

(Case Nº AHP-3978/3988-Suppl.)



344055

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO
ASTEROIDE", a favor de la firma estadounidense AMERICAN
HOME PRODUCTS CORPORATION, residentes en 685, Third Avenue,
New York 17, (EE. UU.).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a ciertos nuevos gona-
1,3,5(10),6,8-pentaenos, a un procedimiento para preparar
estos y otros pentaenos, a algunos de los intermediarios en
su preparación y a composiciones farmacéuticas que contienen
5. estos pentaenos.

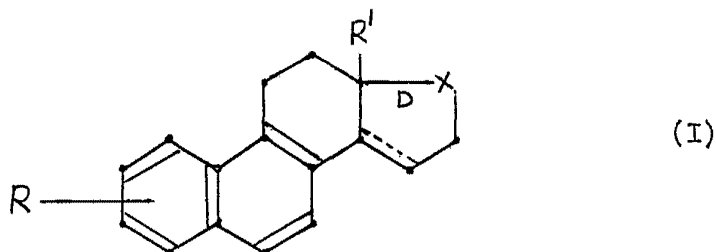
En la solicitud de patente española nº 344.054 se
describe un procedimiento para preparar algunos de los gona-
-1,3,5(10),6,8-pentaenos anteriores por deshidratación de
8,9-epoxigona-1,3,5(10)-trieno o 8-hidroxigona-1,3,5(10),
10. 9(11)-tetraeno. Algunos de estos pentaenos se reivindican de por

344055



si en esta solicitud.

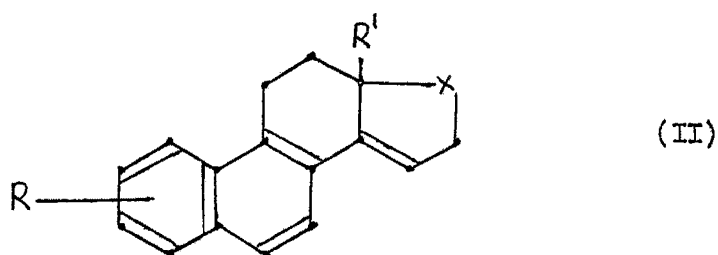
El procedimiento de este invento es un procedimiento para preparar estos y otros gonapentaenos y hexaenos de la fórmula general (I)



5. en la que R^1 es un grupo alquílico inferior, R es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico, alcoílico inferior, alquílico inferior o alcanoiloxílico inferior, X es un grupo carbonílico, hidroximetilénico, alcoximetilénico inferior, alcanoiloximetilénico inferior o alquilandioximetilénico inferior, y el anillo D está saturado o contiene un enlace doble 14 (15),
- 10.

en el que

(a) un compuesto de la fórmula general (II)



- 3 -
344055

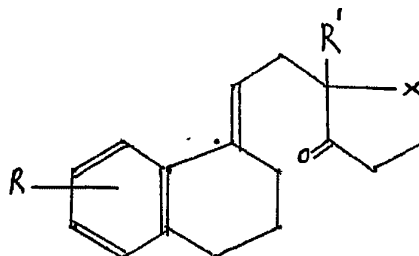


- donde R^1 es un grupo alquílico inferior, R es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico, alcoxílico inferior, alquílico inferior o alcanoiloxílico inferior y X es un grupo carbonílico, hidroximetilénico, alcoximetilénico inferior, alcanoiloximetilénico inferior o alquilendioxi metilénico inferior, además de que R es distinto de un grupo 3-hidroxílico o 3-metoxílico cuando R^1 es un grupo metílico y X es un grupo carbonílico,
- 5.

- se somete a hidrogenación catalítica para obtener el go
10. na-1,3,5(10),6,8-pentaeno,

o bien

- (b) un compuesto de la fórmula general (III)



(III)

- donde R^1 es un grupo alquílico inferior, R es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico, alcoxílico infe -
15. rior, alquílico inferior o alcanoiloxílico inferior y X es un grupo carbonílico,

se deshidrogena, para obtener la correspondiente 3,14-secozona-1,3,5(10),6,8-pentaen-14,17-diona, o se

**POOR
QUALITY**



- ciclodeshidrata, para obtener la gona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona, y los productos de deshidratación y ciclo deshidratación, con una o más operaciones ulteriores intermedias para modificar los grupos R y X o sin ellas, se ciclodeshidratan o deshidrogenan, respectivamente, para obtener el gona-1,3,5(10),6,8,14-hexaeno y, si se desea, con una o más operaciones ulteriores intermedias para modificar los grupos R y X e sin ellas, se someten a hidrogenación catalítica, para obtener el gona-1,3,5(10),6,8-pentaeno;

y cuando los grupos R y X en los productos de las operaciones anteriores no son los requeridos, se los produce por uno o más procesos ulteriores apropiados.

