

mo/

Caso: 8365



301157

301157

PATENTE DE INVENCION

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domi-  
ciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue

por:

" Procedimiento para preparar compuestos esteroides "

====:oOo:=====

Memoria Descriptiva

Este invento se refiere a la obtención de 3-deso-  
xotestosteronas y de las correspondientes 19-nortestoste-  
ronas sustituidas en la posición 17  $\alpha$  con un hidrocarburo

301157



lateral halogenado de no más de tres átomos de carbono, y también de los 17-ésteres y éteres de esos nuevos compuestos. Los compuestos obtenidos según este invento poseen propiedades útiles como agentes progestinógenos por vía oral y parentérica.

Los compuestos incluidos en la finalidad del invento se pueden representar por la Fórmula 1 de la adjunta hoja de fórmulas, donde R es hidrógeno o metilo; R<sub>1</sub>, hidrógeno o un radical acilo, por ejemplo, ácido levihidrocarboncarboxílico, como benzoilo, acetilo, propionilo, butirilo, caprililo o similares, o un sustituto hidrocarburo simple o sustituido, por ejemplo, un radical alifático simple o sustituido, o alquilo, o aralquilo, y más concretamente; metilo, etilo, butilo, amilo o bencilo, o un grupo cicloalifático o cicloalquílico, como ciclopentilo, ciclohexilo o similar; e Y es un hidrocarburo lateral halogenado no saturado, como trifluorevinilo, trifluoropropinilo o haloetinilo, como cloro- o bromoetinilo.

Los compuestos útiles en el procedimiento de preparación de dichos productos nuevos según este invento comprenden androst-4-en-17-ona y el correspondiente 19-norderivado, o sea estra-4-en-17-ona. El primero se prepara mediante oxidación de 17 β-hidroxi-androst-4-ona, por ejemplo, con ácido crómico en acetona. Estos compuestos de partida se pueden representar por la Fórmula 2, donde R tiene el mismo significado de antes.

El procedimiento general de preparación de los citados compuestos según este invento consiste en la adición nucleófila de hidrocarburos organometálicos no saturados, como reactivos de Grignard, al grupo 17-oxo del substrato

301157



esteroide. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte.

5 La reacción de la androst-4-en-17-ona o el 19-nor- derivado estra-4-en-17-ona con un haloetino forma el corres- pondiente 17 $\alpha$ -haloetino compuesto, que puede representarse por la Fórmula 3, donde R tiene el mismo significado ya di- cho, y Z es un radical haloetino.

10 En una forma preferida de este procedimiento, el haloetino se forma in situ por reacción de 1,2-dicloroeti- leno (mejor en la variedad cis) con metil-litio en un di- solvente orgánico inerte. Por ejemplo, se prepara 17 $\alpha$ - cloroetinil-androst-4-en-17-ol añadiendo una solución de cis-1,2-dicloroetileno en éter a una solución etérea de metil-litio a 0°C.; agitando la mezcla una o dos horas 15 bajo nitrógeno; añadiendo el sustrato esteroide, y agitan- do varias horas más la mezcla resultante. Una atmósfera inerte no es esencial, pero ayuda a eliminar en lo posible reacciones secundarias.

20 El sustituto trifluorovinilo se introduce por reac- ción del sustrato esteroide con bromuro de trifluorovinil- magnesio. Por ejemplo, puede prepararse 17 $\alpha$ -trifluoro- vinil-estra-4-en-17-ol mediante reacción de estra-4-en-17- ona con bromuro de trifluorovinilmagnesio en un disolven- te orgánico, a temperatura ordinaria.

25 Los 17 $\alpha$ -trifluoropropinilcompuestos según este invento se preparan por reacción del correspondiente 17 $\beta$ - oxoderivado con trifluoropropino previamente tratado con bromuro de etilmagnesio. Por ejemplo, se prepara 17 $\alpha$ - trifluoropropinil-androst-4-en-17-ol haciendo reaccionar 30 androst-4-en-17-ona con el producto de la reacción de tri-

301157



fluoropropino y bromuro de etilmagnesio, en un disolvente orgánico inerte.

