



FE. 4-9-75

CO7J

419767

MEMORIA DESCRIPTIVA

de una Patente de Invención a nombre de:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-

lidad alemana, domiciliada en 1 BERLIN

65, Müllerstrasse 170-172 y en 4619

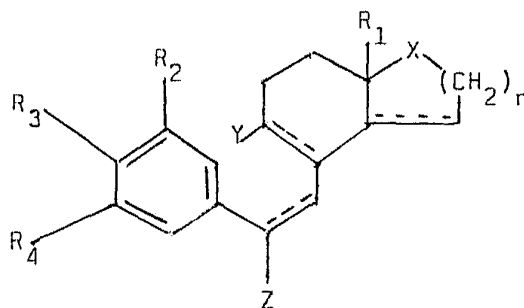
BERGKAMEN, Waldstrasse 14 (Alemania); por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERI-

VADOS DE 9,10-SECO-ESTRAND".

-----oocOOOooo-----

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de derivados de 9,10-seco-estrano de la fórmula general I



(I),



419767

en donde

n significa las cifras 1 ó 2,

R₁ significa un grupo alcohol inferior,

R₂, R₃ y R₄ significan un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi o un grupo aciloxi,

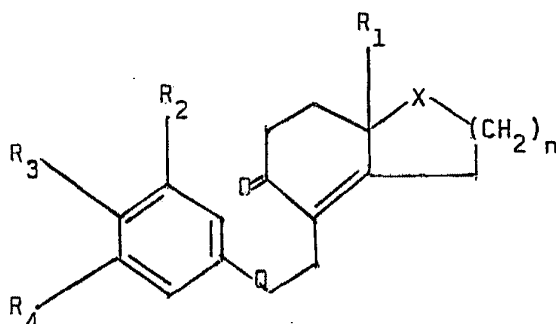
X significa un grupo carbonilo libre o cetalizado o un grupo hidroximetileno libre, esterificado o eterificado,

Y significa un grupo hidroxilo y

Z significa un átomo de hidrógeno o Y y Z significan conjuntamente un grupo óxido y los enlaces - - - - significan

en cada caso enlaces simples o, caso de que Y y Z signifiquen en conjunto un grupo óxido, también significan en cada caso dobles enlaces, el cual procedimiento está caracterizado por que se someten a ciclización compuestos de la fórmula general

II



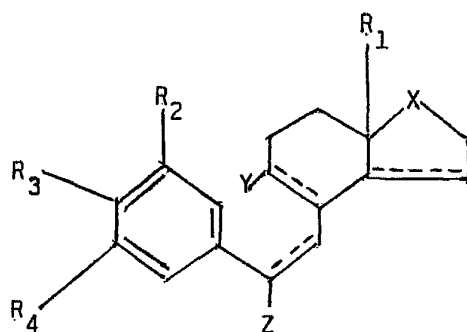
(II),

en donde n, R₁, R₂, R₃, R₄ y X poseen los significados arriba citados y Q significa un grupo carbonilo o un grupo dialcoxi metileno, en presencia de catalizadores ácidos, para formar los 9,10-seco-1,3,5(10),6,8,14-estrahexaenos de la fórmula general I, en caso deseado se reduce un grupo 17-ceto eventualmente presente en los productos de ciclización, y en caso deseado los 9,10-seco-1,3,5(10),6,8,14-estrahexaenos son



hidrogenados con hidrógeno en presencia de catalizadores de hidrogenación para formar los 9,10-seco-1,3,5(10)-estratrienos de la fórmula general I.

El invento concierne además a los derivados de 9,10-seco-estrano obtenidos como productos del procedimiento, de la fórmula general Ia



(Ia)

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, Y y Z poseen los mismos significados que en la fórmula I.

En calidad de radicales alcohilo inferior R_1 entran en consideración preferiblemente grupos alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono.