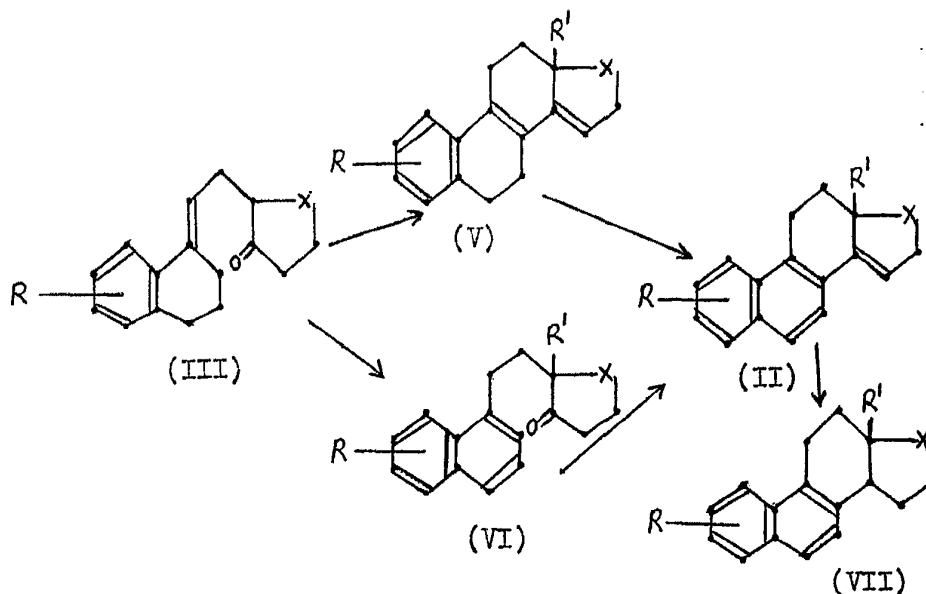
- En esta descripción, la expresión "alquilo inferior" se refiere a los grupos alquílicos que tienen 6 átomos de carbono a lo sumo; y la expresión "alcoxilo inferior" se refiere a los grupos derivados, por desdoblamiento de un átomo de hidrógeno, de alcoholes con 6 átomos de carbono a lo sumo e incluye los grupos cicloalcoxílicos inferiores. La expresión "alquilendioxilo inferior" se refiere a cetales, de cadena abierta y cíclicos, con 6 átomos de carbono a lo sumo.

- Grupos alcoxílicos inferiores apropiados son los grupos de metoxilo, atoxilo, isopropoxilo, tetrahidropirniloxilo y ciclopentilo; mientras que grupos alquílicos inferiores apropiados son los grupos de metilo, etilo,



n-propilo y n-butilo. De conveniencia, el grupo alcanoiloxílico inferior es un grupo de acetoxilo, propioniloxilo o butiriloxilo. De preferencia, el grupo R^1 es un grupo de metilo, etilo, n-propilo o n-butilo. Grupos alquilen-dioxílicos inferiores apropiados son los grupos de etilendioxilo y propilendioxilo.

El aspecto operativo de este invento se ilustra con la serie de reacciones siguientes:





La deshidrogenación de una 3,14-seco-gona-1,3,5(10),9-tetraen-14,17-diona (III) puede efectuarse calentando el compuesto en un disolvente de reacción inerte... en presencia de un catalizador oxidante, en una gama de temperatura de unos 70°C a unos 160°C y por un periodo de unas 2 horas a unas 8 horas. De preferencia, esta reacción se lleva a cabo en tolueno, en presencia de carbón paladiado, alrededor de la temperatura de reflujo y durante unas 3 horas. Una vez terminada la reacción de deshidrogenación, el producto se obtiene por métodos convencionales, tales como filtración y concentración del filtrado.

La deshidrogenación de un gona-1,3,5(10),8,14-pentaeno (IV) puede efectuarse calentando el compuesto en un disolvente de reacción inerte, en presencia de un catalizador oxidante y de un aceptor de hidrógeno, en la gama de temperatura de unos 100°C a unos 180°C y por un periodo de 1/2 hora aproximadamente a 30 horas aproximadamente. De preferencia, esta reacción se lleva a cabo en p-isopropil-tolueno, en presencia de carbón paladiado y cinamato de metilo, a temperatura de reflujo y por 1 hora aproximadamente. Una vez terminada la reacción de deshidrogenación selectiva, el gona-1,3,5(10),6,8,14-hexaeno resultante se obtiene por los métodos convencionales, como filtración, concentración y cristalización.

