

402 588



| |
|----------------------------|
| No. 402.588 |
| Int. Cl. ² C07D |
| |
| |

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un.a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal, 7386, PANAMA, Panama

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS
16,17-SECO-ESTEROIDES.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 142.762 del 12-5-1971.

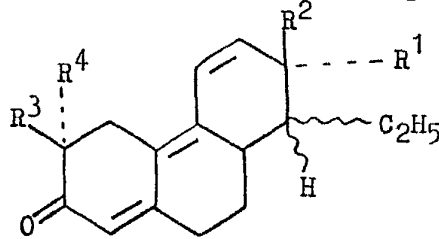
IN.-



1 La presente invención se refiere a nuevos 16,17-seco-esteroides de las series del estrano y gonano.

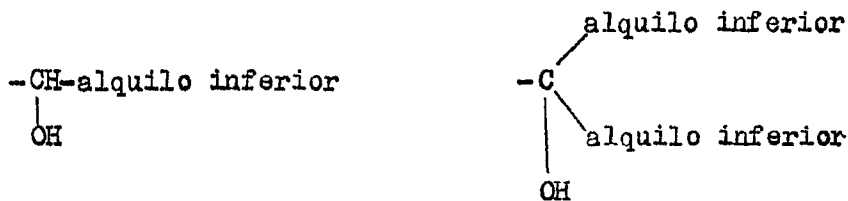
Más particularmente, esta invención se refiere a ciertos nuevos 16,17-secoestra-4,9(10),11-trienos y sus derivados 13-alkilgonadieno y gonatrieno.

Estos compuestos se representan por la fórmula:

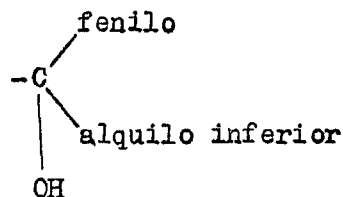


(A)

10 donde R^1 representa carboxi y los ésteres convencionalmente hidrolizables del mismo, acetilo, alquilo inferior, hidroximetilo, y los ésteres y éteres convencionalmente hidrolizables del mismo, o un radical hidrocarbonado hidroxilado representado por las fórmulas:



20



25

y sus ésteres y éteres convencionalmente hidrolizables; R^2 representa alquilo inferior; R^3 y R^4 representan hidrógeno o metilo, con la condición de que R^4 es metilo cuando R^3 es metilo.

30

Estos compuestos tienen átomos de carbono asimétricos.

402588



1 cos y están incluidos los diversos estereoisómeros dentro
del alcance de esta invención.

5 El término "alquilo inferior" en el sentido utiliza-
do aquí se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados
conteniendo hasta 4 átomos de carbono, v.g. metilo, etilo,
n-propilo, isopropilo, n-butilo, etc.

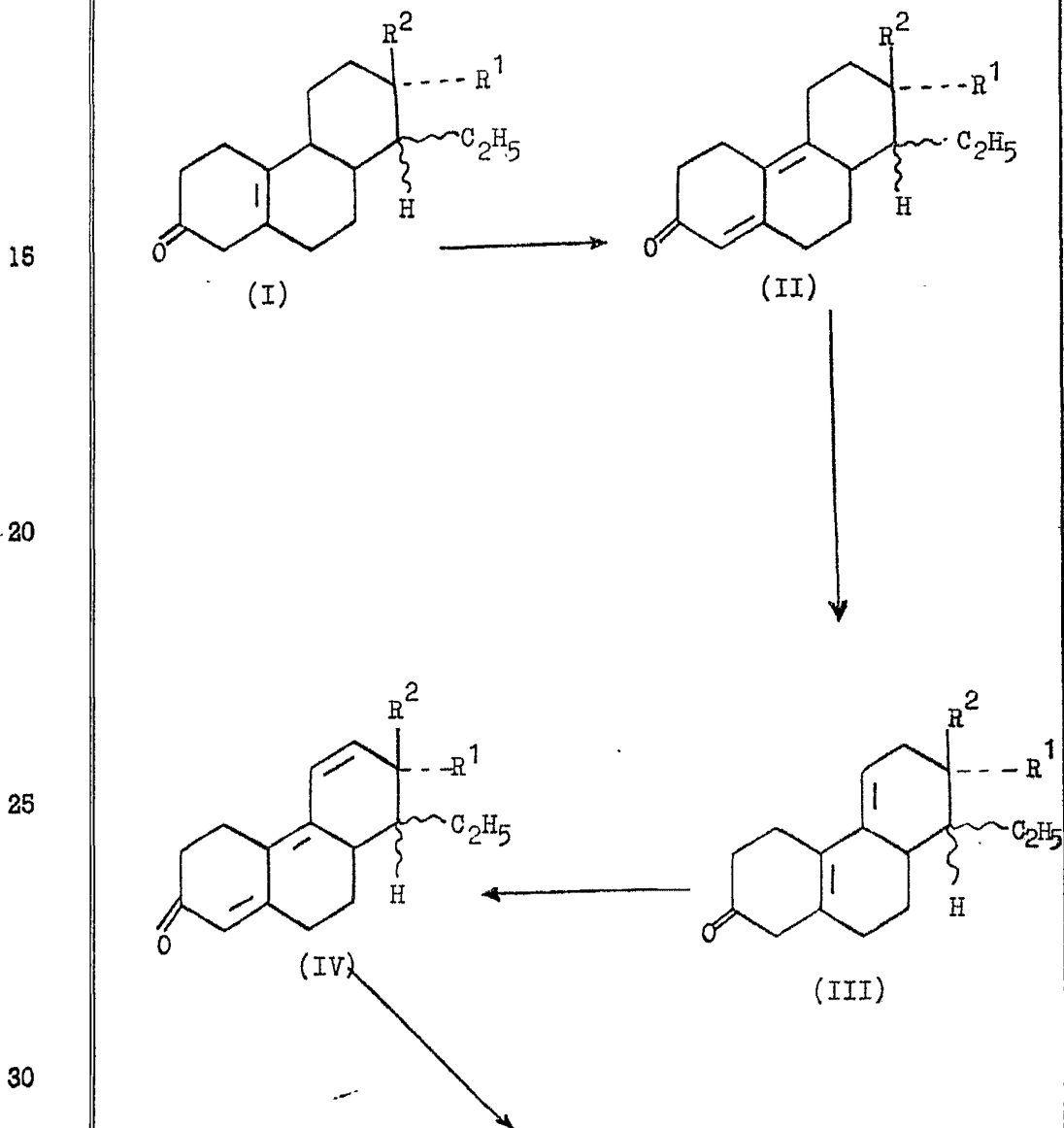
10 El término "ésteres y éteres convencionalmente hidro-
lizables" en el sentido utilizado aquí se refiere a grupos
éster y éter carboxílicos conocidos hidrolizables convencio-
15 nalmente en la técnica. Estos ésteres carboxílicos hidroliza-
bles derivan de ácidos carboxílicos hidrocarbonados sus-
tituídos y no sustituídos. Estos ácidos pueden estar satura-
dos completamente o poseer diversos grados de insaturación
(incluyendo la aromática), pueden ser de cadena lineal, ra-
20 mificada o de estructura cíclica y contienen preferiblemente
de 1 a 12 átomos de carbono. Además pueden estar sustituídos
con grupos funcionales, por ejemplo, hidroxilo, alcoxi conte-
niendo hasta 6 átomos de carbono, aciloxi conteniendo hasta
12 átomos de carbono, nitro, amino, halógeno, etc., unidos
25 a la cadena principal hidrocarbonada. Grupos éster típicos,
son acetato, propionato, butirato, trimetilacetato, valera-
to, metiletilacetato, caproato, t-butilacetato, 3-metilpen-
tanoato, enantato, caprilato, trimetilacetato, pelargonato,
decanoato, undecenoato, benzoato, fenilacetato, difenilace-
30 tato, ciclopentilpropionato, metoxiacetato, aminoacetato,
dietilaminoacetato, tricloroacetato, β -cloropropionato, bi-
ciclo-[2.2.2]-octan-1'-carboxilato, adamantato, etc. Grupos
éter típicos son éter metílico, éter etílico, éter ciclopen-
tílico, éter ciclohexílico, éter propílico, éter tetrahidro-
piran-2'-ílico, tetrahidrofuran-2'-ílico, éter 4'-metoxi-te-



1 trahidropiran-4'-ílico, éter propílico, etc.

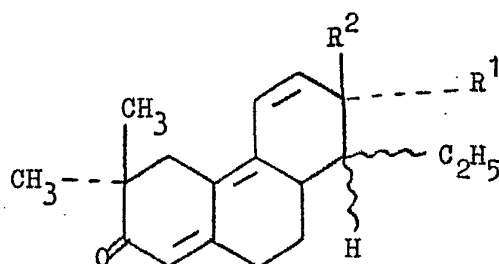
Los compuestos de la presente invención son agentes
farmacéuticos valiosos que poseen actividad antiandrogéni-
ca. Son de particular utilidad para el tratamiento de pade-
5 cimientos hiperandrogénicos, tales como acné, hipertrofia
prostática, hirsutismo en el sexo femenino, dermatitis se-
borreica, etc.

