



(RAN 4104/53-31)

359.765

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 13BETA-ETIL-17ALFA-ETINIL-17-HIDROXI-GON-4-EN-3-ONA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a esteroides y a un procedimiento para prepararlos. Más particularmente, este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de una 13beta-etil-17alfa-etinil-17-hidroxi-gon-4-en-3-ona y a nuevos intermediarios para ella.

5. El procedimiento de este invento comprende tratar a temperaturas bajas, en presencia de amoníaco líquido, una 13beta-etil-gon-4-en-3,17-diona con un acetiluro alcalino o un haluro de acetilen-magnesio. Ejemplos de acetiluros alcalinos

10. son el acetiluro de litio, el acetiluro de potasio, el acetiluro



de sodio, etc. La reacción se efectua en presencia de amoniaco líquido en un sistema disolvente apropiado, como, por ejemplo, benceno o tolueno. La alquinilación se realiza preferentemente a la temperatura de reflujo del medio de reacción, aunque son aptas las temperaturas entre  $-60^{\circ}$  y  $-30^{\circ}$ . Ejemplos de otros reactivos apropiados para efectuar la adición acetilénica son el complejo de acetiluro de litio-etilendiamina en un disolvente de dimetilformamida y los análogos de Grignard tales como los haluros de mono- y bis-acetilen-magnesio. La adición de acetileno, conocida para los esteroides 13-metil-substituidos, se efectua del mismo modo con el esteroide 13-etil-substituido, más voluminoso, a pesar del mayor impedimento estérico en esta última configuración.

En un aspecto preferido del procedimiento de este invento, se alquinila selectivamente una 13beta-etil-gon-4-en-3,17-diona ópticamente activa, para formar la respectiva 13beta-etil-17alfa-etinil-17-hidroxi-gon-4-en-3-ona ópticamente activa, de preferencia el enantiómero (+). En otro aspecto, este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de 14beta-etil-gon-4-en-3,17-diona, el cual comprende la ciclización de una 10-(3-oxo-butil)-18-metil-19-nor-desA-androstan-5,17-diona.

La reacción de ciclización puede efectuarse por tratamiento de la 10-(3-oxo-butil)-18-metil-19-nor-desA-androstan-5,17-diona con un ácido o una base. En esta reacción se prefiere eliminar el agua formada durante ella, por ejemplo mediante



- reflujo de la mezcla reaccional con un agente azeotropante en presencia de un ácido fuerte y separando el ácido, ácido p-toluensulfónico, bisulfato potásico, etc. En alternativa, puede utilizarse la deshidratación catalizada por base; por ejemplo,
5. calentando a unos 50°C la 10(3-oxo-butil)-18-metil-19-nor-desA-androstan-5,17-diona en presencia de hidróxido sódico metanóilico o butilato potásico terciario en butanol terciario.

- Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones. Todas las temperaturas están indicadas en grados centigrados, y todos
10. los productos que tienen centros de asimetría son racémicos, si no se advierte específicamente otra cosa.

#### EJEMPLO 1

- Se disolvieron en 10 cc de una mezcla disolvente de benceno/éter (1:1) 500 mg de 13beta-etil-gon-4-en-3,17-diona y
15. se añadió esta solución a una solución de 50 cc de amoníaco líquido que contenía 0,1 cc de acetona y 0,5 g de acetiluro potásico. Se agitó la mezcla reaccional al punto de ebullición del amoníaco, por dos horas, y luego se evaporó el amoníaco a la temperatura ambiente. Se extrajeron con éter los materiales
20. orgánicos y luego se evaporó el disolvente en vacío. El residuo, purificado por cromatografía sobre 50 g de gel de sílice y eluido con una mezcla de benceno/acetato de etilo, dio 13beta-etil-17alfa-etinil-17-hidroxi-gon-4-en-3-ona.



### EJEMPLO 2

- Se disolvieron en 5 cc de tolueno 100 mg de 10-(3'-oxo-butyl)-18-metil-19-nor-desA-androstan-5,17-diona, se añadieron a la mezcla toluénica 10 mg de ácido p-toluensulfónico y se calentó el conjunto en reflujo por 3 horas. Luego se diluyó la mezcla reaccional con benceno, se la exoneró del ácido lavándola con solución acuosa de carbonato sódico y se la secó en vacío. El residuo, purificado por cromatografía en gel de sílice (10 g), dio, después de cristalización en una mezcla de hexano/éter,
5. 13beta-etil-gon-4-en-3,17-diona, de punto de fusión 156-158°.
- 10.