La reacción de ciclodeshidratación puede efec -

344055



- tuarse calentando el compuesto apropiado de un disolvente de reacción inerte, en presencia de un catalizador ácido, tal como un exceso de ácido polifosfórico, en una gama de temperatura de unos 50°C a unos 100°C y por unos
5. 10 minutos a unas 3 horas. De preferencia, esta reacción se lleva a cabo en benceno, en presencia de ácido polifosfórico, a unos 70°C y por unos 15 minutos. Una vez terminada la reacción de ciclización, el producto puede separarse por los procedimientos de recuperación corrientes:
10. por ejemplo, dilución acuosa, extracción con un disolvente inmiscible en el agua, concentración del extracto y recristalización en un disolvente apropiado, tal como un alcohol.

- La hidrogenación catalítica se lleva a cabo apropiadamente en presencia de carbón paladiado; un disolvente apropiado para la hidrogenación es el acetato de etilo.
15. Si se requiere el gona-1,3,5(10),6,8-pentaeno con un grupo distinto de un grupo carbonilo en posición 17, puede introducirse éste antes o después de efectuarse la hidrogenación catalítica, por medio de una operación ulterior apropiada.
- 20.

- Los materiales de partida de 8,14-secogona-1,3,5(10),9-tetraen-14,17-diona (III) son compuestos conocidos, que pueden prepararse por el procedimiento descrito por
25. Smith y colaboradores, J. Chem. Soc. (Londres), páginas 4472-4492 (1964).



- 8 -
344055

- La expresión "catalizador oxidante" que aquí se emplea incluye, entre otros, el carbón paladiado, el negro de platino metálico, el selenio metálico y el azufre en polvo. Cuando se emplean como catalizador el selenio metálico y el azufre en polvo, la reacción se efectúa en ausencia de disolvente de reacción inerte. Además, las reacciones catalizadas por selenio metálico se llevan a cabo a temperaturas de unos 300°C, mientras que las deshidrogenaciones catalizadas por azufre se llevan a cabo a temperaturas de unos 200°C. Con la expresión "disolvente orgánico de reacción inerte" que se usa en esta descripción, se significa un disolvente orgánico que disuelve los reactivos y no impide ni obstaculiza su acción recíproca. Entre los disolventes preferidos figuran los alcoholes, el benceno, el tolueno, el dioxano, el cloroformo y los alcanos líquidos, tales como el hexano y el octano. Con la expresión "ácido mineral" se significa cualquier ácido inorgánico asequible en el comercio, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico. Las gamas de tiempo y de temperatura utilizadas en la reacción de deshidratación representan simplemente las gamas de mayor conveniencia consistentes con efectuar la reacción en un mínimo de tiempo y sin dificultad indebida. Así pues, pueden usarse temperaturas de reacción apreciablemente inferiores a éstas; pero en su empleo extiende considerablemente el tiempo de reacción. De igual modo, pueden emplearse temperaturas de reacción superiores a las mencionadas, con una disminución con
5.
10.
15.
20.
25.



comitante del tiempo de reacción. Además, la expresión "aceptor de hidrógeno" se refiere a compuestos orgánicos insaturados que se reducen fácilmente por adición de hidrógeno; por ejemplo, cinamato de metilo, maleato de dietilo, acrilato de etilo y éster dimetílico de ácido acetilendicarboxílico.

Las operaciones ulteriores mencionadas antes incluyen la oxidación de un 17-ol a la 17-ona, la esterificación o eterificación de un alcohol (por ejemplo un 3- o 17-ol), la cetalización o reducción de una 17-ona, la deseterificación o desesterificación de un éter o un éster (por ejemplo, un 3- o 17-éter o -éster) o la decetalización de un 17-cetal. Estas operaciones se efectúan de la manera convencional.

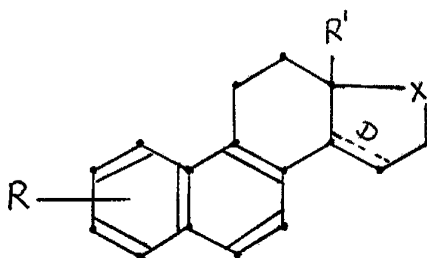
Resultará evidente para los expertos en la materia, por lo que aquí se expone, que para los fines de este invento ciertos átomos de la porción bencenoide de los compuestos de partida podrían estar substituidos de otra manera con grupos que no dificultan las reacciones siguientes. Cuando los compuestos de partida están substituidos tal como se ha expuesto antes, resultará evidente para los expertos del ramo de la química que los compuestos preparados por el procedimiento de este invento llevarán correspondientemente los mismos substituyentes. Así, para el procedimiento de este invento y para los productos del mismo, tales grupos son los plenos equivalentes del invento reivindicado.



En el producto de una síntesis total que no haya incluido una etapa apropiada de resolución, los compuestos del invento que tienen la configuración 13beta se hallarán presentes en mezcla equimolecular o en forma de racemato con los correspondientes enantiomorfos.

5.