Los compuestos de la presente invención se obtienen
por un proceso ilustrado por la secuencia de reacciones si-
10 guientes:



402588

- 5 -



(VI)

donde R¹ y R² tienen el significado indicado anteriormente; las líneas onduladas en C-14 indican la configuración α o β (cada una de ellas y mezclas) para el átomo de hidrógeno y el grupo etilo en dicha posición.

10

Al practicar el proceso ilustrado anteriormente un 3-ceto-16,17-secoestr-5(10)-eno, 3-ceto-16,17-secogon-5(10)-eno o los 14 β -isómeros de los mismos, se trata con bromo en piridina o de preferencia con bromhidrato de perbromuro de piridinio en solución de piridina, para producir el correspondiente $\Delta^{4,9(10)}$ compuesto de fórmula II. La cantidad de bromhidrato de perbromuro de piridinio puede variar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 equivalentes molares del reactivo, de preferencia alrededor de 1,1 equivalentes molares, usando un gran exceso de piridina como disolvente. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo del orden de una o varias horas. También puede efectuarse a temperaturas inferiores, aunque la reacción es más lenta. Similarmente, pueden usarse también temperaturas mayores que la temperatura ambiente, pero tienden a formarse en algunos casos subproductos indeseables.

15

20

25

El tratamiento de un $\Delta^{4,9(10)}$ compuesto (II) con cloruro de acetilo en un alcohol inferior tal como metanol

30



1 o etanol produce el correspondiente $\Delta^{5(10),9(11)}$ isómero
(III) que por reacción con una quinona, usando particular-
mente la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en solu-
ción en dioxano, produce el compuesto estra-4,9(10),11-trien-
5 no o 13-alkil-gona-4,9(10),11-trieno (IV) o sus 14 β -isóme-
ros.

En caso de usar como material de partida un com-
puesto 17-hidroxilado libre, es aconsejable proteger dicho
grupo antes de la reacción con cloruro de acetilo, por es-
terificación convencional o por formación del éter tetra-
10 hidropirranílico, hidrolizando el grupo protector una vez
que se ha formado el $\Delta^{4,9(10),11}$ -trieno. Similarmente, es
preferible usar un éster de un ácido 17-carboxílico mejor
que el ácido libre.

15 La reacción del $\Delta^{4,9(10)}$ -dieno con cloruro de ace-
tilo se lleva a cabo bajo condiciones anhidras a baja tem-
peratura entre -20 y 0°C, durante un período de tiempo del
orden de 30 minutos a 2 horas, preferiblemente alrededor de
45 minutos. Esta reacción se puede seguir por medidas del
20 espectro ultravioleta de partes alicuotas tomadas cada 10
minutos. Cuando la reacción es completa, lo que es seguido
por el cambio del espectro ultravioleta de 308 m μ a 240 m μ ,
el producto se aísla por extracción con un disolvente no
misible con agua. La cantidad de cloruro de acetilo usada
25 no es crítica, sin embargo, es preferible usar por lo menos
un equivalente molar por mol de dieno, obteniéndose parti-
cularmente buenos resultados cuando se usan cantidades igua-
les del compuesto esteroidal y del cloruro de acetilo.

30 El $\Delta^{5(10),9(11)}$ -dieno es inestable y vuelve a iso-
merizarse al $\Delta^{4,9(10)}$ -dieno de partida, por lo tanto, se re-

402588

- 7 -

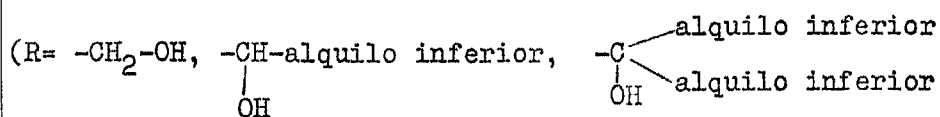


1 comienda llevar a cabo la siguiente etapa de la reacción
 con la quinona inmediatamente después de aislar el interme-
 5 diario (III). El $\Delta^{5(10),9(11)}$ dieno se trata con un exceso
 de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en solución en
 10 dioxano usando de preferencia aproximadamente de 2 a apro-
 ximamente 4 equivalentes molares de la quinona por mol del
 material de partida. Esta deshidrogenación se efectúa a tem-
 peratura ambiente durante un período de tiempo entre apro-
 ximadamente 3 y 20 horas. La reacción puede seguirse tam-
 bién por medidas del espectro ultravioleta de partes ali-
 cuotas tomadas cada hora hasta que la banda de 240 μ desa-
 parece, cambiando la absorción a 232 y 338 μ , para dar el
 compuesto de fórmula IV.

15 El producto se aísla de la mezcla de reacción por
 técnicas convencionales, v.g., por separación de la hidro-
 quinona formada durante la reacción, por decantación o fil-
 tración, evaporación del filtrado a sequedad y purificación
 del residuo por cromatografía sobre alúmina.

20 Cuando se usa un compuesto 17-aciloxilado y se
 desea un compuesto 17-hidroxi, el grupo aciloxi se hidroliza
 por tratamiento convencional con una base. Cuando el gru-
 po 17-hidroxi ha sido protegido como éter tetrahidropiraní-
 lico el grupo protector se puede hidrolizar por tratamiento
 25 con ácido, por ejemplo, por tratamiento con ácido clorhídri-
 co en solución metanólica.

Los compuestos 17-hidroxilados de fórmulas II y IV

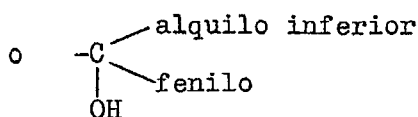


30

402533



1



5

se pueden esterificar o eterificar siguiendo los métodos convencionales de esterificación y eterificación conocidos por el perito en la materia, es decir, esterificación con un anhídrido de ácido o cloruro de ácido en solución en piridina para la esterificación de grupos hidroxilo primarios y secundarios, y con anhídridos de ácidos carboxílicos en solución bencénica y en presencia de un catalizador ácido tal como ácido p-toluensulfónico o con una mezcla de un anhídrido y un ácido carboxílico en presencia de un catalizador ácido, para los compuestos que tienen grupos hidroxilo terciarios.

10

15

La eterificación se lleva a cabo también por técnicas convencionales. Así, la reacción con dihidropirano, dihidrofurano o 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano en un disolvente inerte tal como benceno y en presencia de un catalizador ácido produce los derivados tetrahidropiran-2'-iloxi, tetrahidrofuran-2'-iloxi o 4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi, respectivamente. Los éteres metílico, etílico y ciclopentílico, se preparan, por ejemplo, por reacción del hidroxido-derivado con hidruro sódico y yoduro de metilo, yoduro de etilo y bromuro de ciclopentilo, respectivamente.

20

25

Los compuestos de fórmulas II y IV donde R=hidroximetilo se pueden convertir en los correspondientes ácidos (II y IV, R=COOH) por oxidación con trióxido de cromo y los ácidos se pueden esterificar por métodos convencionales tales como por tratamiento con un exceso de un diazoalcano tal como diazometano o diazoetano en solución etérea.

30

402588

- 9 -



1 Los compuestos de fórmulas II y IV se convierten
en los 2~~x~~-monometil- y 2,2-dimetil-derivados por reacción
con un haluro de metilo tal como yoduro de metilo en presen-
cia de t-butóxido potásico, usando una mezcla de tolueno-
5 hexametilfosforamida como disolvente. La reacción se lleva
a cabo a una temperatura inferior a 0°C, y de preferencia
entre -10° y -70°C, agregando una solución de t-butóxido
potásico en t-butanol a una mezcla enfriada previamente del
10 esteroide y yoduro de metilo en tolueno-hexametilfosforami-
da.

La mezcla reaccionante se mantiene a dicha tempe-
ratura durante un periodo de tiempo que oscila entre 30 mi-
nutos y varias horas, preferiblemente entre 4 y 6 horas,
aislando el producto por técnicas convencionales tales como
15 por dilución con agua, separación de la base orgánica y eva-
poración del disolvente bajo presión reducida, o por desti-
lación en corriente de vapor de los disolventes seguida de
extracción del producto con un disolvente orgánico no misí-
ble con agua tal como acetato de etilo o cloruro de metile-
no.
20

Los materiales de partida $\Delta^{5(10)}$ para el proceso
de la presente invención, se obtienen a partir del éster me-
tílico del ácido 3-metoxi-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-
17-oico, éster metílico del ácido 3-metoxi-16,17-seco-14 β -
25 estra-1,3,5(10)-trien-17-oico y sus correspondientes derivados
18 - aquílicos (16,17-seco-13-alquil-gonatrienos) de acuerdo
con nuestra solicitud de patente copendiente expediente No.
142.763 presentada en la misma fecha e intitulada 16,17-SECO-
30 Δ^4 Y - $\Delta^{5(10)}$ ESTEROIDES, (PA-491).

Brevemente, los métodos para producir los mismos



1 son los siguientes:

La 16,17-secoestr-5(10)-en-17-ol-3-ona se obtiene a partir del 3-metoxi-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-17-ol.

5 Este último, por reducción del anillo aromático en condiciones de Birch, es decir, usando un metal alcalino tal como litio en amoníaco líquido, seguido de hidrólisis del intermediario 3-metoxi-2,5(10)-dieno con ácido oxálico en metanol acuoso, forma la 16,17-secoestr-5(10)-en-10 17-ol-3-ona deseada. Alternativamente, la reducción de Birch se puede llevar a cabo con el ácido 17-oico seguida de reducción al 17-ol o con el éster metílico del ácido 17-oico para producir el compuesto 17-ol.