Grupos alcohilo apropiados son, por ejemplo, los grupos metilo, etilo propilo y butilo. Los radicales R_2 , R_3 y R_4 pueden ser un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi o un grupo aciloxi. En calidad de grupos alcoxi entran en consideración para estos radicales, preferiblemente, grupos alcoxi, cuyo grupo alcohilo posee 1 a 4 átomos de carbono, a modo de ejemplo se citarán los grupos metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi o ter.-butiloxi. En calidad de grupos aciloxi entran en consideración para los radicales R_2 , R_3 y R_4 de mo-



do preferible aquellos grupos cuyo radical acilo se deriva de un ácido carboxílico alifático, cicloalifático o aromático con 2 a 8 átomos de carbono. En calidad de grupos aciloxi se citarán a modo de ejemplo los grupos acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, trimetilacetoxi, hexanoiloxi, ciclopentilcarboxi o benzoiloxi.

El grupo X puede significar un grupo carbonilo libre o cetalizado o un grupo hidroximetileno libre, esterificado o eterificado. Grupos carbonilo cetalizados X apropiados son preferiblemente grupos alcoholendioximetileno con 2 a 6 átomos de carbono en el radical alcoholeno y el grupo ortofenilendioximetileno; a modo de ejemplo, se citarán el grupo 1,2-etilendioximetileno, el grupo 1,3-propilendioximetileno, el grupo 2,3-butilendioximetileno, el grupo 2',2'-dimetil-1',3'-propilendioximetileno, el grupo 2,4-pentilendioximetileno o el grupo 1,2-fenilendioximetileno.

En calidad de grupos hidroximetileno esterificados X pueden utilizarse preferiblemente aquellos grupos cuyos radicales éster poseen 1 a 10 átomos de carbono. En calidad de radicales éster apropiados se citarán a modo de ejemplo los radicales acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, trimetilacetoxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi, octanoiloxi o benzoiloxi. Grupos hidroximetileno eterificados X apropiados son preferiblemente grupos alcoximetileno o grupos aralcoximetileno con 1 a 10 átomos de carbono en el radical alcoxi o aralcoxi. En calidad de radicales alcoxi o aralcoxi apropiados se citarán a modo de ejemplo: los radicales metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, ter-butiloxi, isopropiloxi o benciloxi.



Los derivados de seco-estrano de la fórmula general II utilizados como compuestos de partida pueden llevar en calidad de sustituyente Q un grupo carbonilo o un grupo dialcoximetileno. Grupos dialcoximetileno Q apropiados son aquellos grupos cuyos radicales alcoxi poseen en cada caso 1 a 4 átomos de carbono. En calidad de grupos dialcoximetileno se citarán a modo de ejemplo, el grupo di-metoxi-metileno, el grupo di-etoxi-metileno o el grupo di-butiloxi-metileno.

La ciclización de los compuestos de partida de la fórmula general II se efectúa bajo la influencia de catalizadores ácidos. Catalizadores apropiados para la ciclización son ácidos carboxílicos de intensa disociación y fenoles, tales como por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido monofluoracético, ácido tricloroacético, ácido oxálico, ácido malónico, para-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol o 2,4,6-trinitrofenol.

En especial pueden utilizarse para la ciclización, en calidad de catalizadores ácidos, ácidos minerales, ácidos sulfónicos o ácidos de Lewis, tales como por ejemplo cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido metansulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido para-toluensulfónico o trifluoruro de boro.

Los ácidos o fenoles utilizados para la ciclización son utilizados preferiblemente en cantidades catalíticas. Así, por ejemplo, pueden utilizarse 0,1 moles hasta 0,001 moles de catalizador ácido por cada mol de compuesto de partida.

La ciclización se lleva a cabo especialmente en disolventes aprotónicos. Disolventes apropiados son, por ejemplo, éte



res, tales como dietiléter, diisopropiléter, di-n-butiléter, tetrahidrofurano, anisol, dimetoxi-etano, hidrocarburos, tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, o hidrocarburos clorados, tales como tetracloruro de carbono, cloroformo, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o clorobenceno.

Por otro lado es posible en principio también utilizar, como disolvente para la ciclización, alcoholes, tales como por ejemplo metanol, etanol, n-propanol o n-butanol.

En la realización de la reacción de ciclización es conveniente eliminar el alcohol, utilizado como disolvente o liberado durante la ciclización, mediante destilación o destilación en vacío, desde la mezcla de reacción.

Si los compuestos de partida de la fórmula general II contienen en la posición 17 grupos éster o éter, que pueden ser separados con facilidad en presencia de agua o alcoholes y ácidos, éstos pueden ser hidrolizados durante la ciclización.

