

PATENTE DE INVENCION

268064



-8 JUN

268064

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"UN METODO PARA LA PRODUCCION DE ESTEROIDES DE 3-CETO $\Delta^{4,6}$ -6-TRIFLUOROMETILO Y ESTEROIDES DE 3-CETO- $\Delta^{1,4,6}$ -6-TRIFLUOROMETILO DE LAS SERIES ANDROSTANO, DE LA SERIE 19-NOR-ANDROSTANO, Y DE LA SERIE PREGNANO, Y LA SERIE 19-NOR-PREGNANO".

Solicitante: LØVENS KEMISKE FABRIK VED A.KONGSTED, de nacionalidad danesa, domiciliada en 11 Ballerup Byvej, BALLERUP (Dinamarca).

Inventor: D. Wagn Ole GODTFREDSSEN.-

Este invento se refiere a un método para la producción de esteroides de 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -6-trifluorometilo y esteroides de 3-ceto $\Delta^{1,4,6}$ -6-trifluorometilo de la serie androstano,



253064

5. de la serie 19-nor-androstano y de la serie pregnano y de la serie 19-nor-pregnano.

10. El método según el invento está caracterizado por el hecho de que el esteroide de 3-ceto- $\Delta^4$ -6 $\alpha$ -trifluorometilo, en el cual el grupo 3-ceto ha sido transformado en un grupo cetal cíclico, es reaccionado con N-bromosuccinamida, mediante lo cual el producto de reacción queda deshidrobromurado, por ejemplo hirviéndolo en una amina terciaria, tal como la colidina, y subsiguientemente el grupo cetal se quita por hidrólisis ácida, después de lo cual, si se desea conseguir un esteroide de 3-ceto- $\Delta^{1,4,6}$ -6-trifluorometilo, el esteroide 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -6-trifluorometilo que así se consigue queda deshidrogenado en la forma conocida.

20. Además de los grupos 3-ceto y 6-trifluorometilo, los compuestos que pueden producirse por el método de acuerdo con el invento pueden, en otras estaciones del sistema de esteroides en anillo, contener tales sustitutivos como se presentan en los esteroides de la serie citada, que poseen actividades androgénicas, pregestacionales, anabólicas o adreno-corticales.

25. Los compuestos producidos con el método de acuerdo con esta invención son sustancias desconocidas hasta el presente. Muestran, terapéuticamente hablando, características útiles de dichas clases, pero generalmente más marcadas que las de los esteroides 3-ceto- $\Delta^4$  de los cuales son derivados. Por ejemplo el 6-tri-fluorometilo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadieno-17 $\alpha$ -ol-3, 20-diona 17 acetato y 6-trifluorometilo- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrieno-17 $\alpha$ -ol-3, 20-diona 17 acetato muestran una fuerte actividad progestacional cuando se administra por vía bucal.

La reacción entre el 3-ciclo-cetal del esteroide



253064<sup>8</sup>

35. 3-ceto- $\Delta^4$ -6 $\alpha$ -trifluorometil y el N-bromosuccinamida se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como el tetraclorometano, mientras irradia la mezcla de reacción con luz de una lámpara de fotografía. El grupo 3-ciclo-cetal es hidrolizado para el correspondiente grupo 3-ceto por hidrólisis ácida.

40. La doble unión  $\Delta^1$ - puede ser establecida tratando el esteroide 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -trifluorometil disuelto en un disolvente orgánico con un agente deshidrogenante, tal como el bióxido de selenio o el 2,3 dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, preferiblemente a una temperatura elevada. Después de haberse completado la reacción, se separa el exceso del agente deshidrogenante, después de lo cual el producto en reacción se recoge por los métodos convencionales, tales como precipitación, 45. recristalización o cromatografía.

50. La introducción de la doble unión  $\Delta^1$ - puede también conseguirse por medio de un microorganismo conocido como capaz de formar una doble unión  $\Delta^1$ - en esteroides, tales como las especies del género Coletotricum y Corinebacterium, y Didymella lycopersica.