15 La oxidación de la 16,17-secoestr-5(10)-en-17-ol-3-ona con trióxido de cromo 8N en ácido sulfúrico o trióxido de cromo en piridina da origen al ácido 3-ceto-16,17-secoestr-5(10)-en-17-oico, que a su vez se esterifica por reacción con un exceso de un diazoalcano.

20 Por reflujo del éster metílico del ácido 3-metoxi-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-17-oico con un exceso de haluro de alquil(inferior)magnesio tal como bromuro de metilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio y similares, en un disolvente orgánico inerte por un periodo de tiempo del orden de 15 a 24 horas, se produce el correspondiente 3-metoxi-17-ceto-17-alquil-16,17-secoestra-25 1,3,5(10)trieno en mezcla con el compuesto 3-metoxi-17-hidroxi-17,17-dialquílico.

30 Cuando se trata un 3-metoxi-17-ceto-17-alquil-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trieno con fenil-litio en solución de tetrahidrofurano o con bromuro de fenilmagnesio en solución eté

402 588

- 11 -



1 rea, a la temperatura de reflujo, se obtiene el 3-metoxi-17-
hidroxi-17-alquil-17-fenil-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trieno.

La reducción de un 3-metoxi-17-ceto-17-alquil-
16,17-secoestra-1,3,5(10)-trieno con un metal alcalino en
5 amoniaco líquido seguida de hidrólisis suave del $\Delta^{2,5(10)}$ -
dieno producido, es decir, usando ácido oxálico en metanol
acuoso, da la correspondiente 17-hidroxi-17-alquil-16,17-
secoestr-5(10)-en-3-ona.

Similarmente, por reducción de los compuestos 17-
10 trisustituidos, es decir, 3-metoxi-17-hidroxi-17,17-dial-
quil-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trieno y 3-metoxi-17-hidroxi-
17-alquil-17-fenil-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trieno con un
metal alcalino en amoniaco líquido seguida de hidrólisis con
ácido oxálico, se producen los correspondientes compuestos
15 17-hidroxi-17,17-dialquil-16,17-secoestr-5(10)-en-3-ona y
17-hidroxi-17-alquil-17-fenil-16,17-secoestr-5(10)-en-3-ona.

La 17-acetil-16,17-secoestr-5(10)-en-3-ona se ob-
tiene por oxidación de 17-hidroxi-17-metil-16,17-secoestr-
5(10)-en-3ona con trióxido de cromo en piridina.

20 La oxidación del 3-metoxi-16,17-secoestra-1,3,5(10)-
trien-17-ol con trióxido de cromo en piridina o con una so-
lución 8N de ácido crómico en acetona y en presencia de áci-
do sulfúrico (reactivo de Jones), produce el correspondiente
3-metoxi-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-17-al, que después
25 se reduce por métodos químicos o electroquímicos al corres-
pondiente compuesto 17-insustituido, es decir, 3-metoxi-16,17-
-secoestra-1,3,5(10)-trieno.

El compuesto 17-insustituido se convierte entonces
en la 16,17-secoestr-5(10)-en-3-ona por reducción bajo las
30 condiciones de Birch seguida de hidrólisis con ácido oxálico.

402538

- 12 -



1 Similarmente, la reducción electroquímica o química del carbonilo de un 3-metoxi-17-ceto-17-alquil-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trieno, v.g., 3-metoxi-17-aceto-17-metil-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trieno, produce los correspondientes compuestos sustituidos en C-17 por un grupo alquilo, v.g., 3-metoxi-17-metil-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trieno, el cual a su vez, se reduce con un metal alcalino en amoniaco líquido y el 2,5(10)-dieno intermediario se hidroliza con ácido oxálico para dar la correspondiente 17-alquil-16,17-secoestr-5(10)-en-3-ona v.g., 17-metil-16,17-secoestr-5(10)-en-3-ona. La reducción química del carbonilo se puede lograr, por ejemplo, por una reducción de Wolff-Kishner, una reducción de Clemmensen, o por la formación de un tiocetal seguida de tratamiento con níquel Raney.

15 Los 14 β -isómeros de los compuestos mencionados anteriormente así como los derivados 18-alquilados (13-alquilgon-5(10)-enos) se obtienen en forma similar, a partir del éster metílico del ácido 3-metoxi-16,17-seco-14 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-oico, un éster metílico del ácido 3-metoxi-13-alquil-16,17-secogona-1,3,5(10)-trien-17-oico o los 14 β -isómeros de los últimos compuestos mencionados.

20 El éster metílico del ácido 3-metoxi-16,17-seco-14 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-oico y sus 18-alquil-derivados se obtienen a su vez a partir de la 14 β -estrona o de un 18-alquil-derivado de la misma, por conversión en el acetato enol, tratamiento del último compuesto con tetróxido de osmio seguido de descomposición del osmato con bisulfito sódico para dar la 16 α -hidroxi-3-metoxi-14 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (16 α -hidroxi-14 β -estrona) o un 18-alquil-derivado, el cual por reacción con 1.1 equivalentes molares de

25

30

402 538



1 ácido peryódico en piridina acuosa produce un 3-metoxi-16-
hidroxi-17-oxa-17 α -ceto-D-homo-14 β -estratrieno o el deri-
vado 18-sustituido. El tratamiento del lactol así obtenido
5 con un exceso de una solución etérea de diazometano o con
yoduro de metilo en metanol da origen al éster metílico del
ácido 3-metoxi-16,17-seco-14 β -estra-1,3,5(10)-trien-16-al-
dehido-17-oico, el cual se reduce por métodos químicos o
electroquímicos para dar el éster metílico del ácido 3-me-
toxi-16,17-seco-14 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-oico o el co-
10 rrespondiente gonatrieno. Particularmente, la eliminación
del grupo aldehido se lleva a cabo convirtiendo el grupo
mencionado en el benciltio-acetal por reacción con bencil-
mercaptano en éter y en presencia de eterato de trifluoru-
ro de boro, seguida de desulfuración con níquel Raney.

15 Los siguientes ejemplos ilustran pero no intentan
limitar el alcance de la presente invención.

PREPARACION 1

20 Parte A.- Una mezcla de 300 g. de hidróxido de po-
tasio y 45 ml. de agua se calienta a 260 $^{\circ}$ C en un crisol de
níquel, se le agregan 10 g. de estradiol y la temperatura
se eleva a 290-300 $^{\circ}$ C, manteniendo esta temperatura durante
45 minutos. Transcurrido este tiempo, la masa espumosa for-
mada se deja enfriar a temperatura ambiente, se agrega agua
y la mezcla reaccionante se deja a dicha temperatura duran-
25 te la noche para que se disuelva el exceso de hidróxido po-
tásico. La solución acuosa se filtra a través de Celite (tie-
rra de diatomeas) y el filtrado se acidula agregando un exce-
so de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado formado
se filtra, lava con agua y seca al aire para producir el áci-
30 do 16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol-17-oico (ácido trans

402388

- 14 -



1 doisinólico).

5 Parte B.- Una solución de 42 g del ácido 16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-3-ol-17-oico en 400 ml. de etanol se calienta a 30-40°C y se trata en forma alternativa con 240 ml. de sulfato de dimetilo en 240 ml. de metanol y una solución acuosa de hidróxido potásico al 40%, en tal forma que el pH de la mezcla reaccionante se mantenga alcalino.

10 Después de la adición, la mezcla reaccionante se agita a la misma temperatura durante 2 horas más, se agrega agua y el producto se extrae con cloruro de metileno, el extracto orgánico se lava con agua a neutralidad, se seca y evapora a sequedad. El residuo sólido se purifica por filtración a través de 210 g. de Florisil, usando hexano como
15 eluyente, dando así el éster metílico del ácido 3-metoxi-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-17-oico.

20 Parte C.- Una solución de 18 g. del 3-metoxi-17-carbometoxi-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trieno en 200 ml. de tetrahidrofurano anhidro se agrega gota a gota, con agitación, a 18 g. de hidruro de litio y aluminio en 300 ml. de tetrahidrofurano anhidro y la mezcla reaccionante se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría entonces y se destruye el exceso de reactivo por adición cuidadosa de una solución saturada de sulfato sódico
25 y sulfato sódico sólido. La mezcla resultante se filtra a través de Celite (tierra de diatomeas) y el filtrado se extrae varias veces con cloruro de metileno; los extractos orgánicos combinados se lavan a neutralidad, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad. La cromatografía
30 del residuo sobre gel de sílice, usando hexano:acetato de

492588



1 etilo (60:40) como eluyente, produce el 3-metoxi-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-17-ol.