### EJEMPLO 3

- Se disolvieron en 5 cc de alcohol butílico terciario 100 mg de 10-(3-oxo-butyl)-18-metil-19-nor-desA-androstan-5,17-diona. Se añadió esta solución a una solución de 20 cc de hidróxido sódico en polvo, disueltos en 5 cc de alcohol butílico terciario, y se agitó el conjunto de la mezcla reaccional a 55° y bajo atmósfera de nitrógeno por 90 minutos. La dilución con agua y la extracción con éter dieron un aceite bruto, que se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (10 g). La cristalización en hexano/éter dio 13beta-etil-gon-4-en-3,17-diona, de punto de fusión 156-158°.
- 15.
- 20.

La 10-(3-oxo-butyl)-18-metil-19-nor-desA-androstan-



-5,17-diona se preparó así:

Se disolvieron 71,5 g de 5-cloro-2-pentanona en 250 cc de éter y se añadió esta solución a la lechada de 12 g de hidruro de litio-aluminio, a  $-40^{\circ}$  y en un período de 50 minutos.

5. Se agitó la mezcla reaccional por media hora más, a  $-30^{\circ}$ , y luego se le añadió una solución acuosa saturada de sulfato sódico (115 cc). A continuación se filtró para separar la materia sólida y se lavó ésta con éter. La eliminación ulterior del éter, en vacío, dio 5-cloro-2-pentanol.
10. Se disolvieron en 500 cc de cloruro de metileno 238 g del 5-cloro-2-pentanol y se añadió esta solución a una mezcla de 24 cc de ácido sulfúrico concentrado en 500 cc de cloruro de metileno. Se añadió luego 1 litro de isobutileno líquido y se dejó reposar la mezcla a la temperatura ambiente por 20 horas.
15. Se lavó la fase orgánica con salmuera y con solución acuosa de bicarbonato sódico y se la secó sobre sulfato de magnesio. La eliminación de los disolventes en vacío dio 5-cloro-2-tercibutoxi-pentano.

Se activaron con un cristal de yodo, empleado en forma de vapor, 10 g de magnesio metálico y luego se cubrió el metal con tetrahidrofurano seco (20 cc). Se añadieron a la solución etérea 5 gotas de dibromoetano y se agitó la mezcla en reflujo por 15 minutos. Luego se le añadió 5-cloro-2-tercibutoxi-pentano en dos etapas, como sigue:
25. Para iniciar la reacción, se añadieron a la mezcla reac



cional 20 cc del cloro-éter, que contenía 63,5 g/250 cc. Una vez en marcha la reacción, lo cual puede tardar entre 15 minutos y 24 horas, se añadió en un período de una hora el resto de la solución, constituida por 230 cc. A continuación se calentó en reflujo la mezcla reaccional por una hora más, se la enfrió y se la filtró para eximirla de materia sólida.

La solución de Grignard anterior se añadió a una solución de 39 g de aldehído glutárico, recién destilado, en tetrahidrofurano (400 cc), a  $-25^{\circ}$ . Después de agitar a  $-25^{\circ}$  por 15 minutos más, se mantuvo la mezcla a  $0^{\circ}\text{C}$  por 1 hora, se añadieron 650 cc de una solución acuosa de cloruro amónico al 20% y se ajustó el pH a 4 con 100 de ácido clorhídrico diluido 1-normal. La extracción con éter dio 91 g de un aceite bruto, el hemiacetal 6-(4-tercibutoxi-pentil)-2-tetrahidropiranol. El producto bruto se purificó agitándolo con 650 cc de una solución al 20% de sulfito sódico y se ajustó el pH a 6,5 con ácido acético glacial. Luego se reajustó el pH a 7,5 por medio de hidróxido sódico acuoso al 20%. Después de una hora más de agitación a  $40^{\circ}$ , se extrajo la mezcla reaccional con éter, se ajustó la fase acuosa a pH de 12,5 con hidróxido sódico acuoso al 20% y se la volvió a extraer con éter. La evaporación del éter en vacío dio el hemiacetal líquido, puro, 6-(4-tercibutoxi-pentil)-2-tetrahidropiranol.