Los compuestos de este invento son los de la fórmula general (I)



(I)

10. donde R^1 es un grupo alquílico inferior, R es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico, alcoílico inferior, alquílico inferior o alcanciloxílico inferior y X es un grupo carbonílico, hidroximetilénico, alcóximetilénico inferior, alcanciloximetilénico inferior o alquilandioximetilénico inferior y el anillo D está saturado o contiene un enlace doble 14(15); mientras que X es un grupo carbonílico cuando el anillo D está saturado, y R es distinto de un grupo 3-metoxílico o hidroxílico cuando R^1 es un grupo metílico, etílico, n-propílico o n-butílico, X es un grupo carbonílico y el anillo D está saturado; mientras que R es distinto de un grupo 3-metoxílico o hidroxílico cuando R^1 es un grupo metílico, X es
- 15.
- 20.



un grupo carbonílico y el anillo D contiene un enlace doble 14(15),

y los de la fórmula general (VI), donde R^1 es un grupo alquílico inferior, R es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico, alcoxílico inferior, alquílico inferior, alquinílico inferior o alcanoiloxílico inferior y X es un grupo carbonílico, hidroximetilénico, alcoximetilénico inferior, alcanoiloxílico inferior o alquilendioximetilénico inferior.

10. Los 13-alquilgona-1,3,5(10),6,8-pentaenos preparados por el procedimiento de este invento tienen actividad estrógena. Son también útiles como intermediarios para preparar otros esteroides con actividades hormonales y otras. Los 13-alquilgona-1,3,5(10),6,8,14-hexaenos y los
15. 13-alquil-8,14-secogona-1,3,5(10),6,8-pentaenos son útiles como intermediarios para la preparación de los 13-alquilgona-1,3,5(10),6,8-pentaenos.

- Los productos del procedimiento de este invento pueden usarse en asociación con un vehículo aceptable farmacéuticamente. Se los puede formular en formas líquidas o sólidas, por ejemplo como cápsulas, pastillas, supositorios, polvos, gránulos dispersables, sellos, etc., por combinación de ellos con vehículos convencionales. Tales vehículos convencionales incluyen el carbonato o el estearato
20. de magnesio, el almidón, la gelatina, el tragacanto, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica, la cera de
- 25.

344055



fusión baja y la manteca de cacao. Pueden usarse dilu-
tes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes,...
agentes de suspensión, aglutinantes o agentes para la
desintegración de las pastillas. Los polvos o las parti-
5. llas contienen de preferencia de 5 o 10 a 99% de los com-
ponentes activos. El esteroide activo puede formularse con
un material encapsulante, con otros vehículos o sin otros
vehículos.

Pueden usarse también preparados líquidos, tales
10. como soluciones, suspensiones o emulsiones. Tales prepara-
dos incluyen las dispersiones en un vehículo aceptable far-
macéuticamente, tal como el aceite de cacahuete o el agua
estéril, de preferencia que contenga un agente tensioacti-
vo no iónico, como son los ésteres de ácido graso y com-
15. puestos polihidroxílicos, por ejemplo sorbitan, almidón
acuoso en soluciones de carboximetilcelulosa sódica, propi-
lenglicol acuoso o polietilenglicolacuosa. Así, puede
usarse una solución de agua y propilenglicol para inyec-
ción parenteral, y pueden prepararse suspensiones acuosas
20. aptas para uso oral utilizando gomas naturales o sintéti-
cas, resinas, metilcelulosa u otros agentes de suspensión
bien conocidos.

Los compuestos pueden hallarse en forma de dosi-
ficación unitaria, en la que la unidad de dosificación
25. es, por ejemplo, de 1 mg aproximadamente a 200 mg aproxi-
madamente de cada esteroide activo, según el tipo de te-
rapéutica que se desee. La forma de dosificación unita-
ria puede ser una composición envasada (por ejemplo, pol

344055



- vo en paquetes, frascos o ampollas) o hallarse, por ejemplo en forma de cápsulas, sellos o pastillas o en cualquier número de éstos en forma envasada. Las composiciones farmacéuticas pueden estar constituidas en esencia por el esteroide activo exclusivamente, cuando éste se halla en forma de dosificación unitaria.
- 5.

- El invento se ilustra con los ejemplos que siguen, en los cuales las temperaturas están expresadas en grados centígrados, los datos de absorción infrarroja (IR) se refieren a la posición de los máximos indicados en cm^{-1} y los datos de absorción ultravioleta (UV) se refieren a las posiciones de los máximos indicados en milimicras, en tanto que las cifras entre paréntesis denotan los coeficientes de extinción molecular en estas longitudes de onda.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 1.-

- Se sometió a reflujo 3-metoxi-13beta-metil-8,14-secogona-1,3,5(10),9-tetraen-14,17-dieno (2,0 g) con carbón paladiado al 10% (2,0 g) en tolueno (35 cc.) durante 8 horas. Luego se separó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente, lo que dió un residuo (1,95 g) de 3-metoxi-13beta-metil-3,14-secogona-1,3,5(10),6,8-pentaen-14,17-diona.
- 20.