Si se quiere evitar tal separación, es conveniente llevar a cabo la ciclización en presencia de reactivos fijadores de agua. Si en calidad de compuestos de partida se utilizan compuestos con agrupación 17 β -alcoholoxi, pueden utilizarse en calidad de agentes fijadores de agua, por ejemplo, ortoésteres de ácido fórmico o dialcoholcetales de cetonas alifáticas y cicloalifáticas. Si en calidad de compuestos de partida se utilizan compuestos con agrupación 17 β -aciloxi, pueden utilizarse en calidad de agentes fijadores de agua, por ejemplo, los correspondientes anhídridos de ácido. En el último caso es posible, no obstante, utilizar también como sustancia de partida los correspondientes compuestos con grupa-



ción 17 β -hidroxi, y acilar y ciclizar a éstos con ácidos y anhídridos de ácido en una única etapa de reacción

5

La ciclización puede llevarse a cabo tanto a baja temperatura aproximadamente a partir de 0°C - como también a temperatura elevada - hasta de aproximadamente 150°C. De modo preferible la ciclización se efectúa a una temperatura de reacción de 80°C hasta 120°C.

10

15

Resulta sorprendente para el técnico en la materia el hecho de que los compuestos de la fórmula II puedan ser ciclizados en las condiciones del procedimiento de acuerdo con el invento para formar compuestos de la fórmula I; en efecto, es sabido que ya se intentó ciclizar compuestos de la fórmula II para formar compuestos de la fórmula I. No obstante, estos ensayos transcurrieron sin ningún éxito (Recueil, 89, 1970, 956 - 960).

20

25

El grupo 17-ceto eventualmente presente en los productos de ciclización puede ser reducido en caso deseado de manera de por sí conocida para formar el grupo hidroxi. Esta reducción se puede llevar a cabo por ejemplo, con hidruros metálicos complejos, tales como borohidruro de sodio, tri-terbutoxi-hidruro de litio y aluminio, o diisobutil-hidruro de aluminio. Además de ello, se puede utilizar para la reducción también, por ejemplo, el método de Meerwein-Ponndorf, haciendo reaccionar las cetonas de la fórmula I con un alcohol secundario, tal como por ejemplo isopropanol, en presencia de



un alcoholato de aluminio, por ejemplo isopropilato de aluminio. Los citados medios de reacción son apropiados especialmente para la preparación de los compuestos de la fórmula I en los cuales el grupo hidroxil formado esté dispuesto en posición β .

Los 9,10-seco-1,3,5(10),6,8,14-estrahexaenos de la fórmula general I pueden ser hidrogenados en caso deseado para formar los 9,10-seco-1,3,5(10)-estratreienos de la fórmula I.

Esta hidrogenación se lleva a cabo preferiblemente con hidrógeno activado catalíticamente, utilizándose en calidad de catalizadores de modo especial catalizadores de metales pesados. Catalizadores apropiados son por ejemplo: catalizadores de níquel Raney, de paladio, de rodio u óxido de platino.- Si en calidad de compuestos de partida para la hidrogenación se utilizan los derivados de 9,10-seco-estrano de la fórmula general I, en los cuales X es un grupo hidroximetileno libre, esterificado o eterificado, sorprendentemente se forman sólo aquellos derivados de 9,10-seco-estrano en los cuales el átomo de hidrógeno que entra junto al átomo de carbono en la posición 14 está orientado en posición α .

La hidrogenación se puede llevar a cabo en los disolventes que se utilizan de modo usual para reacciones de hidrogenación. Disolventes apropiados son, por ejemplo, alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol o isopropanol, ésteres, tales como acetato de etilo o éteres, tales como glicol dimetiléter, dioxano o tetrahidrofurano.