Se disolvieron en 200 cc de tetrahidrofurano 4,6 g del 6-(4-tercibutoxi-pentil)-2-tetrahidropiranol y se añadió esta solución despacio, en un período de 20 minutos, a una solución



de 300 cc de cloruro de vinil-magnesio en tetrahydrofurano, a 0°. Después de una hora más de agitación a la temperatura ambiente, se agregaron 200 cc de éter, a lo que siguió la adición de 100 cc de una solución acuosa al 20% de cloruro amónico. La extracción con éter dio un sólido ceroso, el 3,7-dihidroxi-11-tercibutoxi-dodec-1-eno.

41,3 g del 3,7-dihidroxi-11-tercibutoxi-dodec-1-eno se disolvieron en solución bencénica y se añadieron a una lechada de 320 g de dióxido de manganeso activado en 1600 cc de benceno que contenían 120 cc de dietilamina. Se agitó la mezcla reaccional a la temperatura ambiente por 20 horas y se la filtró para exonerarla de materia sólida. La eliminación de los disolventes en vacío dio un aceite de color castaño pálido. Se disolvió este aceite en éter, se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 1-n y se añadió al extracto ácido hidróxido sódico. La extracción con éter y la evaporación del disolvente dieron 2-(2'-dietilaminoetil)-6-(4-tercibutoxi-pentil)-2-tetrahidropiranol.

A una solución en reflujo de 22 gramos de 2-etil-ciclopentan-1,3-diona en una solución de 440 cc de xileno que contenían 220 cc de ácido acético, se añadieron 42,2 g de la base de Mannich 2-(2'-dietilaminoetil)-6-(4-tercibutoxi-pentil)-2-tetrahidropiranol. Se calentó la mezcla en reflujo por una hora, se la enfrió luego hasta la temperatura ambiente y se la lavó con agua para exonerarla de ácido acético. Eliminando los disolventes en vacío, se obtuvo 3-(4-tercibutoxi-pentil)-6-~~ad~~-etil-



-2,3,5,6,6a,8-hexahidrociclopenta[f][1]benzopiran-7(1H)-ona bruta, en forma de un aceite de color rojo pálido. Por medio de cromatografía en 1,2 kg de alúmina (de grado III, neutra) se obtuvieron 38,8 g de material puro.

5. Se sometió la 3-(4-tercibutoxi-pentil)-6a~~l~~-etil-2,3,5,6,6a,8-hexahidrociclopenta[f][1]benzopiran-7(1H)-ona a un proceso de reducción en el que se produjo 3-(4-tercibutoxi-pentil)-6a~~l~~-etil-2,3,5,6,6a,8-hexahidrociclopenta[f][1]benzopiran-7(1H)-ol. Este proceso consistió en añadir una solución de 8,6 g de
  10. 3-(4-tercibutoxi-pentil)-6a~~l~~-etil-2,3,5,6,6a,8-hexahidrociclopenta[f][1]benzopiran-7(1H)-ona en 80 cc de éter a una solución de 4 g de una lechada de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de éter a -10°. Después de una hora de agitación a la temperatura ambiente, se agregaron 20 cc de una solución saturada de sulfato
  15. sódico. Luego se separó la materia sólida por filtración y se la lavó con 150 cc de éter. La eliminación de los disolventes en vacío dio 3-(4-tercibutoxi-pentil)-6a~~l~~-etil-2,3,5,6,6a,8-hexahidrociclopenta[f][1]benzopiran-7(1H)-ol. Purificando por cristalización en hexano se obtuvo el alcohol puro, de punto de fusión
  20. 71-74°.
- 5,3 g del 3-(4-tercibutoxi-pentil)-6a~~l~~-etil-2,3,5,6,6a,8-hexahidrociclopenta-[f][1]benzopiran-7(1H)-ol se disolvieron en 100 cc de tolueno que contenían 1,5 g de un catalizador de carbón paladiado y se hidrogenó con presión atmosférica y a la temperatura ambiente hasta que ya no se consumió más hidrógeno. Este
- 25.



punto se presentó después de consumirse 1,05 moles de hidrógeno. Se filtró entonces para separar la materia sólida y se eliminaron los disolventes en vacío, lo que dio el éter enólico, oleoso, 6a,9a-trans-3-(4-tercibutoxi-pentil)-6a $\alpha$ -etil-2,3,5,6,6a,

5. 8,9,9a-octahidrociclopenta-[f][1]benzopiran-7(1H)-ol. La cromatografía en capa fina demostró que éste era un producto puro.