- La 3-metoxi-13beta-metil-8,14-secogona-1,3,5(10),6,8-pentaen-14,17-diona preparada antes (0,6 g) se disolvió en benceno (10 cc.) y se agitó con ácido polifosfórico
- 25.

**POOR
QUALITY**

344055



co (10 cc.) a 70°C, durante 15 minutos. Luego se diluyó con agua la mezcla reaccional y se la extrajo con éter. A continuación se lavó el extracto etéreo, se le secó y se le evaporó. Recristalizando el residuo en metanol, se obtuvo 3-metoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona (0,28 g), de punto de fusión 151-157°, elevado a 157-159° por filtración en Florex y recristalización en acetona-metanol.

EJEMPLO 2.-

10. Se calentó a 160°C 3-hidroxi-13beta-metil-8,14-secogona-1,3,5(10),9-tetraen-14,17-dieno (1,0 g) con carbón paladiano al 5% (2,0 g) en p-isopropil-tolueno (17 cc) durante 2 horas. Luego se separó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente, lo que dió un residuo de 3-hidroxi-13beta-metil-8,14-secogona-1,3,5(10),6,8-pentaen-14,17-diona.

La 3-hidroxi-13beta-metil-8,14-secogona-1,3,5(10),6,8-pentaen-14,17-diona preparada antes (0,5 g) se disolvió en benceno (10 cc) y se agitó con ácido polifosfórico (10 cc) a 50°C, por 3 horas. Luego se diluyó la mezcla reaccional con agua y se la extrajo con cloroformo. A continuación se lavó el extracto clorofórmico, se le secó y se le evaporó. Recristalizando el residuo en etanol, se obtuvo 3-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona.



- De la misma manera se deshidrogena 3-metoxi-
-13beta-propil-8,14-secogona-1,3,5(10),9-tetraen-14,17-
-dieno para obtener 3-metoxi-13beta-propil-8,14-secogo-
-1,3,5(10),6,8-pentaen-14,17-diona, que luego se cicliza
5. para convertirla en 3-metoxi-13beta-propilgona-1,3,5(10),
6,8,14-hexaen-17-ona.

EJEMPLO 3.-

- Se sometió a reflujo 3-etoxi-13beta-etil-8,14-
-secogona-1,3,5(10),9-tetraen-14,17-diona (4,0 g) con
10. carbón paladiado al 30% (1,5 g) en benceno (70 cc), du-
rante 6 horas. Luego se separó el catalizador por filtra-
ción y se evaporó el disolvente, lo que dió un residuo
de 3-etoxi-13beta-etil-8,14-secogona-1,3,5(10),6,8-pen-
taen-14,17-diona.

15. La 3-etoxi-13beta-etil-8,14-secogona-1,3,5(10),
6,8-pentaen-14,17-diona preparada antes (1,0 g) se disol-
vió en xileno (20 cc) y se agitó con ácido polifosfórico
(20 cc) a 100°C, durante 10 minutos. Luego se diluyó con
20. agua la mezcla reaccional y se la extrajo con acetato de
etilo. A continuación se lavó con agua el extracto de
acetato de etilo, se le secó y se le evaporó. Recrista-
lizando el residuo en butanol, se obtuvo 3-etoxi-13beta-
-etilgona-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona.

25. Del mismo modo se oxida 3-butoxi-13beta-metil-
3,14-secogona-1,3,5(10),9-tetraen-14,17-dieno, para for-
mar 3-butoxi-13beta-metil-8,14-secogona-1,3,5(10)6,8-

344055



pentaen-14,17-diona, que luego se cicliza para formar 3-butoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona.

EJEMPLO 4.-

5. Se sometió a reflujo 3-acetoxi-13beta-metil-8,14-secogona-1,3,5(10),9-tetraen-14,17-diona (2,0 g) con carbón paladiado al 20% (1,0 g) en tolueno (35 cc.) durante 8 horas. Luego se separó el catalizador por fil-tración y se evaporó el disolvente, lo que dió un resi-
10. duo de 3-acetoxi-13beta-metil-8,14-secogona-1,3,5(10), 6,8-pentaen-14,17-diona.

- La 3-acetoxi-13beta-metil-8,14-secogona-1,3,5 (10), 6,8-pentaen-14,17-diona preparada antes (0,5 g) se disolvió en benceno (10 cc) y se agitó con ácido polifos-
15. fórico (10 cc) a 70°C, durante 20 minutos. Luego se di- luyó con agua la mezcla reaccional y se la extrajo con éter. A continuación se lavó el extracto etéreo, se le secó y se le evaporó. Recristalizando el residuo en meta-
20. nol, se obtuvo 3-acetoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8, 14-hexaen-17-ona.