5 Parte D.- Una solución de 16.5 g. de 3-metoxi-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-17-ol en 500 ml. de tetrahidrofurano anhidro se agrega en una corriente continua a 15 litros de amoniaco líquido. A la solución agitada resultante se le agregan 16,5 g. de litio en porciones y la solución azul resultante se agita durante una hora más. Entonces se agrega metanol gota a gota hasta que el color azul
10 desaparece y el amoniaco se deja evaporar. El producto se extrae entonces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavan con agua a neutralidad, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad bajo presión reducida para dar el 3-metoxi-16,17-secoestra-2,5(10)-dien-17-ol.
15

Parte E.- Una solución de 15 g. de 3-metoxi-16,17-secoestra-2,5-(10)-dien-17-ol en 1280 ml. de metanol se trata con 19,5 g. de ácido oxálico disuelto en 250 ml. de agua. La mezcla reaccionante se conserva a la temperatura ambiente
20 durante 45 minutos, se diluye con agua helada y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan con solución de bicarbonato de sodio y agua a neutralidad, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad a vacío. La cristalización del residuo en acetona-hexano, produce la 16,17-secoestr-5(10)-en-17-ol-3-ona.
25

Por los mismos métodos partiendo del 18-metilestradiol y 18-etilestradiol, se obtienen como productos finales la 13-etil-16,17-secogon-5(10)-en-17-ol-3-ona y 13-n-propil-16,17-secogon-5(10)-en-17-ol-3-ona, respectivamente.
30

402 538



1

PREPARACION 2

5

10

15

20

25

30

Una solución de 16 g. del éster metílico del ácido 3-metoxi-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-17-oico en 250 ml. de tetrahidrofurano anhidro se trata con un exceso (aproximadamente 200 ml.) de bromuro de metilmagnesio 4N en éter y la mezcla se calienta a reflujo con exclusión de la humedad durante 18 horas. La mezcla enfriada se trata cuidadosamente con un exceso de una solución acuosa de cloruro amónico y el producto se aísla por extracción con cloruro de metileno. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y evapora a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en capa delgada usando una mezcla de hexano:acetato de etilo (95:5) para producir 3-metoxi-17,17-dimetil-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona y 3-metoxi-

Por el mismo método pero usando el éster metílico del ácido 3-metoxi-13-etil-16,17-secogona-1,3,5(10)-trien-17-oico y el éster metílico del ácido 3-metoxi-13-n-propil-16,17-secogona-1,3,5(10)-trien-17-oico como materiales de partida, se obtienen respectivamente, 3-metoxi-13-etil-17-metil-16,17-secogona-1,3,5(10)-trien-17-ona y 3-metoxi-13-etil-17,17-dimetil-16,17-secogona-1,3,5(10)-trien-17-ol; y 3-metoxi-13-n-propil-17-metil-16,17-secogona-1,3,5(10)-trien-17-ona y 3-metoxi-13-n-propil-17,17-dimetil-16,17-secogona-1,3,5(10)-trien-17-ol.

Los 17-metil y 17,17-dimetil derivados así obtenidos se tratan de acuerdo con los métodos de las Partes D y E de la Preparación 1, para producir respectivamente: 17-metil-16,17-secoestr-5(10)-en-17-ol-3-ona, 17,17-dimetil-16,17-secoestr-5(10)-en-17-ol-3-ona,



402588

1 13-etil-17-metil-16,17-secogon-5(10)-en-17-ol-3-ona,
13-etil-17,17-dimetil-16,17-secogon-5(10)-en-17-ol-3-ona,
13-n-propil-17-metil-16,17-secogon-5(10)-en-17-ol-3-ona, y
13-n-propil-17,17-dimetil-16,17-secogon-5(10)-en-17-ol-3-ona.

5 PREPARACION 3

Parte A.- Una solución de 10 g. de 3-metoxi-16,17
-secoestra- 1,3,5(10)-trien-17-ol en 200 ml. de acetona des
tilada sobre permanganato potásico se enfria a 10°C y se
trata bajo una atmósfera de nitrógeno y con agitación, con
10 una solución de ácido crómico 8N (preparada mezclando 26 g.
de trióxido de cromo con 23 ml. de ácido sulfúrico concen-
trado y diluyendo con agua a 100 ml.) hasta que el color
del reactivo persiste en la mezcla. Se agita durante 10 mi-
nutos más a la misma temperatura y se diluye con una solu-
15 ción de bisulfito sódico y agua. El producto se extrae en-
tonces con cloruro de metileno y el extracto orgánico se la-
va con agua, se seca sobre sulfato sódico y evapora al vacío
produciendo así un producto crudo que por recristalización
en acetona-hexano da el 3-metoxi-16,17-secoestra-1,3,5(10)-
20 trien-17-al.

Una solución de 6 g. de 3-metoxi-16,17-secoestra-
1,3,5(10)-trien-17-ol en 120 ml. de piridina se agrega a
una mezcla de 6 g. de trióxido crómico en 20 ml. de piridi-
na. La mezcla reaccionante se deja a la temperatura ambiente
25 durante 15 horas, se diluye con acetato de etilo y se fil-
tra a través de Celite (tierra de diatomeas). El filtrado
se lava bien con agua, se seca y evapora a sequedad para dar
el 3-metoxi-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-17-al que puede
purificarse además por recristalización en acetona-hexano.

30 Parte-B.- En el compartimiento catódico de una cé-

402588



1 lula electrolítica dividida provista de una membrana de ce-
lulosa de diálisis, electrodos de plomo (midiendo cada elec-
trodo 2 cm. x 5 cm. por 1,6 mm.) y un agitador, se agregan
4,15 g. de 3-metoxi-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-17-al
5 y una mezcla de 600 ml. de dioxano y 500 ml. de ácido sul-
fúrico acuoso al 10% (en peso). Al compartimiento anódico
se agregan 40 ml. de la mezcla de dioxano y ácido sulfúri-
co acuoso al 10 %. Se aplica una densidad de corriente de
0,8 amps/cm² durante un período de 6 horas. La mezcla de
10 reacción se saca de la célula y se concentra bajo presión
reducida a pequeño volúmen que después se extrae varias ve-
ces con éter. Los extractos etéreos se combinan, lavan con
agua y una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, se
secan y evaporan a sequedad para producir el 3-metoxi-16,17-
15 secoestra-1,3,5(10)-trieno.

Se repiten las reacciones anteriores, a excepción
de que se usan 3-metoxi-13-etil-16,17-secogona-1,3,5(10)-
trien-17-ol y 3-metoxi-13-n-propil-16,17-secogona-1,3,5(10)-
trien-17-ol como materiales de partida para dar, respectiva-
20 mente, 3-metoxi-13-etil-16,17-secogona-1,3,5(10)-trieno y
3-metoxi-13-n-propil-16,17-secogona-1,3,5(10)-trieno.

De acuerdo con la reducción electroquímica des-
crita en la Parte B de esta Preparación, la 3-metoxi-17-me-
til-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona y 3-metoxi-13-
25 etil-17-metil-16,17-secogona-1,3,5(10)-trien-17-ona se con-
vierten en los correspondientes desoxi compuestos, a saber,
3-metoxi-17-metil-16,17-secoestra-1,3,5(10)-trieno y 3-meto-
xi-13-etil-17-metil-16,17-secogona-1,3,5(10)-trieno.

30 Los 17-desoxi compuestos así obtenidos se reducen
a su vez con litio en amoniaco líquido de acuerdo con la Par

402 588

- 19 -



1 te D de la Preparación 1, y los 3-metoxi- $\Delta^{2,5(10)}$ -inter-
mediarios se hidrolizan con ácido oxálico como se estable-
ció en la Parte E de dicha Preparación para dar, respecti-
vamente, 16,17-secoestr-5(10)-en-3-ona, 13-etil-16,17-se-
5 cogon-5(10)-en-3-ona, 13-n-propil-16,17-secogon-5(10)-en-
3-ona, 17-metil-16,17-secoestr-5(10)-en-3-ona, y 13-etil-
17-metil-16,17-secogon-5(10)-en-3-ona.

PREPARACION 4

Una solución de 2 g. de 3-metoxi-17-metil-16,17-
10 secoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 250 ml. de tetrahidro-
furano anhidro se agrega gota a gota a una solución de 10
equivalentes molares de fenil-litio en 150 ml. de éter, con
agitación mecánica y bajo una atmósfera de nitrógeno. La
mezcla se calienta después a reflujo durante 5 horas, se en-
15 fría, se vierte en agua helada y se acidula con ácido clor-
hídrico, agitando fuertemente durante una hora. El produc-
to se extrae con cloruro de metileno y los extractos orgá-
nicos se lavan con agua a neutralidad, se secan sobre sul-
fato sódico y evaporan a sequedad. La recristalización del
20 residuo en acetona-hexano da el 3-metoxi-17-metil-17-fenil-
16,17-secoestra-1,3,5(10)-trien-17-ol.

Por reducción del 3-metoxi-17-metil-17-fenil-16,17-
-secoestra-1,3,5(10)-trien-17-ol con litio en amoníaco líquido
seguido de hidrólisis del $\Delta^{2,5(10)}$ -dieno intermediario con
25 ácido oxálico, de acuerdo con los métodos de la Preparación
1, Partes D y E, se obtiene la 17-metil-17-fenil-16,17-se-
coestr-5(10)-en-17-ol-3-ona.

En forma similar, la 3-metoxi-13-etil-17-metil-
16,17-secogona-1,3,5(10)-trien-17-ona y 3-metoxi-13-n-propil-
30 17-metil-16,17-secogona-1,3,5(10)-trien-17-ona se convierten

402588



1970

1 respectivamente en 13-etil-17-metil-17-fenil-16,17-secogon-
5(10)-en-17-ol-3-ona y 13-n-propil-17-metil-17-fenil-16,17-
secogon-5(10)-en-17-ol-3-ona.