5 Los 17-ésteres según este invento se preparan por reacción del sustrato esteroide y un acilante, por ejemplo, un anhídrido o haluro alcánico, en presencia de un reactivo básico, mejor una amina terciaria, como piridina. Como el grupo hidroxilo es antiestérico, resulta algo difícil esterificarlo, y generalmente requiere condiciones de esterificación más rigurosas que las usualmente empleadas para grupos hidroxilo ordinarios. Es preferible efectuar la reacción en baño de vapor durante cinco horas por lo menos.

10 Los 17-éteres según este invento se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar el correspondiente 17  $\beta$ -hidroxiderivado con un haluro de alquilo y óxido argéntico en un disolvente como dimetilformamida. Los haluros de alquilo útiles para este fin son yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de n-propilo, yoduro de n-butilo y similares. También es posible preparar tales éteres por reacción con un sulfato o un haluro, en medio alcalino. Por ejemplo, es posible tratar el hidroxicompuesto con un sulfato, como el de dimetilo, en un medio alcalino acuoso, para producir un metoxicompuesto. También puede tratarse el 17  $\beta$ -hidroxiesteroide en un disolvente orgánico inerte, como un hidrocarburo aromático, en particular benceno o tolueno, con un haluro, como cloruro de bencilo, en presencia de un hidruro de metal alcalino, como hidruro sódico, para producir un 17-benciloxiéter.

20 Los compuestos obtenidos según este invento son agentes progestinógenos, útiles en el tratamiento de diversas afecciones humanas que requieren el empleo de hormonas

30



5 progestinógenas. Pueden administrarse solos o asociados a un vehículo farmacéutico, cuya elección dependerá del compuesto activo y de la práctica farmacéutica usual. Por lo común, el compuesto se administra a dosis del mismo orden de magnitud que otros progestinógenos, como la noretisterona, y las unidades posológicas pueden adoptar la forma de tabletas, polvos, cápsulas, elixires o jarabes, particularmente útiles para la medicación oral. Para uso parentérico, se emplean diluentes líquidos esterilizados.

10 Los siguientes ejemplos se ofrecen sólo en concepto de ilustración, sin idea de limitar el invento, que admite muchas variaciones evidentes sin apartarse de su espíritu y alcance.

EJEMPLO 19.

15 17 $\alpha$ -Cloroetilnil-estra-4-en-17-ol.

Una solución de 3,4 g. (2,64 ml.) de cis-1,2-dicloroetileno en 10 ml. de sodio secado sobre éter se añade en media hora, a O°C., a 6 ml. de una solución 1,4n de metil-litio (preparado añadiendo litio a yoduro de metilo en solución de éter desecada, bajo nitrógeno, a unos 10°C.) en 50 ml. de éter desecado con sodio. La mezcla reaccionante bajo nitrógeno se agita dos horas más, y se añaden en 20 minutos 100 mg. de estra-4-en-17-ona en 10 ml. de éter desecado con sodio. La mezcla se agita unas 15 horas, se vierte en agua de hielo, se filtra, y el precipitado se ex-  
25 tracta con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua, se desecan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran, y se elimina el disolvente. El residuo se cromatografía sobre alúmina básica, cargando con éter de petróleo y eluyendo con



301157

mezclas de éter de petróleo y éter, para obtener el producto buscado.

5 El mismo procedimiento se sigue para preparar  $17\alpha$ -bromoetnil-estra-4-en-17-ol;  $17\alpha$ -cloroetnil-androst-4-en-17-ol y  $17\alpha$ -bromoetnil-androst-4-en-17-ol, empleando el respectivo 17-oxocompuesto y reemplazando 1,2-dicloroetileno por el correspondiente dibromoderivado cuando sea necesario. Las reacciones se efectúan mezclando los cuerpos reaccionantes en un disolvente orgánico inerte, mejor en un éter, entre  $5^{\circ}$  y  $10^{\circ}\text{C}$ ., durante 10 a 20 horas.

