 9,74%.

13beta-Etil-17beta-(1xi-hidroxi-etil)-3-metoxigona-1,3,5(10)-trieno

10. Una corriente de diborano /generada por la adición gradual de borohidruro sódico (14 g) en éter dimetílico de dietilenglicol (400 cc) a eterato de trifluoruro de boro (105 cc) en éter dimetílico de dietilenglicol (350 cc)/ se pasa a través de una solución de 13beta-
15. -etil-17-etiliden-3-metoxi-gona-1,3,5(10)-trieno (6,5 g) en tetrahidrofurano seco (300 cc) durante 90 minutos. La mezcla se mantiene en reposo durante 16 horas y luego se descompone cuidadosamente mediante la adición de agua. Se adiciona hidróxido sódico (15 g) en agua (120 cc) y
20. peróxido de hidrógeno al 30% (120 cc) y la mezcla se refluxe con agitación durante 1 hora. La solución enfriada se extrae con éter, se lava la solución etérea con salmuera, se seca y se evapora, y el residuo recristaliza en acetonitrilo para dar el compuesto del título (2,55 g),
25. punto de fusión 117-120°. La purificación ulterior da una muestra de punto de fusión 125-127°. Hallado: C, 80,42;



H, 9,66;  $C_{22}H_{32}O_2$  requiere: C, 80,44; H, 9,83%.

13beta-Etil-17beta-(1xi-hidroxietyl)-3-metoxigona-2,5(10)-  
-dieno

- Una solución de 13beta-etil-17beta-(1xi-hidroxietyl)-3-metoxigenona-1,3,5(10)-trieno (3,0 g) en tetrahidrofurano (100 cc) se adiciona a amoníaco líquido destilado (500 cc) y se adiciona litio (3,0g) en pequeños trozos. Se agita la mezcla durante una hora y luego se adiciona etanol (110 cc) durante un período de 15 minutos. Cuando el color azul se depone, se evapora la mayoría del amoníaco y se adiciona agua, y se acidifica a un pH de 6 con ácido acético. Se extrae la mezcla con éter, y la solución etérea se lava con carbonato sódico acuoso, agua y se seca. La solución etérea se evapora y el residuo recristaliza en etanol para dar el compuesto del título (1,84 g), punto de fusión 153-159°; picos de absorción infrarroja a 2,85, 5,9 y 6,0 micras.

13beta-Etil-17beta-(1xi-hidroxietyl)-gon-4-en-3-ona

- Una mezcla de 13beta-etil-17beta-(1xi-hidroxietyl)-3-metoxi-gona-2,5(10)-dieno (1,8 g), ácido clorhídrico 10-n (3 cc), agua (2 cc) y metanol (45 cc) se agita a 25° durante una hora. Se filtra el precipitado y se seca para dar el compuesto del título (0,75 g), punto de fusión 170-175°, picos de absorción ultravioleta a 242



milimicras (épsilon, 14,400), picos de absorción infrarroja a 2,95, 6,0 y 6,2 micras. De las aguas madres se obtiene más material (0,22 g), de punto de fusión 168-173°.

13beta-Etil-17beta-acetilgon-4-en-3-ona

5. A una solución de 13beta-etil-17beta-(1ξ-hidroxi-  
etil)-gon-4-en-3-ona (0,72 g) en acetona (40 cc) se  
adiciona ácido crómico 8-n (2,3 cc) durante 5 minutos a  
0°. Se agita la mezcla a 0° durante 5 minutos, luego  
se adiciona isopropanol en exceso y sulfato magnésico,  
10. y se filtra la mezcla. Se adiciona benceno al filtrado,  
el cual se lava con solución de bicarbonato sódico acuoso,  
agua, se seca y se evapora. El residuo recristaliza  
en acetona-hexano y se seca para dar el producto del  
título (0,5 g), punto de fusión 141-144°; picos de absor-  
15. ción infrarroja a 5,9, 6,0 y 6,2 micras; máximo de absor-  
ción ultravioleta a 241 milimicras (épsilon, 16,500).

EJEMPLO 3

17beta-Acetil-13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trieno

20. Una solución de 17beta-acetoxi-17-acetil-13beta-  
etil-3beta-metoxigona-1,3,5(10)-trieno (5,0 g) en dioxano  
(50 cc) se adiciona a una solución de calcio (2,5 g) en  
amoníaco líquido (850 cc) y se agita la mezcla durante  
30 minutos más. Se añade cloruro amónico (12,5 g), se eva-  
pora el amoníaco y se adiciona agua y se filtra el precipi-



tado, se seca y recristaliza en acetato etílico, para obtener el compuesto del título (3,2 g), punto de fusión 118-121°; picos de absorción infrarroja a 5,78, 6,45 y 6,66 micras.