Se disolvieron 35,9 g del 6a,9a-trans-3-(4-tercibutoxi-pentil)-6a $\beta$ -etil-2,3,5,6,6a,8,9,9a-octahidrociclopenta[f][1]benzopiran-7(1H)-ol en una solución de 700 cc de acetona, se

10. trato la solución con 200 cc de ácido sulfúrico acuoso 3-normal y se dejó reposar esta mezcla a la temperatura ambiente por 2 días. La dilución con salmuera, la extracción con éter y la evaporación del disolvente en vacío dieron una mezcla de los compuestos 6a,9a-trans-3-(4-tercibutoxi-pentil)-6a $\beta$ -etil-perhidrociclopenta[d][1]-benzopiran-4a,7-diol y 3a,7a-trans-4-(7'-tercibutoxi-3'-hidroxi-octil)-7a $\alpha$ -etil-perhidroindan-1,5-diona.

15. Se disolvieron 4,65 g de esta mezcla en 200 cc de acetona, se trató esta solución con 10 cc de solución de Jones de ácido crómico y se la agitó a la temperatura ambiente por 30 minutos.

20. Luego se diluyó la mezcla reaccional con salmuera y se aisló por extracción con éter. La eliminación del disolvente en vacío dio 3a,7a-trans-4-(7'-tercibutoxi-3'-oxo-octil)-7a $\beta$ -etil-perhidroindan-1,5-diona, en forma de un aceite que mostró una mancha en el análisis por cromatografía de capa fina.

25. Se disolvieron en 70 cc de alcohol butílico terciario



25,4 g de la 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -trans-4-(7'-tercibutoxi-3'-oxo-octil)-7 $\alpha$ / $\beta$ -  
-etil-perhidroindan-1,5-diona y se añadió esta solución a 250 cc  
de alcohol butílico terciario a los que se había añadido 1 g de  
hidróxido sódico en polvo. Se puso la mezcla reaccional bajo  
5. atmósfera de nitrógeno, a 55 $^{\circ}$ , y después de agitar a esta tempe-  
ratura por una hora se enfrió la mezcla, se la trató con salmuera  
y se la extrajo con éter. La eliminación de los disolventes en  
vacío y la cromatografía en alúmina neutra de grado III dieron  
la dicetona pura 10-(3-tercibutoxi-butil)-13-metil-19-nor-desA-  
10. -androst-9-en-5,17-diona.

Se disolvió la 10-(3-tercibutoxi-butil)-18-metil-19-nor-  
-desA-androst-9-en-5,17-diona en 50 cc de etanol y luego se aña-  
dieron a esta solución 0,3 cc de trietilamina y 100 mg de un cata-  
lizador de carbón paladiado al 5%. Se hidrogenó la mezcla reac-  
15. cional a la temperatura ambiente y con presión normal hasta que  
cesó el consumo de hidrógeno, se separó por filtración la materia  
sólida y se eliminó los disolventes en vacío, lo que dio la  
dicetona saturada 10-(3-tercibutoxi-butil)-18-metil-19-nor-desA-  
-androstan-5,17-diona, que mostró una sola mancha en el análisis  
20. por cromatografía de capa fina.