PREPARACION 5

5 Una solución de 1 g. de 17-metil-17-hidroxi-16,17-
secoestr-5(10)-en-3-ona en 20 ml. de piridina se agrega a
una mezcla de 1 g. de trióxido de cromo en 20 ml. de piri-
dina. La mezcla reaccionante se deja a la temperatura am-
biente durante 18 horas, y luego se diluye con acetato de
10 etilo y filtra a través de Celite (tierra de diatomeas), la-
vando el sólido con acetato de etilo caliente. Los filtrados
combinados se lavan bien con agua, se secan sobre sulfato
sódico y se evaporan a sequedad, produciendo así la 17-me-
til-16,17-secoestr-5(10)-en-3,17-diona, que se purifica por
15 cristalización en acetona-éter.

 Asimismo, la 13-etil-17-metil-17-hidroxi-16,17-
secogon-5(10)-en-17-ol-3-ona y la 13-n-propil-17-metil-17-
hidroxi-16,17-secogon-5(10)-en-17-ol-3-ona se convierten
respectivamente en 13-etil-17-metil-16,17-secogon-5(10)-en-
20 3,17-diona y 13-n-propil-17-metil-16,17-secogon-5(10)-en-
3,17-diona.

PREPARACION 6

 Se repite la Preparación 2 a excepción de que se
usan bromuro de etilmagnesio y bromuro de n-propilmagnesio
25 etéreos como reactivos en lugar de bromuro de metilmagnesio,
para producir como productos finales 17-etil-17-hidroxi-16,17-
secoestr-5(10)-en-3-ona y 17,17-dietil-17-hidroxi-16,17-se-
coestr-5(10)-en-3-ona y 17-propil-17-hidroxi-16,17-secoestr-
5(10)-en-3-ona y 17,17-dipropil-17-hidroxi-16,17-secoestr-
30 5(10)-en-3-ona-, respectivamente.

402588



PREPARACION 7

1

5

10

Una mezcla de 5 g. de 14β -estrona y éter 3 -metílico, 75 ml. de acetato de isopropenilo y 0,8 g. de ácido p-toluensulfónico se calienta a la temperatura de reflujo y la mezcla reaccionante se refluje durante 18 horas usando un separador de agua, transcurrido cuyo tiempo la solución resultante se enfría, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua, solución de bicarbonato sódico y agua a neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad a vacío, para dar el 3 -metoxi- 17 -acetoxi- 14β -estra- $1,3,5(10),16$ -tetraeno que se puede purificar por cristalización en acetona-éter.

15

20

25

A una solución de 3 g. de 3 -metoxi- 17 -acetoxi- 14β -estra- $1,3,5(10),16$ -tetraeno en 60 ml. de piridina se agregan 4 g. de tetróxido de osmio y la mezcla reaccionante se conserva a la temperatura ambiente durante 48 horas, con agitación. Entonces se agregan 8 g. de bisulfito sódico disuelto en 120 ml. de agua y 80 ml. de piridina y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas más. El producto se extrae después con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavan con agua a neutralidad, se secan y evaporan a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en capa delgada eluyendo el producto con hexano-acetato de etilo (75:25) produciendo así la 3 -metoxi- 14β -estra- $1,3,5(10)$ -trien- 16α -ol- 17 -ona.

30

Una solución de 1,19 g. de 3 -metoxi- 14β -estra- $1,3,5(10)$ -trien- 16α -ol- 17 -ona en 20 ml. de piridina se trata a la temperatura ambiente con 915 mg. (un equivalente molar) de ácido peryódico ($\text{HIO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) disueltos en 10 ml. de agua. La mezcla reaccionante se mantiene a la temperatura ambiente

402588



1 durante 20 horas y el disolvente se elimina a presión re-
ducida teniendo cuidado de que la temperatura se mantenga
por debajo de 30°C. El residuo se extrae con acetato de
5. etilo y los extractos orgánicos se lavan con solución de
bicarbonato sódico al 5%, solución de tiosulfato sódico al
5% y agua, se secan sobre sulfato sódico y evaporan a se-
quedad a vacío, para dar el 3-metoxi-16-hidroxi-17-oxa-
17 α -ceto-D-homo-14 β -estra-1,3,5(10)-trieno, el cual se usa
para el siguiente paso sin más purificación.

10 Una solución del lactol crudo anterior en 20 ml.
de cloruro de metileno se trata con 20 ml. de una solución
etérea de diazometano y la mezcla se mantiene a la tempera-
tura ambiente durante una hora. El exceso de diazometano se
destruye entonces por adición de algunas gotas de ácido acé-
15 tico, los disolventes se eliminan a vacío y el residuo se
purifica por cromatografía en capa delgada, para dar el és-
ter metílico del ácido 3-metoxi-16,17-seco-14 β -estra
1,3,5(10)-trien-16-al-17-oico.

20 A una solución de 1 g. del éster metílico del áci-
do 3-metoxi-16,17-seco-14 β -estra-1,3,5(10)-trien-16-al-17-
oico en 5 ml. de éter etílico se le agregan 0,5 ml. de ben-
cilmercaptano y 3 gotas de eterato de trifluoruro de boro,
y la mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante
20 horas. Se diluye entonces con éter y la solución etérea
25 se lava varias veces con una solución de hidróxido de pota-
sio al 5% y agua a neutralidad, seca y evapora a sequedad.
El residuo se disuelve en 150 ml. de etanol, se agregan 5
g. de níquel Raney y la mezcla se refluja bajo agitación por
24 horas. La suspensión se filtra a través de Celite (tie-
30 rra de diatomeas) y el níquel se lava bien con etanol calien



1 te. El filtrado y lavados combinados se evaporan a sequedad, y el residuo se purifica por cromatografía sobre Florisil, produciendo así el éster metílico del ácido 3-metoxi-16,17-seco-14 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-oico.

5 En forma similar, a partir de la 3-metoxi-13-etil-14 β -gona-1,3,5(10)-trien-17-ona se obtiene como producto final el éster metílico del ácido 3-metoxi-13-etil-16,17-seco-14 β -gona-1,3,5(10)-trien-17-oico.

10 De acuerdo con el procedimiento establecido en la Preparación 1, Partes C, D y E, el éster metílico del ácido 3-metoxi-16,17-seco-14 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-oico y el éster metílico del ácido 3-metoxi-13-etil-16,17-seco-14 β -gona-1,3,5(10)-trien-17-oico, se convierten respectivamente en la 16,17-seco-14 β -estr-5(10)-en-17-ol-3-ona y 13-etil-16,17-seco-14 β -gon-5(10)-en-17-ol-3-ona.

15 PREPARACION 8

Se repiten las Preparaciones 2 a 6 usando los 14 β -isómeros de los materiales de partida usados aquí, produciendo de este modo sus correspondientes 14 β -productos, 20 v.g., 17-metil-17-hidroxi-16,17-seco-14 β -estr-5(10)-en-3-ona, 17,17-dimetil-17-hidroxi-16,17-seco-14 β -estr-5(10)-en-3-ona, 13-etil-17-metil-17-hidroxi-16,17-seco-14 β -gon-5(10)-en-3-ona, 13-etil-17,17-dimetil-17-hidroxi-16,17-seco-14 β -gon-5(10)-en-3-ona, 16,17-seco-14 β -estr-5(10)-en-3-ona, 25 13-etil-16,17-seco-14 β -gon-5(10)-en-3-ona, 17-metil-16,17-seco-14 β -gon-5(10)-en-3-ona, 17-metil-17-fenil-16,17-seco-14 β -estr-5(10)-en-17-ol-3-ona, 17-metil-16,17-seco-14 β -estr-5(10)-en-3,17-diona, 17-etil-17-hidroxi-16,17-seco-14 β -estr-5(10)-en-3-ona y 17,17-dietil-17-hidroxi-16,17-seco-14 β -etr-5(10)-en-3-ona. 30

402588



1

Ejemplo 1

5

10

15

Una solución de 4,3 g. de 16,17-secoestr-5(10)-en-17-ol-3-ona en 110 ml. de piridina se enfría a 0°C y trata con 5,07 g. de bromhidrato de perbromuro de piridinio. La mezcla reaccionante se agita a 0°C durante una hora, y a la temperatura ambiente durante una hora más. Se diluye entonces con agua helada y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan sucesivamente con ácido clorhídrico, diluido, agua, solución de bicarbonato sódico al 5% y agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico y evaporan a sequedad bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en capa delgada con hexano-acetato de etilo (60:40) para dar 16,17-secoestra- $\Delta^{4,9(10)}$ -dien-17-ol-3-ona que se puede cristalizar en éterpentano.

Ejemplo 2

20

Una mezcla de 8,6 g. de 16,17-secoestra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona, 60 ml. de piridina y 30 ml. de anhídrido acético se mantiene a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte en agua helada y el precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca. Por cristalización en éter se obtiene 17-acetoxi-16,17-secoestra-4,9(10)-dien-3-ona en forma pura.