De la misma manera se repitió la reacción anterior utilizando 0,2 g de negro de platino metálico, para obtener el mismo producto.

**POOR
QUALITY**



344055

EJEMPLO 5.-

Se calentó a 70°C 13beta-etil-3-propioniloxi-
-8,14-secogona-1,3,5(10),9-tetraen-14,17-diona (0,5 g)
con carbón paladiado al 15% (0,5 g) en p-isopropil-to-
lueno (4,0 cc) durante 4 horas. Luego se separó el cata-
5. lizador por filtración y se evaporó el disolvente, lo
que dió un residuo de 13beta-etil-3-propioniloxi-8,14-
-secogona-1,3,5(10),6,8-pentaen-14,17-diona.

La 13beta-etil-3-propioniloxi-8,14-secogona-
-1,3,5(10),6,8-pentaen-14,17-diona preparada antes (0,5
10. g) se disolvió en xileno (1,5 cc) y se agitó con ácido
polifosfórico (1,0 cc) a 120°C durante una hora. Luego
se diluyó con agua la mezcla reaccional y se la extrajo
con cloroformo. A continuación se lavó el extracto clo-
rofórmico, se le secó y se le evaporó. Recristalizando
15. el residuo en isopropanol, se obtuvo 13beta-etil-3-pro-
pioniloxigona-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona.

De la misma manera, se pone en contacto 3-buti-
riloxi-13beta-metil-8,14-secogona-1,3,5(10),9-tetraen-
14,17-diona con carbón paladiado, para formar 3-butilo-
xi-13beta-metil-8,14-secogona-1,3,5(10),6,8-pentaen-14,
20. 17-diona, la cual se cicliza por reacción con ácido poli-
fosfórico para obtener 3-butiloxi-13beta-metilgona-
-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona.



344055

EJEMPLO 6.-

- Se sometió a reflujo en una corriente de nitrógeno durante una hora, una mezcla de 13beta-etil-3-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona (20 g), carbón paladiado al 5% (20 g), p-isopropil-tolueno (520 cc) y cinamato de metilo (33 g). Después de filtrar y de eliminar por destilación en vacío las materias orgánicas volátiles, se obtuvo una goma roja, que cristalizó al ser raspada con metanol frío. La recristalización en acetona dió
- 5.
10. 13beta-etil-3-metilgona-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona (7,7 g) de punto de fusión 145-150°; UV: 254 (49,300), 262 (49,900), 295 (15,210), 306 (14,000), 332 (1,520) y 349 (910).

EJEMPLO 7.-

15. Se procedió a la hidrogenación de la 13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona preparada antes (3,0 g) utilizando carbón paladiado al 5% (3 g) en acetato de etilo (550 cc), lo que dió 13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona (1,56 g), de punto
20. de fusión 175-159°.

Se escindió este éter metílico (1,56 g) utilizando ácido acético (97 cc), ácido clorhídrico (45 cc) y agua (11 cc) y se sometió la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 17 horas. De la mezcla reaccional se

344055



- separó un producto cristalino, que, después de recris-
talizado en acetona-metanol, dió 13beta-etil-3-hidroxi-
gona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona (1,17 g), de punto de
fusión 254-258°; UV: 232 (62,300), 272 (4,450), 283
5. (5,000), 294 (3,700), 322 (1,600) y 343 (2,100). Calcu-
lado para $C_{19}H_{20}O_2$: C, 81,39; H, 7,19. Hallado:
C, 81,52; H, 6,92.

EJEMPLO 8.-

- Se calentó a 150°C bajo nitrógeno, durante 2
10. horas, una mezcla de 3-metoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),
8,14-pentaen-17-ona (10 g), carbón paladiado al 5% (10 g),
p-isopropil-tolueno (250 cc) y cinamato de metilo (16,5 g).
Después de filtrar y de eliminar por destilación en vacío
la materia orgánica volátil, se cristalizó el residuo en
15. metanol. La recristalización en metanol dió 3-metoxi-13be-
ta-metilgona-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona.

- La 3-metoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8,14-
-hexaen-17-ona preparada antes se hidrógenó en presencia
de carbón paladiado al 10% y en acetato de etilo, para
20. obtener 3-metoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-
-17-ona, de punto de fusión 181-184°; UV: 231 (53,700),
268 (4,570), 273 (5,700), 289 (4,700) y 322 (4,000). Lue-
go se sometió este compuesto a reflujo con ácido acético
y ácido clorhídrico, bajo nitrógeno y durante 20 horas,
25. lo que dió 3-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8-pen-

344055



taen-17-ona, de punto de fusión 274-275^a; UV: 231 (62,900), 270 (2,300), 281 (2,660), 292 (1,800), 327 (1,100) y 341 (1,200). Calculado para $C_{18}H_{18}O_2$: C, 81,17; H, 6,81. Hallado: C, 80,92; H, 6,56.