EJEMPLO 2<sup>o</sup>.

$17\alpha$ -Trifluorovinil-estra-4-en-17-ol.

15 Una solución de 1 g. de estra-4-en-17-ona en 10 ml. de benceno que contiene una cantidad igual de éter se prepara añadiendo el esteroide a 15 ml. de benceno, destilando 5 ml. de disolvente, enfriando y añadiendo el éter. A esta mezcla se agregan 10 ml. de una solución de tetrahidrofurano que contiene 0,1 mol. de bromuro de trifluorovinilmagnesio, y la mezcla se agita unas 16 horas entre  $20^{\circ}$  y  $30^{\circ}\text{C}$ . Luego se diluye con agua, y se extrae con éter. Los extractos reunidos se lavan con agua, hasta que el líquido salga débilmente alcalino; se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre alúmina básica, cargando con éter de petróleo y eluyendo con mezclas de éter de petróleo y éter, para obtener el producto buscado.

25 El compuesto  $17\alpha$ -trifluorovinil-androst-4-en-17-ol se prepara análogamente empleando androst-4-en-17-ona como material de partida. Las reacciones se llevan a cabo en un



disolvente orgánico inerte, entre 15° y 40°C., durante 8 a 20 horas.

EJEMPLO 32.

17 $\alpha$ -Trifluoropropinil-estra-4-en-17-ol.

5           Se provee un balón de tres bocas y 50 cc. de capacidad con un condensador de acetona en hielo seco, embudo cuentagotas y agitador magnético. Después de cargar 210 mg. de magnesio, se pasa nitrógeno por todo el sistema, y se seca éste con llama. Se añaden al magnesio 5 ml. de éter seco,  
10 y se agrega luego a gotas 1 ml. de bromuro de etilo en 5 ml. de éter, agitando, durante 15 minutos. Después de reaccionar todo el magnesio, se agregan por destilación 5 ml. de trifluoropropino (preparados con ácido propiónico y tetrafluoruro de azufre), y se calienta una hora a reflujo, bajo  
15 condensador de acetona en hielo seco. Luego se temple la mezcla reaccionante a temperatura ordinaria, y se destila el exceso de trifluoropropino gaseoso. Se añade en 5 ml. de benceno y 5 ml. de éter seco una solución de 500 mg. de estra-4-en-17-ona desecada por destilación azeotrópica en benceno. Se agita 16 horas a temperatura ambiente; se añade agua, y la mezcla se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con agua, hasta que el líquido sea débilmente alcalino, se desecan sobre sulfato sódico, y se concentran en vacío. El residuo se cromatografía sobre  
20 25 g. de alúmina básica, cargando con éter de petróleo y eluyendo con una mezcla de 8 partes de éter de petróleo y 2 partes de éter, para obtener el producto buscado.

El compuesto 17 $\alpha$ -trifluoropropinil-androst-4-en-17-ol se prepara análogamente de androst-4-en-17-ona. La

301157



reacción se efectúa en un disolvente orgánico inerte, entre 15° y 40°C., durante 8 a 20 horas.

EJEMPLO 4º.

Preparación de ésteres.

5 Se agita cuatro días, a temperatura ambiente, una mezcla de 500 mg. de 17 $\alpha$ -cloroetnil-estra-4-en-17-ol, 10 ml. de dimetilformamida, 20 ml. de yoduro de etilo, y 1,5 g. de óxido argéntico, y se añade 0,5 g. más de óxido argéntico al final de cada día. Luego se agregan a la mezcla reaccionante 100 ml. de cloroformo, y se agita todo durante una hora. Se filtra, se evapora el filtrado hasta sequedad, y el aceite remanente se cromatografía sobre alúmina lavada con ácido y se eluye con mezclas de éter y éter de petróleo, para obtener 17 $\alpha$ -cloroetnil-17-metoxi-estra-4-eno.