25

30

Una solución de 10 g. de 17-acetoxi-16,17-secoestra-4,9(10)-dien-3-ona en 600 ml. de etanol anhidro se enfría a -10°C y trata gota a gota y agitando con 15 ml. de cloruro de acetilo. La mezcla reaccionante se agita a la misma temperatura durante 35 minutos, se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan a neutralidad, se secan y evaporan a sequedad pro-



1 duciendo así la 17-acetoxi-16,17-secoestra-5(10),9(11)-
dien-3-ona que se usa para el siguiente paso sin más pu-
rificación.

5 A una solución de 6,25 g. del producto anterior
en 142 ml. de dioxano se agregan 11,5 g. de 2,3-dicloro-
5,6-diciano-1,4-benzoquinona y la mezcla resultante se agi-
ta a la temperatura ambiente durante 18 horas. Después se
diluye con cloruro de metileno y la materia sólida se sepa-
ra por filtración. El filtrado se evapora a sequedad y el
10 residuo se cromatografía sobre alúmina neutra para produ-
cir la 17-acetoxi-16,17-secoestr-4,9(10),11-trien-3-ona.

Ejemplo 3.

15 Una solución de 1,1 g. de 17-acetoxi-16,17-se-
coestra-4,9(10),11-trien-3-ona en 50 ml. de metanol se tra-
ta con 500 mg. de hidróxido potásico disuelto en 1 ml. de
agua y la mezcla de reacción se mantiene a la temperatura
ambiente durante 30 minutos. Después se vierte en agua he-
lada y el producto se extrae con acetato de etilo. El ex-
tracto orgánico se lava con agua a neutralidad, se seca y
20 evapora a sequedad, para dar un compuesto crudo que por re-
cristalización en cloruro de metileno-éter da 16,17-secoes-
tra-4,9(10),11-trien-17-ol-3-ona.

Ejemplo 4

25 A una solución enfriada de 4,5 g. de 16,17-se-
coestra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona en 120 ml. de piridina se
agregan 15 ml. de cloruro de heptanoilo y la mezcla de reac-
ción se deja durante 18 horas a la temperatura ambiente. La
mezcla de reacción se concentra entonces a pequeño volúmen
a vacío, se diluye con agua y se extrae con cloruro de meti-
30 leno; los extractos orgánicos se lavan con agua a neutrali-

402538

- 26 -



1 dad, secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad
bajo presión reducida. La cristalización del residuo en
acetona-hexano da la 17-heptanoiloxi-16,17-secoestra-
4,9(10)-dien-3-ona.

5 A una solución agitada de 2 g. de 17-heptanoilo-
xi-16,17-secoestra-4,9(10)-dien-3-ona en 120 ml. de etanol-
anhidro, enfriada a -10°C, se agregan gota a gota durante
un período de 5 minutos, 2 ml. de cloruro de acetilo y la
mezcla de reacción se agita durante 30 minutos más a la mis-
10 ma temperatura, tomando partes alícuotas cada 10 minutos
para determinar la absorción ultravioleta, la cual cambia
de 308 m μ a 240 m μ . La mezcla reaccionante se diluye enton-
ces con agua y el producto se aísla por extracción con clo-
ruro de metileno. El extracto orgánico se lava con agua a
15 neutralidad, se seca y evapora a sequedad a vacío, para
dar la 17-heptanoiloxi-16,17-secoestra-5(10),9(11)-dien-3-
ona.

 Una mezcla de 780 mg. de 17-heptanoiloxi-16,17-
secoestra-5(10),9(11)-dien-3-ona, 17 ml. de dioxano y 1,43
20 g. de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona se agita a
la temperatura ambiente durante 15 horas. Después se diluye
con cloruro de metileno y el sólido se separa por filtración.
El filtrado se evapora a sequedad y purifica por cromato-
grafía en placa delgada usando hexano-acetato de etilo
25 (70:30), obteniéndose así la 17-heptanoiloxi-16,17-seco-
estra-4,9(10),11-trien-3-ona.

Ejemplo 5

 De acuerdo con el método del Ejemplo 1, se prepara-
ran los compuestos siguientes:

30 13-etil-16,17-secogona-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona,



1 13-n-propil-16,17-secogona-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona,
 17-metil-16,17-secoestra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona,
 17,17-dimetil-16,17-secoestra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona,
 13-etil-17-metil-16,17-secogona-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona,
 5 13-etil-17,17-dimetil-16,17-secogona-4,9(10)-dien-17-ol-
 3-ona,
 13-n-propil-17-metil-16,17-secogona-4,9(10)-dien-17-ol-3-
 ona,
 16,17-secogona-4,9(10)-dien-3-ona,
 10 13-etil-16,17-secogona-4,9(10)-dien-3-ona,
 13-n-propil-16,17-secogona-4,9(10)-dien-3-ona,
 17-metil-16,17-secoestra-4,9(10)-dien-3-ona,
 13-etil-17-metil-16,17-secogona-4,9(10)-dien-3-ona,
 17-metil-17-fenil-16,17-secoestra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona,
 15 13-etil-17-metil-17-fenil-16,17-secogona-4,9(10)-dien-17-
 ol-3-ona,
 17-metil-16,17-secoestra-4,9(10)-dien-3,17-diona,
 13-etil-17-metil-16,17-secogona-4,9(10)-dien-3,17-diona,
 13-n-propil-17-metil-16,17-secogona-4,9(10)-dien-3,17-diona,
 20 17-etil-16,17-secoestra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona,
 17-propil-16,17-secoestra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona,
 17,17-dipropil-16,17-secoestra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona,
 16,17-seco-14 β -estra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona,
 13-etil-16,17-seco-14 β -gona-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona,
 25 17-metil-16,17-seco-14 β -estra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona,
 17,17-dimetil-16,17-seco-14 β -estra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona.
 y 16,17-seco-14 β -estra-4,9(10)-dien-3-ona, a partir de los
 correspondientes $\Delta^{5(10)}$ compuestos.

Ejemplo 6

30

De acuerdo con el procedimiento de esterificación

402588



1 del Ejemplo 2, los siguientes compuestos:

13-etil-16,17-secogona-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona,
13-n-propil-16,17-secogona-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona, 17-
metil-16,17-secoestra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona, 13-etil-
5 17-metil-16,17-secogona-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona, 13-n-pro-
pil-17-metil-16,17-secogona-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona, 16,17-
seco-14 β -estra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona, 17-etil-16,17-se-
co-14 β -estra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona y 17-metil-16,17-se-
co-14 β -estra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona,

10 se convierten en los correspondientes acetatos.

Ejemplo 7

Una mezcla de 1 g. de 17,17-dimetil-16,17-seco-
estra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona, 2 ml. de anhídrido acéti-
co, 5ml. de ácido acético y 1 g. de ácido p-toluensulfóni-
15 co se mantiene a la temperatura ambiente durante 2 horas.
La mezcla reaccionante se diluye con agua, se extrae con
cloruro de metileno y los extractos orgánicos se lavan con
agua, solución de carbonato sódico y agua a neutralidad, se
secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad a vacío.
20 La cristalización del residuo en acetona-éter da la 17,17-
dimetil-17-acetoxi-16,17-secoestra-4,9(10)-dien-3-ona.

Usando anhídrido propiónico y anhídrido enántico
en lugar de anhídrido acético, se obtienen respectivamente
el propionato y el enantato de 17,17-dimetil-17-hidroxi-
25 16,17-secoestra-4,9(10)-dien-3-ona.

En forma similar se producen los acetatos, pro-
pionatos y enantatos de 13-etil-17,17-dimetil-16,17-seco-
gona-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona, 17-metil-17-fenil-16,17-seco-
estra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona y 13-etil-17-metil-17-fenil-
30 16,17-secogona-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona.

402588

- 29-



1971

1

Ejemplo 8

5

10

Se agregan 2 ml. de dihidropirano a una solución de 1 g. de 16,17-secoestra-4,9(10)-dien-17-ol-3-ona en 15 ml. de benceno. Se destila aproximadamente 1 ml. para eliminar humedad y se agregan 0,4 g. de cloruro de p-toluen-sulfónilo a la solución enfriada. Esta mezcla se deja a la temperatura ambiente durante 4 días, y luego se lava con solución acuosa de carbonato sódico y agua, se seca y evapora. El residuo se cromatografía sobre alúmina neutra, eluyendo con hexano y hexano-eter (80:20) para dar la 17-tetrahidropiran-2'-iloxi-16,17-secoestra-4,9(10)-dien-3-ona.

15

20

Por reacción de la 17-tetrahidropiran-2'-iloxi-16,17-secoestra-4,9(10)-dien-3-ona con cloruro de acetilo de acuerdo con el método del Ejemplo 2, se produce la 17-tetrahidropiran-2'-iloxi-16,17-secoestra-5(10),9(11)-dien-3-ona, que se convierte en la 17-tetrahidropiran-2'-iloxi-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona por tratamiento con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

25

A una solución de 500 mg. de 17-tetrahidropiran-2'-iloxi-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona en 10 ml. de metanol se agregan 0,1 ml. de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla reaccionante se mantiene a la temperatura ambiente durante tres horas. Después se diluye con agua y el precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca al aire, produciendo así el 16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-17-ol, idéntico al producto obtenido en el Ejemplo 3.