5. EJEMPLO 9.-

Se calentó en reflujo, bajo nitrógeno y durante 10 horas una mezcla de 3-butoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10), 8,14-pentaen-17-ona (5 g), carbón paladiado al 2% (12,5 g), éter dimetílico de dietilenglicol (150 cc.) y acrilato de etilo (10 g). Después de filtrar y de eliminar por destilación en vacío la materia orgánica volátil, se cristalizó el residuo en propanol. La recristalización en metanol dió 3-butoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona.

15. EJEMPLO 10.-

Se calentó a 100^oC, bajo helio y durante 20 horas, una mezcla de 3-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10), 8,14-pentaen-17-ona (10 g), carbon paladiado al 30% (1,7 g), acrilato de etilo (20 g) y tolueno (260 cc). Después de filtrar y de eliminar por destilación en vacío la materia orgánica volátil, se cristalizó el residuo en etanol. La recristalización en metanol dió 3-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona.

De la misma manera, se mezcla 3-etoxi-13beta-



-etilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona con carbon paladiado al 20% y maleato de dietilo en xileno, para producir 3-etoxi-13beta-etilgona-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona.

5. EJEMPLO 11.-

- Se calentó, a 125°C, bajo nitrógeno y durante 3 horas, una mezcla de 3-metoxi-13beta-propilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona (40 g), carbón paladiado al 5% (40 g), p-isopropil-tolueno (1000 cc) y cinamato de metilo (65 g). Después de filtrar y de eliminar por destilación en vacío la materia orgánica volátil, se cristalizó el residuo en metanol. La recristalización en acetona dió 3-metoxi-13beta-propilgona-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona, de punto de fusión 110-120°; UV: 254 (49,000), 263 (50,950), 296 (16,500), 307 (14,800), 334 (3,130) y 347 (2,850).

EJEMPLO 12.-

- Se hidrogenó en presencia de carbón paladiado y en acetato de etilo la 3-metoxi-13beta-propilgona-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona preparada antes, para obtener 3-metoxi-13beta-propilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona, de punto de fusión 132-140°C. Luego se sometió esta pentaenona a reflujo con ácido acético y ácido clorhídrico, bajo helio y durante 15 horas, para ob -



344055

- tener 3-hidroxi-13beta-propilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona, de punto de fusión 234-237°; UV; 233 (57,700), 273 (3,900), 283 (4,400), 294 (3,300), 334 (2,000) y 342 (2,200). Calculado para $C_{20}H_{22}O_2$;
5. C, 81,60; H, 7,53. Hallado : C, 81,47; H, 7,25.

EJEMPLO 13.-

- Se calentó el reflujo durante 1/2 hora, bajo nitrógeno, una mezcla de 3-acetoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona (20 g), negro de platino en polvo (1 g), xileno (500 cc) y éster dimetílico de ácido acetilendicarboxílico (30 g). Después de filtrar y de eliminar por destilación en vacío la materia orgánica volátil, se cristalizó el residuo en metanol. La recristalización en acetona dió 3-acetoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona.
- 10.
- 15.

De manera semejante se convierte 13beta-etil-3-propioniloxigona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona en 13beta-etil-3-propioniloxigona-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona.

20.

EJEMPLO 14.-

Se calentó en reflujo durante 5 horas, bajo helio, una mezcla de 3-butiloxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona (10 g), carbon paladiado al 2%



344055

- (25 g), éter dietílico de dietilenglicol (300 cc) y cinnamato de metil (16,5 g). Después de filtrar y de eliminar por destilación en vacío la materia orgánica volátil, se cristalizó el residuo en etanol. La recristalización en etanol dió 3-butililoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona.
- 5.

- Se hidrogenó en presencia de carbon paladiado al 10% y en acetato de etilo la 3-butililoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8,14-hexaen-17-ona preparada antes, para obtener 3-butililoxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona, que luego se sometió a reflujo con ácido acético y ácido clorhídrico, bajo nitrógeno y durante 15 horas, para obtener 3-hidroxi-13beta-metilgona-1,3,5(10),6,8-pentaen-17-ona.
- 10.