15 El procedimiento de este ejemplo se utiliza para preparar diversos éteres de los compuestos obtenidos de acuerdo con las técnicas de los ejemplos 1º, 2º y 3º. Así se preparan, por ejemplo, los éteres 17 $\beta$ -metoxi, etoxi, ciclo-pentiloxi, benciloxi, octiloxi y ciclohexílico.

20

EJEMPLO 5º.

Preparación de ésteres.

25 Se calientan en baño de vapor, durante la noche, 100 mg. de 17 $\alpha$ -bromoetnil-estra-4-en-17-ol con 1 ml. de anhídrido acético y 1,2 ml. de piridina. La mezcla reaccionante se vierte sobre hielo, y se extrae con cloroformo. El extracto se lava con cloroformo, y se concentra. El concentrado se cromatografía sobre alúmina lavada con ácido, y se eluye con mezclas de éter de petróleo y éter, para obtener 17-acetoxi-17 $\alpha$ -bromoetnil-estra-4-en-17-ol.



301157

Los ésteres se pueden preparar también empleando haluros de ácido. He aquí un ejemplo de tal procedimiento:

5 Se calientan en baño de vapor, durante la noche, 100 mg. de 17 $\alpha$ -trifluoropropinil-estra-4-en-17-ol con 1 ml. de cloruro de caprililo y 1,2 ml. de piridina. La mezcla reaccionante se vierte sobre hielo, y se extrae con cloroformo. El extracto se lava con agua, y se concentra. El concentrado se cromatografía sobre alúmina lavada con ácido, y se eluye con mezclas de éter de petróleo y éter, para obtener 17-caproiloxi-17 $\alpha$ -trifluoropropinil-estra-4-eno.

10 Estos procedimientos se utilizan para preparar diversos ésteres de compuestos obtenidos conforme a las técnicas de los ejemplos 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup>. Ejemplos típicos de los ésteres preparados así son acetatos, propionatos, butiratos y benzoatos.

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

20 1<sup>a</sup>.- Procedimiento para preparar compuestos esteroideos, y especialmente para preparar 17 $\alpha$ -haloetinil-androst-4-en-17-oles y sus 19-norderivados, el cual comprende la reacción del 17-oxocompuesto correspondiente con un haloetino.

25 2<sup>a</sup>.- Procedimiento para preparar compuestos esteroideos, y especialmente para preparar 17 $\alpha$ -trifluoropropinil-androst-4-en-17-oles y sus 19-norderivados, el cual comprende la reacción del correspondiente 17-oxocompuesto

301157



con trifluoropropino previamente tratado con bromuro de etilmagnesio.

5

3<sup>o</sup>.- Procedimiento para preparar compuestos esteroides, y especialmente para preparar 17 $\alpha$ -trifluorovinil-androst-4-en-17-oles y sus 19-~~n~~derivados, el cual comprende la reacción del correspondiente 17-oxocompuesto con bromuro de trifluorovinilmagnesio.

10

4<sup>o</sup>.- Procedimiento para preparar compuestos esteroides.

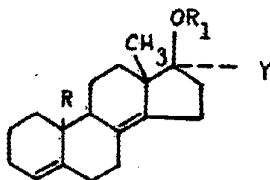
Esta memoria consta de diez páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 11 JUN. 1964

P. A.

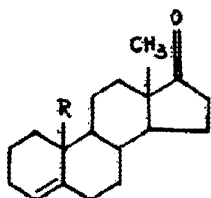


FORMULA 1

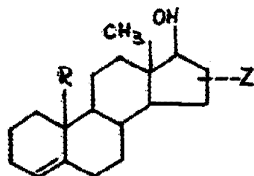


301157

FORMULA 2



FORMULA 3



P.A.  
*[Handwritten signature]*