Se disolvieron 500 mg de la 10-(3-tercibutoxi-butil)-18-  
-metil-19-nor-desA-androstan-5,17-diona en 25 cc de benceno que  
contenían una pizca de ácido p-toluensulfónico (25 mg) y se  
calentó la mezcla reaccional en reflujo por 2.1/2 horas. Se lavó  
25. la fase orgánica para eximirla del ácido y se evaporó el disol-



vente en vacío. El residuo bruto se disolvió en 35 cc de acetona y se trató con 15 cc de ácido sulfúrico acuoso 1-normal. Después de 35 minutos de reposo a la temperatura ambiente, se diluyó la solución con salmuera, y extrayendo con éter se obtuvo el hemiacetal ceroso 6a,9a-trans-2-metil-6a $\beta$ -etil-7-oxo-perhidrociclopenta-(5,6)-nafto-(2,1-b)-piran-11-a-ol. La ulterior purificación por cristalización en hexano dio el producto puro, con punto de fusión de 114-116°.

Se disolvieron en 30 cc de acetona 750 mg del hemiacetal 6a,9a-trans-2-metil-6a $\beta$ -etil-7-oxo-perhidrociclopenta-(5,6)-nafto-(2,1-b)-piran-11a-ol, se añadieron a esta mezcla acetónica, en un período de 10 minutos y a la temperatura ambiente, 1,26 g de una solución de trióxido crómico disuelto en 6,6 cc de ácido sulfúrico 6-normal y luego se agitó por una hora. Se diluyó con salmuera la mezcla reaccional y, después de extraer con éter y de eliminar el disolvente en vacío, se obtuvo un aceite. Este aceite se purificó por cromatografía en gel de sílice (60 g) y, después de elución con una mezcla de benceno y éter (1:1), dio 10-(3-oxo-butyl)-18-metil-19-nor-desA-androstan-5,17-diona.

20. EJEMPLO 4

De manera análoga a la del Ejemplo 1, puede convertirse la 13beta-etil-gon-4-en-3,17-diona ópticamente activa en (ö)-13beta-etil-17alfa-etinil-17-hidroxi-gon-4-en-3-ona.



La 13beta-etil-gon-4-en-3,17-diona ópticamente activa puede prepararse empleando procedimientos semejantes a los que se han descrito en el Ejemplo 3, pero substituyendo con el producto ópticamente activo 6-(S)-[3-(S)(R)-tercibutoxi-pentil]-tetrahidropiran-2-ol la forma racémica del mismo compuesto.

El hemiacetal 6-(S)-[4-(S)(R)-tercibutoxi-pentil]-tetrahidropiran-2-ol puede prepararse tratando 6-(S)-[4-(S)(R)-tercibutoxi-pentil]-valerolactona con hidruro de diisobutilaluminio, bajo de atmósfera de nitrógeno, a  $-70^{\circ}$  y en tolueno.



## REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 679.989 del 2 de Noviembre de 1967.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de 13beta-etil-17alfa-etinil-17-hidroxi-gon-4-en-3-ona, caracterizado por tratarse, a temperaturas bajas y en presencia de amoníaco líquido, una 13beta-etil-gon-4-en-3,17-diona con un acetiluro alcalino o con un haluro de acetilen-magnesio.
10. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el agente de alquilación <sup>es</sup> /un acetiluro alcalino.
15. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado en que el acetiluro alcalino es el acetiluro de potasio.
20. 4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado en que la gama de temperatura operativa abarca de -60º a -30º.
25. 5. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por usarse 13beta-etil-gon-4-en-3,17-diona ópticamente activa para obtener 13beta-etil-17alfa-etinil-17-hidroxi-gon-4-en-3-ona ópticamente activa.
30. 6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 5, caracterizado por producirse (+)-13beta-etil-17alfa-etinil-17-hidroxi-gon-4-en-3-ona.



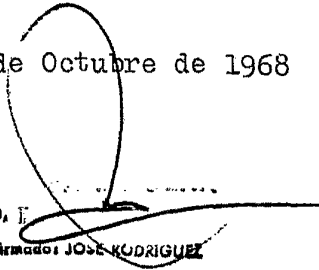
7. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por prepararse la 13beta-  
-etil-gon-4-en-3,17-diona de partida por ciclización de una  
10-(3-oxo-butil)-18-metil-19-nor-desA-androstan-5,17-diona.

5. 8. Un procedimiento para la preparación de 13beta-etil-  
17alfa-etinil-17-hidroxi-gon-4-en-3-ona.

Según se describe y reivindica en la presente memoria  
descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid, a 31 de Octubre de 1968

p.a.

  
Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