El invento será ahora ilustrado por los siguientes ejemplos:

55. Ejemplo núm. 1

(a) 6 $\alpha$ -trifluorometil-17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona-3-ciclo-etileno-cetal. Una mezcla de 1,0 gr. de 6 $\alpha$ -trifluorometil-17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona, 45 mgr. de ácido p-toluenosulfónico y 20 ml. de 2-metil-2-etil-1,3-dioxolano, se calentó durante 5 60. horas, y el 2-butanona liberado durante la reacción se destiló lentamente por medio de una columna Vigreux a la presión atmosférica en mezcla con dioxalano. La mezcla de la reacción



268064

- enfriada fué diluida con éter, y la solución se lavó con una solución de bicarbonato sódico, después con agua, y finalmente
65. se secó sobre  $MgSO_4$ . El disolvente fué destilado en vacío, y el residuo cristalizado de metanol conteniendo 0,5% de piridina, mediante lo cual se obtuvo 0.75 gr. de la sustancia deseada con un punto de fusión de 172-175°C. Después de la recristalización, utilizando el mismo disolvente, el punto de fusión era
70. de 178-182°C.

Análisis:

Calculado: C: 64,45; H: 7,28%

Hallado: C: 64,28; H: 7,29%

- (b) 6-trifluorometil- $\Delta^{4,6}$ -pregnadieno-17 $\alpha$ -ol-3, 20-diona 17
75. acetato. Una mezcla de 727 mgr. de 6 $\alpha$ -trifluorometil-17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona-3-cicloetileno cetal, 300 mgr. de N-bromosuccinamida y 30 ml. de tetraclorometano fué hervida con reflujo durante 10 minutos mientras irradiaba con luz producida por una lámpara de fotografía de 250 Watios (tipo Philips 13103
80. E/99). Después de enfriarse, la succinamida se separó por filtración y el filtrado fué evaporado hasta el punto de sequedad, en vacío. El residuo fué disuelto en 10 ml. de  $\gamma$ -colidina en ebullición, y la solución resultante hervida con reflujo durante 30 minutos. Después de enfriarse, el hidrobromuro de colidina que se había formado durante la reacción fué filtrado, después de lo cual el producto filtrado fué diluido con 30 ml.
85. de éter, lavado con ácido hidrocórico diluido y subsiguientemente con agua, y secado sobre  $MgSO_4$ . El disolvente fué destilado en vacío, y el residuo fué disuelto en una mezcla de 9 ml.
90. de metanol y 1 ml. de 4 N ácido sulfúrico, y la solución hervida con reflujo durante 30 minutos. Después de enfriarlo, el pro

263064<sup>8</sup>



ducto deseado fué precipitado mediante adición de agua. Por recristalización de acetona/exano, la sustancia deseada se consiguió con punto de fusión 231-233°C. El espectro ultravioleta mostró su máximo a 270 mμ (ε = 20.000).

95.

Análisis:

Calculado: C: 65,73; H: 6,67%

Hallado: C: 65,50; H: 6,76%

Ejemplo núm. 2

100. 6-trifluorometil-Δ<sup>1,4,6</sup>-pregnatrieno-17α-d-3,20-diona-17-acetato. 150 mgr. de dióxido de selenio fueron añadidos a una solución de 300 mgr. de 6-trifluorometil-Δ<sup>4,6</sup>-pregnadieno-17α-ol-3,20-diona 17-acetato en 10 ml. de butanol terciario conteniendo 0,04 ml. de piridina. La mezcla fué hervida con reflujo durante 24 horas y subsiguientemente enfriada y filtrada por medio de "Hyflo Supercel" para separar los sólidos selénicos. El filtrado fué evaporado hasta el punto de sequedad, y el residuo triturado con agua.

105.

Después de filtrar y secar sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> el producto fué cromatografiado en una columna de gel de sílice, produciendo así 170 mgr. de la sustancia deseada.

110.

Análisis:

Calculado: C: 66,00; H: 6,20; F: 13,10%

Hallado: C: 65,92; H: 6,31; F: 13,24%

115.

Ejemplos 3-10

Siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos anteriores, 1 ó 2, y usando los materiales originales mencionados en el siguiente cuadro, los productos de reacción mostrados en la última columna del cuadro fueron conseguidos.

120.