En la hidrogenación resultan de modo principal aquellos

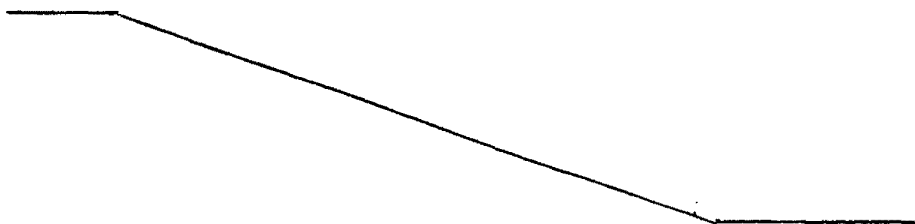


compuestos de la fórmula general I en los cuales los enlaces
- - - - significan enlaces simples y los sustituyentes Y y Z
significan conjuntamente un grupo óxido. Si se quiere prepara
5 rar estos compuestos, es conveniente llevar a cabo la hidro
genación a la presión normal, hasta que haya reaccionado por
adición la cantidad de hidrógeno necesaria. Al prolongarse
el tiempo de hidrogenación o al hidrogenarse a presión, se
abre entonces el anillo óxido de los compuestos, y resultan
los compuestos de la fórmula I en los cuales Z significa
10 un átomo de hidrógeno e Y significa un grupo hidroxí.

Los compuestos preparados de acuerdo con el procedimien
to del invento son valiosos productos intermedios. Son apro
piados en especial para preparar de manera totalmente sinté
tica esteroides farmacológicamente activos.

15 Así, los 9,10-seco-1,3,5(10)-estratrienos de la fórmula
general I pueden ser transformados por reacción con ácido
cromosulfúrico en acetona a -10°C hasta 0°C , en los correspon
dientes compuestos con agrupación 9-ceto, que son transforma
dos ulteriormente de manera conocida en esteroides farmacoló
gicamente activos.

20 Los compuestos de partida para el procedimiento de acuer
do con el invento pueden ser preparados de acuerdo con el si
guiente esquema:





EJEMPLO 1

a) 20 g de 1 β -ter.-butoxi-7 α β -metil-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona se disuelven en 250 ml de tetrahidrofurano absoluto. El matraz de reacción es luego barrido a fondo con argón. Tras añadirse 2,35 g de hidruro de sodio se pone en ebullición a reflujo durante 10 horas, se enfría a -10°C y se mezcla gota a gota con la solución de 22,5 g de 3'-metoxi-1-bromo-acetofenona en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto.

Después de un tiempo de reacción de 16 horas a -10 hasta 0°C se separa el disolvente por destilación en vacío, y tras añadir 250 ml de solución saturada de sal común se extrae con éter. El extracto en éter es lavado, secado y concentrado en vacío. El residuo es purificado por cromatografía, recristalizado en diisopropiléter, y se obtienen 25,1 g de 3-metoxi-17 β -ter.-butiloxi-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratetraen-6,9-diona de punto de fusión 75-76,5°C. $[\alpha]_D^{20} = -0,9^{\circ}$ (en cloroformo; c = 1).

b) 10 g de 3-metoxi-17 β -ter.-butiloxi-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratetraen-6,9-diona son disueltos en 100 ml de metanol absoluto y 10 ml de ortoéster trimetílico de ácido fórmico y la solución es enfriada a 0°C. Luego se agregan 50 mg de ácido para-toluensulfónico y se agita, con enfriamiento con hielo, durante 20 horas. A continuación se vierte en 500 ml de solución diluída de bicarbonato de sodio y se extrae con éter. La fase en éter es lavada, secada y concentrada en vacío. Se obtienen 12,3 g de 3,6,6,-trimetoxi-17 β -ter.-



butiloxi-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratetraen-9-ona en forma de aceite incoloro.

Hay bandas de IR a 6,04 μ , y ninguna banda a 5,96 μ .

5 c) 11,9 g de 3,6,6,-trimetoxi-17 β -ter.-butiloxi-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratetraen-9-ona se disuelven en 250 ml de benceno absoluto y se agregan a esto 20 mg de ácido para-toluensulfónico anhidro. A continuación se calienta a reflujo, retirándose en el espacio de 2 horas 150 ml de producto destilado.

10 La solución fría es mezclada con 50 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, es diluída con 200 ml de benceno y tratada de modo normal. El producto bruto es recristalizado en metanol y se obtienen 8,93 g de 3-metoxi-17 β -ter.-butiloxi-6,9-óxido-9,10-seco-1,3,5(10),6,8,14-estrahexaeno de punto de fusión 74-76°C. $[\alpha]_D^{21} = + 24^\circ$
15 (en cloroformo; c = 1).