5. 17 alfa-Acetil-13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trieno

17beta-Acetil-13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trieno (0,15 g) en metanol (20 cc) se agita con hidróxido potásico (1,34 g) a 25° durante 24 horas, en atmósfera de nitrógeno. Se diluye la mezcla con éter, se lava con agua y salmuera y se seca. La evaporación del disolvente da una goma que consta del compuesto del título, contaminada con 25% del material de partida (según análisis del espectro de resonancia magnética de los protones y cromatografía de gas-líquido).

15. 17alfa-Acetil-13beta-etilgona-4-en-3-ona

La reducción del 17alfa-acetil-13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trieno (la mezcla de equilibrio descrita en el ejemplo previo) (2,0 g) con litio y etanol en amoníaco líquido seguido por hidrólisis ácida y oxidación en ácido crómico como se ha descrito para el 13beta-etil-17beta-(15-hidroxi-etil)-3-metoxigona-1,3,5(10)-trieno, da el compuesto del título (0,8 g), punto de fusión 92-95°, conteniendo aproximadamente el 20% del isómero 17beta



Absorción de resonancia magnética nuclear 2,15 (protones de 17alfa-acetilo) y 2,25 (protones de 17beta-acetilo), predominando la primera.  $C_{21}H_{30}O_2$  = Calculado: C, 80,21; H, 9,62%. Hallado: C, 80,09; 9,40%.

5. EJEMPLO 4

13beta-Etil-17beta-acetil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trieno y 13beta-etil-17beta-acetil-gon-4-en-3-ona.

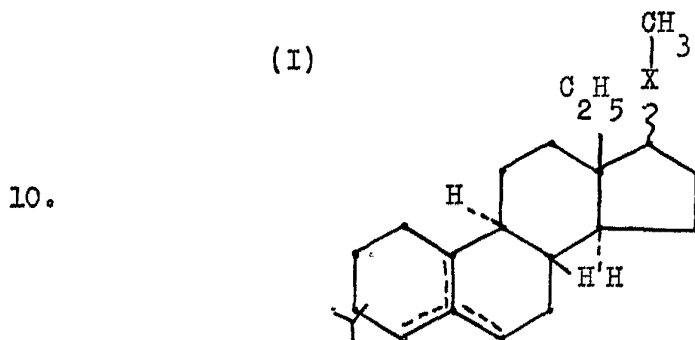
10. 13beta-Etil-17beta-(1ξ-hidroxi-etil)-3-metoxigona-1,3,5(10)-trieno (1,0 g) en acetona (50 cc) se trata con ácido crómico 8-n (1,5 cc) y la mezcla se deja en reposo a 25° durante 30 minutos. El exceso de reactivo se descompone mediante la adición de 2-propanol y se filtra la mezcla a través de "Celite". Se evapora el filtrado y la goma resultante cristaliza en etanol al 95% para
15. dar el primer compuesto del título (0,6 g), punto de fusión 118-120°. La purificación ulterior de una muestra con punto de fusión 119-121°; pico de absorción infrarroja a 5,89 micras. Hallado: C, 80,99; H, 8,96.  $C_{22}H_{30}O_2$  requiere: C, 80,95; H, 9,26%.
20. Este compuesto puede someterse a la reducción de Birch, hidrólisis con ácido clorhídrico metanólico y oxidación con ácido crómico en acetona como en el Ejemplo 2, para dar el mismo producto 13beta-etil-17beta-acetil-gon-4-en-3-ona.



N O T A

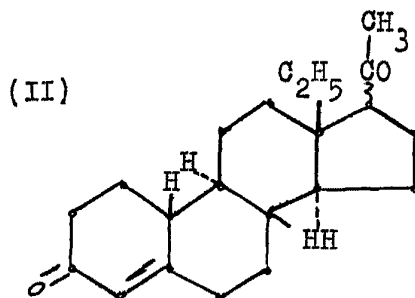
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento de oxidación para la preparación de gonenos sintéticos, caracterizado porque un esteroide de la fórmula (I)



15. en la que uno, o ambos, de los símbolos X e Y son grupos hidroximetilénicos, siendo cualquier grupo restante X o Y, que no es un grupo hidroximetilénico, un grupo carbonílico y las líneas de trazos significan un doble enlace que termina en la posición 5, y el grupo en posición 17 está en cualquiera de las configuraciones alfa o beta;
- 20.

se oxida para dar un compuesto esteroide de la fórmula (II)






donde el grupo acetílico en posición 17 está en cualquiera de las configuraciones alfa o beta, utilizando preferentemente ácido crómico o el método de Oppenauer.

5. 2. Procedimiento de oxidación para la preparación de gonenos sintéticos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a  
p.a.

5 OCT. 1907  
CAJME SLEN  
E E  
  
Firmado: JOSÉ KUHNEMANN