30

Ejemplo 9

De acuerdo con el método del Ejemplo 2, los 17-



1 acetoxi-compuestos obtenidos en el Ejemplo 6 se convierten
en los correspondientes $\Delta^{5(10),9(11)}$ -isómeros, los cuales
por reacción con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4benzoquinona,
siguiendo el método de deshidrogenación establecido en di-
5 cho Ejemplo, producen:
17-acetoxi-13-etil-16,17-secogona-4,9(10),11-trien-3-ona,
17-acetoxi-13-n-propil-16,17-secogona-4,9(10),11-trien-3-
ona,
17-acetoxi-17-metil-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona,
10 17-acetoxi-13-etil-17-metil-16,17-secogona-4,9(10),11-trien-
3-ona,
17-acetoxi-13-n-propil-17-metil-16,17-secogona-4,9(10),11-
trien-3-ona,
17-acetoxi-16,17-seco-14 β -estra-4,9(10),11-trien-3-ona,
15 17-acetoxi-13-etil-16,17-seco-14 β -gona-4,9(10),11-trien-3-
ona, y
17-acetoxi-17-metil-16,17-seco-14 β -estra-4,9(10),11-trien-
3-ona, respectivamente.

20 Los trienos anteriores se hidrolizan para obtener
los correspondientes 17-hidroxi compuestos libres siguiendo
el método del Ejemplo 3.

Ejemplo 10

25 Una solución de 1 g. de 16,17-secoestra-4,9(10)-
dien-3-ona en 75 ml. de etanol anhidro se enfría a -20°C y
se agregan 1,5 ml. de cloruro de acetilo. La mezcla de reac-
ción se agita a la misma temperatura durante una hora, se
diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. Los ex-
tractos orgánicos se lavan con agua a neutralidad, se secan
y evaporan a sequedad, para dar la 16,17-secoestra-5(10),9(11)
30 -dien-3-ona.

402 588



1 A una solución de 750 mg. de 16,17-secoestra-
5(10),9(11)-dien-3-ona en 20 ml. de dioxano se agregan
1,4 g. de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona y la
mezcla reaccionante se agita a la temperatura ambiente du-
5 rante 10 horas. Después se diluye con cloruro de metileno,
la hidroquinona formada se filtra y el filtrado se evapora
a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en
capa delgada para dar la 16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-
3-ona.

10 De forma similar, partiendo de los $\Delta^{4,9(10)}$ -
dienes se obtienen:
13-etil-16,17-secogona-4,9(10),11-trien-3-ona,
13-n-propil-16,17-secogona-4,9(10),11-trien-3-ona,
17-metil-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona,
15 13-etil-17-metil-16,17-secogona-4,9(10),11-trien-3-ona,
17-metil-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3,17-diona,
13-etil-17-metil-16,17-secogona-4,9(10),11-trien-3,17-diona,
13-n-propil-16,17-secogona-4,9(10),11-trien-3,17-diona, y
16,17-seco-14 β -estra-4,9(10)-dien-3-ona.

20 Ejemplo 11

Siguiendo el método del Ejemplo 2, la 17,17-dime-
til-17-acetoxi-16,17-secoestra-4,9(10)-dien-3-ona se con-
vierte en la 17,17-dimetil-17-acetoxi-16,17-secoestra-
4,9(10),11-trien-3-ona.

25 Una mezcla de 1 g. de 17,17-dimetil-17-acetoxi-
16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona, 100 ml. de metanol
y 0,5 g. de hidróxido potásico disuelto en 1 ml. de agua se
calienta a reflujo durante una hora. Después se neutraliza
con ácido acético y concentra a pequeño volumen bajo pre-
30 sión reducida. Se agrega entonces agua y el producto se fil-



1 tra, se lava con agua y seca para obtener así la 17,17-dime-
til-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-17-ol-3-ona.

Ejemplo 12

5 De acuerdo con el método del Ejemplo 8, los siguien-
tes compuestos, 16,17-seco-14 β -estra-4,9(10),11-trien-17-ol-
3-ona, 13-etil-16,17-secogona-4,9(10),11-trien-17-ol-3-ona y
17-metil-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-17-ol-3-ona, se
convierten en los correspondientes éteres tetrahidropirani-
licos.

10 Ejemplo 13

Se agregan 2 ml de dihidrofurano a una solución de
1 g de 16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-17-ol-3-ona en
15 ml de benceno. Se destila aproximadamente 1 ml para eli-
minar la humedad y se agregan 0,4 g de cloruro de p-toluen-
sulfonilo a la solución enfriada. Esta mezcla se deja a la
temperatura ambiente durante 4 días y luego se lava con so-
lución acuosa de carbonato sódico y agua, se seca y evapo-
ra. El residuo se cromatografía sobre alúmine neutra, elu-
yendo con hexano para dar la 17-tetrahidrofurano-2'-iloxi-
16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona que se recristaliza
20 en pentano.

Similarmente, la 17-(4'-metoxi-tetrahidropiran-4-
iloxi)-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona se prepara
utilizando el procedimiento anterior empleando 4-metoxi-5,6-
25 dihidro-2H-pirano en lugar de dihidrofurano.

Siguiendo el mismo método, se preparan los éteres
17-tetrahidrofuránico y 17-(4'-metoxi-tetrahidropirani-
lico) de los hidroxí-compuestos de partida del Ejemplo 12.

Ejemplo 14

30 Una solución de un equivalente químico de 16,17-se-



1 coestra-4,9(10),11-trien-17-ol-3-ona en 30 ml de benceno
se calienta a reflujo y se destilan aproximadamente 2 ml
para eliminar humedad. La mezcla se enfría a la temperatura
ambiente y se agregan 2 equivalentes químicos de hidruro só-
5 dico seguidos de la adición gota a gota de 2 equivalentes
químicos de bromuro de ciclopentilo en 10 ml de benceno, en
un periodo de 20 minutos. La mezcla se deja a reflujo duran-
te 20 horas y después de este tiempo el bromuro sódico for-
mado se filtra y la fase orgánica se seca y evapora para
10 dar la 17-ciclopentiloxi-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-
3-ona que se purifica además por recristalización en pen-
tano.

Alternativamente, se pueden utilizar yoduro de meti-
lo y yoduro de etilo en lugar de bromuro de ciclopentilo
15 para producir respectivamente, 17-metoxi-16,17-secoestra-
4,9(10),11-trien-3-ona y 17-etoxi-16,17-secoestra-4,9(10),
11-trien-3-ona.

Asimismo, se obtienen los éteres 17-ciclopentílico,
metílico y etílico, de 13-etil-16,17-secogona-4,9(10),11-
20 trien-17-ol-3-ona.

Ejemplo 15

Una solución de 5 g de 17-tetrahidropiran-2'-iloxi-
16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona en 100 ml de tolueno
anhidro y 50 ml de hexametilfosforamida anhidra se enfría a
25 -25°C en un baño de hielo seco-acetona, se agregan 6,5 ml
de yoduro de metilo y a la mezcla enfriada se agrega gota a
gota durante un periodo de 20 minutos, una solución previa-
mente preparada de 2 g de potasio metálico en 50 ml de t-bu-
tanol con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno. La
30 mezcla reaccionante se agita durante 4 horas más a la misma



1 temperatura, bajo nitrógeno. Se diluye entonces con agua y
los disolventes se eliminan por destilación por arrastre de
vapor. El producto se extrae con cloruro de metileno y el
extracto orgánico se lava con agua a neutralidad, se seca so-
5 bre sulfato sódico y evapora a sequedad a vacío. El residuo
se disuelve en 100 ml de metanol conteniendo 1 ml de ácido
clorhídrico al 5 % y se mantiene en ebullición durante 10
minutos. La mezcla reaccionante se neutraliza con hidróxido
sódico diluido y evapora a pequeño volumen. Se agrega agua
10 y el producto se aísla por extracción con cloruro de metile-
no. El residuo se purifica y cromatografía sobre Florisil,
para dar 2,2-dimetil-17-acetoxi-16,17-secoestra-4,9(10),11-
trien-3-ona y 2 α -metil-17-acetoxi-16,17-secoestra-4,9(10),
11-trien-3-ona.

15 Una mezcla de 1 g de 2,2-dimetil-17-hidroxi-16,17-
secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona, 4 ml de piridina y 2 ml
de anhídrido acético se deja a la temperatura ambiente duran-
te 15 horas. La mezcla se vierte entonces en agua helada y
el sólido que se forma se filtra, se lava con agua y seca
20 para dar la 2,2-dimetil-17-acetoxi-16,17-secoestra-4,9(10),
11-trien-3-ona, 4 ml de piridina y 2 ml de anhídrido acético
se deja a la temperatura ambiente durante 15 horas. La mez-
cla se vierte entonces en agua helada y el sólido que se for-
ma se filtra, se lava con agua y seca para dar la 2,2-dime-
25 til-17-acetoxi-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona, la
cual puede purificarse además por recristalización en ace-
tona-hexano.

La 2 α -metil-17-acetoxi-16,17-secoestra-4,9(10), 11-
trien-3-ona se prepara similarmente.