20 d) 10,8 g de 3-metoxi-17 β -ter.-butiloxi-6,9-óxido-9,10-seco-1,3,5(10),6,8,14-estrahexaeno son suspendidos en 250 ml de metanol absoluto y tras añadir 1 g de palacio (al 10%) sobre carbón se hidrogena durante 10 horas a una presión de hidrógeno de 30 atmósferas y a la temperatura ambiente. Luego se separa del catalizador por filtración y se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo es recristalizado en diisopropiléter, y se obtienen 7,8 g
25 de 3-metoxi-17 β -ter.-butiloxi-9,10-seco-1,3,5(10)-estratrien-9-ol de punto de fusión 102-103°C. $[\alpha]_D^{21} = + 56^\circ$ (en clo-



roformo; c = 1).

e) 3,6 g de 3-metoxi-17 β -ter.-butiloxi-9,10-seco-1,3,5(10)-
estratrien-9-ol se disuelven en 70 ml de acetona absolu-
ta y luego se enfría a -5°C. Con agitación, se añaden
5 luego gota a gota, en el espacio de 5 minutos, 2,6 ml de
una solución 8 N de ácido crómico en ácido sulfúrico
(reactivo de Jones) y se agita a 0°C durante 20 minutos
más. Se somete a tratamiento del modo usual y se obtie-
nen 3,49 g de 3-metoxi-17 β -ter.-butiloxi-9,10-seco-
10 1,3,5(10)-estratrien-9-ona en forma de aceite incoloro.
Bandas de I.R. a 5,86 μ .

$$[\alpha]_D^{25} = + 27,5^\circ \text{ (en cloroformo; c = 1).}$$

EJEMPLO 2

a) 3,2 g de 3-metoxi-17 β -ter.-butiloxi-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-
15 estratetraen-6,9-diona, tal como se describe en el Ejemplo
1b, son hechos reaccionar con 3,2 ml de ortoéster trimetí-
lico de ácido fórmico y 30 ml de metanol absoluto en pre-
sencia de 20 mg de ácido para-toluensulfónico y la mezcla
de reacción es concentrada en vacío, tras haberse efectua
20 do la reacción. El residuo obtenido es disuelto en 100 ml
de benceno absoluto y es calentado a reflujo durante 3 ho-
ras con retirada de 50 ml de producto destilado. Se somete
a tratamiento la mezcla de reacción tal como se describe
en el Ejemplo 1c, y se obtienen 2,43 g de 3-metoxi-17 β -
25 ter.-butiloxi-6,9-óxido-9,10-seco-1,3,5(10),6,8,14-estra-



hexaeno de punto de fusión 75-77°C.

b) 1,9 g de 3-metoxi-17 β -ter.-butiloxi-6,9-óxido-9,10-seco-1,3,5(10),6,8,14-estrahexaeno son disueltos en 25 ml de etanol, y tras añadir 150 mg de paladio (al 10%) sobre carbón son hidrogenados a la presión normal y a la temperatura ambiente. En el espacio de 5 horas se absorben 375 ml de hidrógeno. Luego se separa el catalizador por filtración, se concentra la solución en vacío y se obtienen 1,85 g de 3-metoxi-17 β -ter.-butiloxi-6,9-óxido-9,10-seco-1,3,5(10)-estratrieno.

EJEMPLO 3
=====

1,3 g de 3-metoxi-17 β -ter-butiloxi-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratetraen-6,9-diona son mezclados con 20 ml de tolueno y 50 mg de ácido para-toluensulfónico y son calentados durante 18 horas en el separador de agua. Luego, la mezcla de reacción es mezclada con 10 ml de solución de bicarbonato de sodio diluída con 50 ml de benceno, se separa la fase orgánica, se la somete a tratamiento del modo usual y se obtienen 0,825 g de 3-metoxi-6,9-óxido-9,10-seco-1,3,5(10),6,8,14-estrahexaen-17 β -ol en forma de aceite incoloro.