Cuadro

Ejemplo.	Material original	Producto de reacción
3	6α-trifluorometil-testos	6-trifluorometil-Δ <sup>4,6</sup> -



		terona-3-etilenocetal 17 acetato.	androstadieno-17 $\alpha$ -ol-3- ona 17-acetato.
125.	4	6 $\alpha$ -trifluorometil-17 $\alpha$ -metil- testosterona-3-etilenocetal.	6-trifluorometil-17 $\alpha$ -metil- $\Delta^{4,6}$ -androstadieno-17 $\beta$ -ol- 3-ona.
	5	6 $\alpha$ -trifluorometil- $\Delta^4$ -andros- teno-3,17-diona-dietilenocetal.	6-trifluorometil- $\Delta^{4,6}$ -andros- tadieno-3,17-diona.
130.	6	6 $\alpha$ -trifluorometil-progesterona- 3,20 dietilenocetal.	6-trifluorometil- $\Delta^{4,6}$ -preg- nadieno-3,20-diona.
	7	6 $\alpha$ -trifluorometil-19-nor-tes- tosterona-3-etilenocetal 17 acetato.	6-trifluorometil- $\Delta^{4,6}$ -19- nor-androstadieno-17 $\beta$ -ol- 3-ona 17 acetato.
135.	8	6-trifluorometil- $\Delta^{4,6}$ -andros- tadieno-17 $\beta$ -ol-3-ona 17 ace- tato.	6-trifluorometil- $\Delta^{1,4,6}$ - androstatrieno-17 $\beta$ -ol-3- ona 17 acetato.
	9	6-trifluorometil- $\Delta^{4,6}$ -pregna- dieno-3,20-diona.	6-trifluorometil- $\Delta^{1,4,6}$ - pregnatrieno-3,20-diona.
140.	10	6-trifluorometil- $\Delta^{4,6}$ -19-nor- androstadieno-17 $\beta$ -ol-3-ona 17 acetato	6-trifluorometil- $\Delta^{1,4,6}$ - 19-nor-androstatrieno-17 $\beta$ - ol-3-ona 17-acetato.

	Ejemplo	<u>Análisis</u>				Calc. F	Hallado
		C		H			
		Calc.	Hallado	Calc.	Hallado		
145.	3	66,6	66,47	6,86	7,02	14,38	14,20
	4	68,5	68,59	7,4	7,45	15,5	15,32
	5	68,2	68,31	6,59	6,51	16,2	16,25
	6	69,5	69,38	7,15	7,02	15,0	15,20
150.	7	66,0	66,04	6,60	6,56	14,9	14,73
	8	67,0	67,11	6,4	6,40	14,5	14,57
	9	69,8	69,86	6,6	6,53	15,1	14,96
	10	66,3	66,18	6,1	6,23	15,0	14,81

NOTA

155. La Patente de Invención que se solicita en España por veinte años, según la vigente Legislación, con prioridad inglesa nº 20.190/1960, de fecha 8 de Junio 1960, recaerá en las siguientes,



268064

REIVINDICACIONES

160. 1ª.- Un método para la producción de esteroides de 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -6-trifluorometilo y esteroides de 3-ceto- $\Delta^{1,4,6}$ -6-trifluorometilo de las series androstano, de la serie 19-nor-androstano, y de la serie pregnano, y la serie 19-nor-pregnano, caracterizado en que el esteroide de 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ - $\alpha$ -trifluorometilo de una de dichas series, en el cual el grupo de 3-ceto ha sido transformado en un grupo cetal cíclico es reaccionado con N-bromosuccinamida, en el cual el producto de reacción es deshidrobromurado y subsiguientemente el grupo cetal es eliminado por hidrólisis ácida después de lo cual si se desea conseguir un esteroide de 3-ceto- $\Delta^{1,4,6}$ -6-trifluorometilo, el esteroide de 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -6-trifluorometilo así obtenido es deshidrogenado en la forma ya conocida.

2ª.- "Un método para la producción de esteroides de 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -6-trifluorometilo y esteroides de 3-ceto- $\Delta^{1,4,6}$ -6-trifluorometilo de las series androstano, de la serie 19-nor-androstano, y de la serie pregnano, y la serie 19-nor-pregnano."

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 de Junio 1961.-

LØVENS KEMISKE FABRIK VED A.KONGSTED,  
P.P.

FRANCISCO GARCÍA CASRERIZO

P. P.