30 Siguiendo el mismo método, los siguientes compuestos

402588

- 35 -



1 se preparan a partir de las materias primas respectivas:
2,2-dimetil-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona,
2,2-dimetil-17-metoxi-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona,
2,2,17-trimetil-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona,
5 2,2-dimetil-13-etil-16,17-secogona-4,9(10),11-trien-3-ona,
2,2-dimetil-17-tetrahidropiran-2'-iloxi-16,17-secoestra-4,9-
(10),11-trien-3-ona,
2,2,17,17-tetrametil-17-acetoxi-16,17-secoestra-4,9(10),11-
trien-3-ona,
10 2,2-dimetil-17-acetoxi-16,17-seco-14 β -estra-4,9(10),11-trien-
3-ona,
2,2-dimetil-13-etil-16,17-seco-14 β -gona-4,9(10),11-trien-3-
ona,
2,2-dimetil-16,17-seco-14 β -estra-4,9(10),11-trien-3-ona,

15

Ejemplo 16

Una solución de 2 g de 2,2-dimetil-17-acetoxi-16,17-
secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona en 100 ml de metanol se tra-
ta con una solución de 500 mg de hidróxido potásico en 5 ml
de agua y la mezcla reaccionante se mantiene a la temperatu-
ra ambiente durante una hora. Se diluye entonces con agua y
extrae con acetato de etilo, el extracto orgánico se lava con
agua a neutralidad, seca sobre sulfato sódico y se evapora a
sequedad a vacío, produciendo así la 2,2-dimetil-16,17-seco-
estra-4,9(10),11-trien-17-ol-3-ona.

25

En forma similar se hidrolizan otros 2,2-dimetil-17-
acetoxi-compuestos obtenidos en el Ejemplo 15, por ejemplo,
2,2-dimetil-17-acetoxi-16,17-seco-14 β -estra-4,9(10),11-trien-
3-ona, para producir los correspondientes 17-hidroxi-compues-
tos, es decir, 2,2-dimetil-16,17-seco-14 β -estra-4,9(10),11-
trien-17-ol-3-ona,

30



1

Ejemplo 17

Los 17-hidroxi compuestos obtenidos en el Ejemplo 16 se eterifican con dihidropirano y dihidrofurano, de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 8 y 13, para dar los correspondientes tetrahidropiran-2'-iloxi y tetrahidrofuran-2'-iloxi-derivados.

5

Ejemplo 18

Una solución de 2 g de 16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-17-ol-3-ona en 40 ml de piridina se agrega a una mezcla de 1 g de trióxido de cromo en 40 ml de piridina. La mezcla reaccionante se deja a la temperatura ambiente durante 18 horas y luego se diluye con acetato de etilo y filtra a través de Celite (tierra de diatomeas), lavando el sólido con acetato de etilo caliente. Los filtrados combinados se lavan bien con una solución de ácido clorhídrico al 5 % y agua, se secan sobre sulfato sódico y evaporan a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en capa delgada para dar el ácido 3-ceto-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-17-oico puro.

10

15

20

25

A una solución de 1 g del ácido 3-ceto-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-17-oico en 20 ml de éter se agregan 20 ml de una solución etérea de diazometano y la mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante una hora. El exceso de diazometano se destruye entonces agregando algunas gotas de ácido acético y el disolvente se elimina a vacío, obteniéndose así el éster metílico del ácido 3-ceto-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-17-oico.

30

Por los mismos métodos, los siguientes compuestos: 13-etil-16,17-secogona-4,9(10),11-trien-17-ol-3-ona, y 2,2-dimetil-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-17-ol-3-ona, se con

402538

- 37 -



1 vierten primero en los correspondientes ácidos y después en los ésteres metílicos.

Quando se emplea diazoetano en lugar de diazometano, se obtienen los ésteres etílicos.

5

Ejemplo 19

A una solución de 1 g de 17-acetoxi-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona en 28 ml de tetrahidrofurano anhidro enfriada a -35°C se agregan gota a gota, bajo atmósfera de nitrógeno, 8 ml de yoduro de metilo y la mezcla se agita durante hora y media a una temperatura de -30° a -35°C . La mezcla se trata entonces a la misma temperatura con una mezcla previamente preparada de 4 g de t-butóxido potásico, 28,5 ml de tetrahidrofurano anhidro y 11 ml de hexametilfosforamida. La mezcla reaccionante se agita a la temperatura ambiente durante una hora más, se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua a neutralidad, se secan sobre sulfato sódico y evaporan a sequedad.

20 El residuo se purifica por cromatografía en capa delgada, empleando hexano-acetato de etilo (80:20), para dar la 2 α , 2 β -dimetil-17-acetoxi-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona y 2 α -metil-17-acetoxi-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona.

25 Doscientos miligramos de 17-acetoxi-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona en 560 ml de tetrahidrofurano anhidro se colocan en atmósfera de nitrógeno con 113 ml de yoduro de metilo. La mezcla se mantiene a -35°C ($\pm 5^{\circ}\text{C}$) agregándole mientras una solución de 57 g de t-butóxido potásico, 570 ml de tetrahidrofurano y 140 ml de hexametilfosfotriamida, con agitación durante un periodo de hora y media. La mez

30

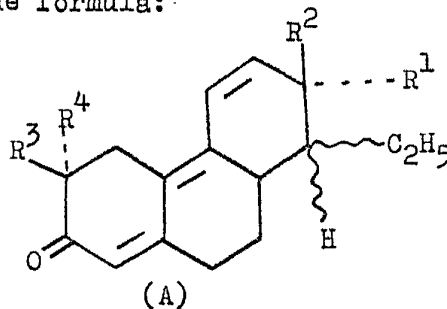


1 cla se deja a la temperatura ambiente durante una hora y
 transcurre dicho tiempo, se vierte en agua y extrae con
 éter de petróleo. Los extractos se lavan con agua y evaporan
 a sequedad a vacío para dar la 2 α ,2 β -dimetil-17-acetoxi-16,
 5 17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona y 2 α -metil-17-acetoxi-
 16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona.

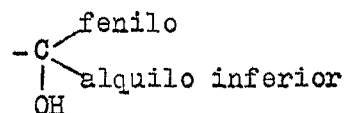
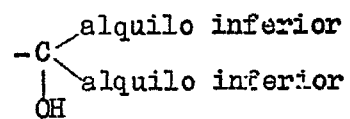
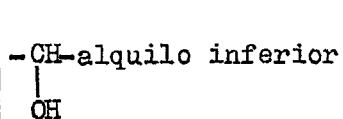
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
 deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento para preparar nuevos 16,17-se-
 co-esteroides de fórmula:



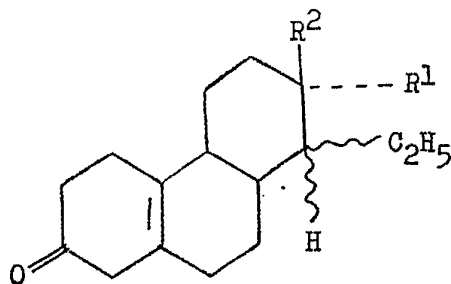
20 donde R¹ es carboxi y sus ésteres hidrolizables convenciona-
 les, acetilo, alquilo inferior, hidroximetilo y sus ésteres
 y éteres hidrolizables convencionales o un radical hidrocar-
 bonado hidroxilado representado por las fórmulas:



30 y sus ésteres y éteres hidrolizables convencionales; R² es
 alquilo inferior; cada uno de los radicales R³ y R⁴ es hi-
 drógeno o metilo, con la condición de que R⁴ es metilo cuan-
 do R³ es metilo; que consiste en:



1) tratar un compuesto 3-ceto- $\Delta^{5(10)}$ -eno de fórmula:



(I)

donde R^1 y R^2 son los definidos anteriormente con bromo en piridina o con bromhidrato de perbromuro de piridinio en piridina para dar el correspondiente $\Delta^{4,9(10)}$ compuesto;

2) tratar el compuesto $\Delta^{4,9(10)}$ de la etapa 1) anterior con cloruro de acetilo en un alcohol inferior para dar el correspondiente compuesto $\Delta^{5(10),9(11)}$ y tratar este último con una quinona para dar su correspondiente compuesto $\Delta^{4,9(10),11}$; y si se desea, y en orden opcional, tratar un producto de las etapas 1) o 2) por

a) reacción con un haluro de metilo en presencia de *t*-butóxido potásico y tolueno-hexametilfosforamida para dar sus correspondientes 2 α -metil y 2,2-dimetil-derivados,

b) hidrolizar cualquier grupo protector,

c) esterificar cualquier compuesto hidroxilado,

d) eterificar cualquier compuesto hidroxilado,

e) oxidar cualquier compuesto hidroximetílico para

obtener el correspondiente ácido y

f) esterificar cualquier ácido para dar sus ésteres.

2. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, donde se prepara un compuesto en el que el átomo de hidrógeno en C-14 está en configuración α .

3. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1 donde se prepara un compuesto en el que el átomo de hidró-

ME

402587

- 40 -



1 geno en C-14 está en configuración β .

4. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1 donde se prepara un compuesto en el que R¹ es hidroximetilo o sus ésteres o éteres convencionalmente hidrolizables y el átomo de hidrógeno en C-14 está en configuración α .

5. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1 donde se prepara la 17-acetoxi-16,17-secoestra-4,9(10),11-trien-3-ona.

10 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS 16,17-SECO ESTEROIDES".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de cuarenta páginas mecanografiadas.

Madrid, 10 de Mayo de 1.972

BERNARDO UNGRIA
p.p.

20

25

30

ME