EJEMPLO 4
=====

a) 11,3 g de 1 β -ter-butoxi-7a β -etil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona son hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 en

419767



150 ml de dimetoxietano absoluto con 1,3 g de hidruro de sodio. Enfriando con hielo se añade luego gota a gota en el espacio de 10 minutos una solución de 3'-metoxi-1-bromo-acetofenona (12,4 g) en 50 ml de dimetoxietano absoluto y a continuación se agita, con enfriamiento con hielo, durante 16 horas.

El tratamiento y la purificación se efectúan del modo descrito en el Ejemplo 1a, y se obtienen 11,9 g de 3-metoxi-17 β -ter.-butiloxi-18-metil-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratetraen-6,9-diona en forma de aceite incoloro. Bandas de IR a 5,96/ μ y 6,05/ μ . $\angle_{\alpha}^{21} = -0,2^{\circ}$ (en cloroformo; c = 1).

b) 11,1 g de 3-metoxi-17 β -ter.-butiloxi-18-metil-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratetraen-6,9-diona son hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 2a, y se obtienen 9,8 g de 3-metoxi-17 β -ter.-butiloxi-6,9-óxido-18-metil-9,10-seco-1,3,5(10),6,8,14-estrahexaeno de punto de fusión 83-84,5°C. $\angle_{\alpha}^{21} = + 16,9^{\circ}$ (en cloroformo; c = 1).

c) 5,6 g de 3-metoxi-17 β -ter.-butiloxi-6,9-óxido-18-metil-9,10-seco-1,3,5(10),6,8,14-estrahexaeno son hidrogenados, tal como se describe en el Ejemplo 1d, y se obtienen 5,3 g de 3-metoxi-17 β -ter.-butiloxi-18-metil-9,10-seco-1,3,5(10)-estratrien-9-ol en forma de aceite incoloro. Este compuesto puede ser oxidado en las condiciones descritas en el Ejemplo 1e para formar la 3-metoxi-17 β -ter.-butiloxi-18-



metil-9,10-seco-1,3,5(10)-estratrien-9-ona.

EJEMPLO 5

=====

5 a) 5,3 g de 1 β -ter.-butiloxi-7 α β -metil-5,6,7,7 α -tetrahidro-
indan-5-ona s \ddot{o} n hechos reaccionar con hidruro de sodio
en tetrahidrofurano y a continuaci \acute{o} n con ω -bromoacetofeno
na, tal como se describe en el Ejemplo 1a, y luego son
tratados tal como all \acute{i} se indica. Se obtienen 5,85 g de
17 β -ter.-butiloxi-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratetraen-
6,9-diona de punto de fusi \acute{o} n 86-87,5 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_D^{21} = -0,5^{\circ}$
10 (en cloroformo; c = 1).

15 b) La 17 β -ter.-butiloxi-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratetraen-
6,9-diona es hecha reaccionar y tratada, tal como
se describe en el Ejemplo 2a. El producto bruto obtenido
es recristalizado en metanol y se obtiene el 17 β -ter.-
butiloxi-6,9- \acute{o} xido-9,10-seco-1,3,5(10),6,8,14-estrahexaeno
de punto de fusi \acute{o} n 97-98 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_D^{21} = -67,7^{\circ}$ (en cloro-
formo; c = 1).

20 c) El 17 β -ter.-butiloxi-6,9- \acute{o} xido-9,10-seco-1,3,5(10),6,8,14-
estrahexaeno es hidrogenado en las condiciones descritas
en el Ejemplo 1d, y se obtiene el 17 β -ter.-butiloxi-9,10-
seco-1,3,5(10)-estratrien-9-ol en forma de aceite incolo-
ro. $[\alpha]_D^{22} = + 35,2^{\circ}$ (en cloroformo; c = 1).

Este compuesto puede ser oxidado en las condiciones des-
critas en el Ejemplo 1e para formar la 17 β -ter.-butiloxi-9,10-



seco-1,3,5(10)-estratrien-9-ona. $[\alpha]_D^{22} = + 21,7^\circ$ (en cloroformo; c = 1).