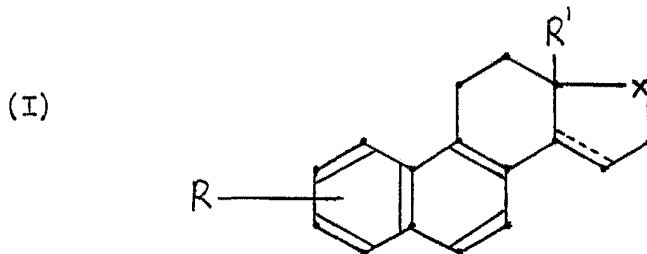


344055

N O T A

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

- 1.- Un procedimiento para la preparación de
5. un compuesto esteroide de la fórmula general (I)



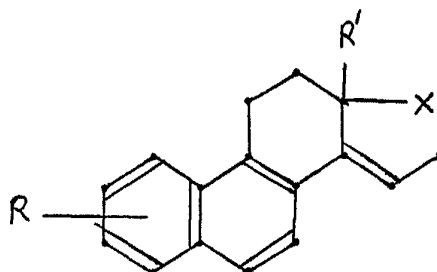
- en la que R^1 es un grupo alquílico inferior,
R es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxili-
co, alcoxílico inferior, alquílico inferior o
alcanoiloxílico inferior, X es un grupo carbo-
nílico, hidroximetilénico, alcoximetilénico in-
ferior, alcanoiloximetilénico inferior o alqui-
lendioximetilénico inferior y el anillo D está
10. saturado o contiene un enlace doble 14 (15).

344055



caracterizado en que: (a) un compuesto de la fórmula general (II)

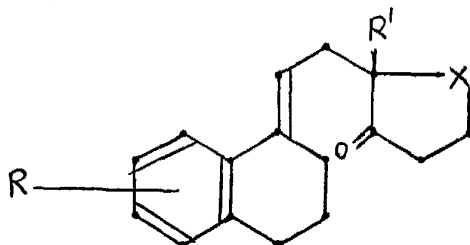
(II)



5. donde R^1 es un grupo alquílico inferior, R es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico, alcoílico inferior, alquílico inferior o alcanoiloxílico y X es un grupo carbonílico, hidroximetilénico, alcoximetilénico inferior, alcanoiloximetilénico inferior o alquilendioximetilénico inferior, además de que R es distinto de un grupo 3-hidroxílico o 3-metoxílico cuando R^1 sea un grupo metílico y X sea un grupo carbonílico,
- 10.

se somete a hidrogenación catalítica para obtener el gona-1,3,5(10)6,8-pentaeno; o bien (b) un compuesto de la fórmula general (III)

(III)



344055



donde R¹ es un grupo alquílico inferior, R es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico, alcoxílico inferior, alquílico inferior o alcanoloxílico inferior y X es un grupo carbonílico,

5. se deshidrohalogena, para obtener la correspondiente 3,14-secogona-1,3,5(10),6,8-pentaen-14,17-diona, o sea ciclo-deshidrata, para obtener la gona-1,3,5(10),8,14-pentaen-17-ona, y los productos de la deshidrogenación y la ciclodeshidratación, con una o más operaciones ulteriores intermediarias para modificar los grupos R y X,
10. o sin ellas, se ciclodeshidratan o deshidrogenan, respectivamente, para obtener el gona-1,3,5(10),6,8,14-hexaeno y, si se desea, con una o más operaciones ulteriores intermedias para modificar los grupos R y X, o sin ellas,
15. se somete el gona-1,3,5(10),6,8,14-hexaeno a hidrogenación catalítica, para obtener el gona-1,3,5(10),6,8-pentaeno;

y cuando los grupos R y X en los productos de las operaciones anteriores no son los requeridos, se los produce por una o más operaciones ulteriores apropiadas.

20. 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que se deshidrogena un esteroide de la fórmula (III) en presencia de un catalizador oxidante, en un disolvente inerte a la reacción y a la temperatura de unos
25. 70°C a unos 160°C.

344055



3. Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado en que la deshidrogenación se lleva a cabo en presencia de carbon paladiado.
4. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el gona-1,3,5(10),8,14-pentaeno se deshidrogena en presencia de un catalizador oxidante y un aceptor de hidrógeno, en un disolvente inerte a la reacción y a temperatura de unos 100° a unos 180°C.
5. Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado en que la deshidrogenación se efectúa en presencia de carbón paladiado y cinamato de metilo.
6. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la ciclodeshidratación se efectúa en presencia de un catalizador ácido.
15. 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado en que la ciclodeshidratación se efectúa en un disolvente inerte a la reacción, en presencia de un exceso de ácido polifosfórico y a temperatura de unos 50°C a unos 100°C.
20. 8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado en que R¹ es un grupo metílico o etílico.



9.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado en que R es un grupo 3-metoxílico, etoxílico, hidroxílico, acetoxílico, propioniloxílico o butiriloxílico.

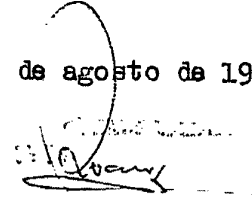
10.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado en que X es un grupo carbonílico.

11.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto asteroide.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 28 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras acompañadas de los dibujos reglamentarios.

Madrid, a 11 de agosto de 1967.

p.a.


Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