EJEMPLO 6

=====

a) 10 g de 1 β -hidroxi-7a β -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona se disuelven en 100 ml de dimetoxietano absoluto y se agregan 6 g de etilviniléter recientemente destilado y 10 mg de ácido para-toluensulfónico y la mezcla se agita durante una hora a la temperatura ambiente. Luego se separa el exceso de etilviniléter por destilación en vacío y se agregan 1,7 g de hidruro de sodio. Después de un tiempo de reacción de 15 horas a 70°C se enfría a -5°C, y en el espacio de 20 minutos se añade gota a gota una solución de 16,5 g de 3'-metoxi-1-bromo-acetofenona en 50 ml de dimetoxietano absoluto. Después de un tiempo de reacción de 16 hora con enfriamiento con hielo, se acidifica cuidadosamente hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1 N y se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente.

El producto bruto de color pardo claro obtenido después de tratamiento usual es cromatografiado en una columna de gel de sílice para efectuar la purificación, y se obtienen 15,8 g de 17 β -hidroxi-3-metoxi-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-estratetraen-6,9-diona en forma de aceite incoloro. I.R.: bandas a 5,95/ μ y 6,02/ μ . $[\alpha]_D^{21} = + 13,5^\circ$ (en cloroformo; c = 1).



5 b) 1 g de 17 β -hidroxi-3-metoxi-9,10-seco-1,3,5(10),8(14)-
estratetraen-6,9-diona se disuelven en 10 ml de bence-
no absoluto y 0,7 ml de 2,2-dimetoxipropano, se mez-
clan con 10 mg de ácido para-toluensulfónico y se
calientan a reflujo durante 4 horas. Luego se deja
enfriar la solución, se la mezcla con solución satura-
da de bicarbonato de sodio, se somete a tratamiento
la mezcla del modo que se describe en el Ejemplo 3,
y se obtienen 0,846 g de 3-metoxi-6,9-óxido-9,10-se-
co-1,3,5(10),6,8,14-estrahexaen-17 β -ol en forma de
10 aceite incoloro.

15 c) 3,15 g de 3-metoxi-6,9-óxido-9,10-seco-1,3,5(10),6,8,14-
estrahexaen-17 β -ol son hidrogenados, tal como se des-
cribe en el Ejemplo 1d, y después de recristalización
en diisopropiléter se obtienen 2,85 g de 3-metoxi-
9,10-seco-1,3,5(10)-estratrien-9,17 β -diol de punto
de fusión 100-103°C. $[\alpha]_D^{21} = + 34,34^\circ$ (en cloroformo;
c = 1). Este compuesto puede ser oxidado en las
condiciones descritas en el Ejemplo 1e para formar
20 la 3-metoxi-9,10-seco-1,3,5(10)-estratrien-9,17-diona:
 $[\alpha]_D^{22} = + 79,6^\circ$ (en cloroformo; c = 1).

419767



EJEMPLO 7
=====

a) 4,6 g de 1 β -hidroxi-7 α β -etil-5,6,7,7 α -tetrahi
droindan-5-ona son hechos reaccionar en 60 ml de dimetoxi-
etano absoluto del modo descrito en el Ejemplo 6a, en pri-
5 mer término con viniletileter y luego con hidruro de sodio.
Luego, con enfriamiento con hielo y agitación, se añaden -
gota a gota 7,9 g de 3'-metoxi-1-bromo-acetofenona en 30
ml de dimetoxietano absoluto en el espacio de 10 minutos y
se deja reposar la mezcla durante 16 horas, con enfriamien-
10 to con hielo. Luego se acidifica a pH 3 con ácido clorhí-
drico 1 N, la mezcla es sometida a tratamiento del modo que
se describe en el Ejemplo 6a, y se obtienen 6,1 g de 17 β -hi-
droxi-3-metoxi-18-metil-9,10-seco-1,3,5(10), 8(14)-estrateg-
traen-6,9-diona en forma de aceite incoloro. I.R.: bandas a
15 5,96 μ y 6,04 μ . $[\alpha]_D^{21} = + 9,2^\circ$ (en cloroformo; c= 1).

b) 3,2 g de 17 β -hidroxi-3-metoxi-18-metil-9,10-
seco-1,3,5(10),8(14)-estrategtraen-6,9-diona son hechos reac-
cionar y sometidos a tratamiento, del modo que se describe
en el Ejemplo 6b. Se obtienen 2,73 g de 3-metoxi-6,9-óxido-
18-metil-9,10-seco-1,3,5(10), 6,8,14-estrahexaen-17 β -ol en
20 forma de aceite incoloro. $[\alpha]_D^{21} = 8,8^\circ$ (en cloroformo; c =
1).

c) 5,7 g de 3-metoxi-6,9-óxido-18-metil-9,10-seco-
1,3,5(10),6,8,14-estrahexaen-17 β -ol son hidrogenados, del mg
25 do que se describe en el Ejemplo 1d, y se obtienen 5,2 g de
3-metoxi-18-metil-9,10-seco-1,3,5(10)-estratrien-9,17 β -diol



en forma de aceite incoloro.

Este compuesto puede ser oxidado en las condiciones descritas en el Ejemplo le para formar la 3-metoxi-18-metil-9,10-seco-1,3,5(10)-estratrien-9,17-diona. Punto de fusión 54-55°C (en hexano).

5

EJEMPLO 8

1 g de 3-metoxi-17 β -hidroxi-9,10-seco-1,3,5(10), 8(14)-estratetraen-6,9-diona son mezclados con 20 ml de benceno absoluto, 1,5 ml de anhídrido acético y 10 mg de ácido para-toluensulfónico y calentados a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción es sometida a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 6b, y se obtienen 720 mg de 3-metoxi-17 β -acetoxi-6,9-óxido-9,10-seco-1,3,5(10), 6,8,14-estrahexano. I.R.: bandas a 5,78 μ y 6,1 μ .

10

15

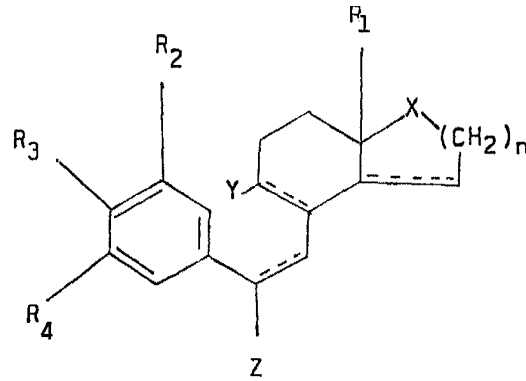
N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de 9,10-seco-estrano de la fórmula general I

ME

419767

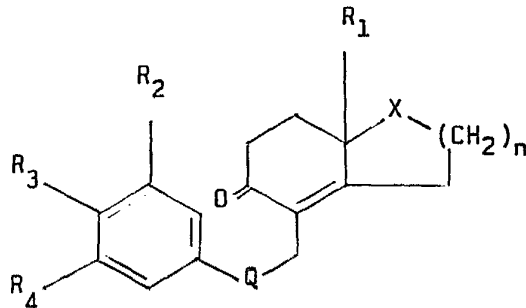


(I),

5

en donde n significa las cifras 1 ó 2, R_1 significa un grupo
 alcoholo inferior, R_2 , R_3 y R_4 significan un átomo de hidró-
 geno, un grupo alcoxi o un grupo aciloxi, X significa un gru-
 po carbonilo libre o cetalizado o un grupo hidroximetileno -
 libre, esterificado o eterificado, Y significa un grupo hidró-
 xi y Z significa un átomo de hidrógeno o Y y Z significan -
 conjuntamente un grupo óxido, y los enlaces --- signi-
 fican en cada caso enlaces simples o, caso de que Y y Z repre-
 senten conjuntamente un grupo óxido, también significan en -
 cada caso un doble enlace, caracterizado porque se somete
 a ciclización un compuesto de la fórmula general II

10



(II),

15

en donde n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X poseen los significados arri-
 ba citados, y Q significa un grupo carbonilo o un grupo dial-

mE

419767



1973

5 cohiloximetileno, en presencia de catalizadores ácidos, para formar los 9,10-seco-1,3,5(10), 6,8,14-estrahexaenos de la fórmula general I, en caso deseado se reduce un grupo 17-ceto eventualmente presente en los productos de ciclización, y los 9,10-seco-1,3,5(10), 6,8,14-estrahexaenos se hidrogenan en caso deseado con hidrógeno en presencia de catalizadores de hidrogenación para formar los 9,10-seco-1,3,5(10)-estratrienos de la fórmula general I.

10 2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 9,10-SECO-ESTRANO".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de veintidos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 OCT. 1973

RECORDED
P.P.

ME