

307074



P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

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

por:

"Procedimiento para preparar esteroides".

=====

M e m o r i a d e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a la obtención de compuestos esteroides, y mas concretamente, atañe a un método original de preparación de 17 α -haloetnil-17 β -hidroxi-estr-



307074

4,9(10)-en-3-onas. Estos compuestos son valiosos como agentes progresivos, por via oral y parentética.

Los compuestos preparados de acuerdo con el nuevo procedimiento de este invento pueden representarse por la
5 Fórmula 1 de las adjuntas hojas de fórmulas, donde X es cloro o bromo.

De conformidad con el invento, los compuestos aquí representados se preparan por reacción entre un haloetino metálico y el correspondiente 3,17-dioxocompuesto o un derivado suyo en el que la función 3-oxo está protegida por
10 un grupo fácilmente amovible. El estradieno puede prepararse, por ejemplo, mediante reacción entre perbromuro de bromuro de piridina y el correspondiente 5(10)-eno. Un derivado, por ejemplo, un cetal, éter enólico o pirrolidin-
15 derivado se pueden preparar, si se quiere, haciendo reaccionar el 4,9(10)-eno con el derivante apropiado.

En esta solicitud, el término "haloetino metálico" denota compuestos que engendran aniones de bromoetinilo o cloroetinilo, y comprende, por ejemplo, haloetinos de metal alcalino o alcalinotérreo, como cloroacetiluro sódico
20 y cloroacetiluro cálcico. También comprende reactivos de Grignard que producen los mismos aniones de haloetinilo, como bromuro de cloroetinilmagnesio o de bromoetinilmagnesio. Con reactivos de Grignard, es preferible practicar
25 este invento empleando derivados de estra-4,9(10)-dien-3, 17-diona en donde esté protegida la posición 3.

El procedimiento del invento se puede representar esquemáticamente por las series de reacciones indicadas por Fórmulas 2.

30 El esquema ilustra la reacción entre un haloetino



307074

metálico, concretamente bromoacetiluro sódico y bromuro de bromoetinilmagnesio, y estra-4,9(10)-dien-3,17-diona o un 3-oxoderivado suyo, para producir la correspondiente 17 α -bromoetinil-17 β -hidroxi-estra-4,9(10)-dien-3-ona o el 3-oxoderivado respectivo, del cual se obtiene fácilmente por hidrólisis el compuesto buscado.

De conformidad con el procedimiento de este invento, en el que el esteroide reaccionante no está protegido en la posición 3, se hace reaccionar estra-4,9(10)-dien-3,17-diona con un cloro- o bromoacetiluro de metal alcalino o alcalinotérreo en amoniaco líquido. El reaccionante no esteroide se emplea con preferencia en exceso, para asegurar la utilización más completa posible del esteroide, más costoso. El tiempo de reacción no es riguroso, pues hasta a temperaturas aproximadas de -70° a -40°C se forma casi inmediatamente el producto al mezclar los cuerpos reaccionantes.

Los haloacetiluros metálicos se preparan con preferencia en el amoniaco líquido. El metal se disuelve en la solución de amoniaco, que puede contener indicios de una sal férrica inorgánica, como nitrato férrico, y después se añade una solución de un 1,2-dihaloetileno, con preferencia en la forma cis, en un disolvente orgánico inerte a la reacción, exento de hidrógenos activos. Los disolventes preferidos son éteres ligeros, como el etílico o el di-n-butílico.

Si ha de utilizarse un reactivo de Grignard en la práctica de este invento, la estra-4,9(10)-dien-3,17-diona se protege primero en la posición 3 con un grupo protector fácilmente amovible. El esteroide se puede conver-

307074



tir, por ejemplo, en un 3-cetalderivado, mejor un cetal
ciclico, como un levialquilendioxícetal, con preferencia
etilendioxícetal. Alternativamente, se puede emplear un
éter enólico ligero, como el metoxi- o el etoxiderivado.
5 Otro también útil es el pirrolidinderivado, como antes
se ha expuesto. Estos grupos se retiran fácilmente por
hidrólisis ácida.

El derivado elegido se hace reaccionar con el ha-
luro de haloetínilmagnesio en un disolvente orgánico iner-
10 te a la reacción, o en una mezcla de ellos, mejor un éter,
como el etílico o el d-n-butílico, o tetrahidrofurano.
Es preferible iniciar la reacción a baja temperatura, por
ejemplo, hacia 0-10°C; dejar subir luego la mezcla a unos
20-30°C, mejor agitando, y completar la reacción dejando
15 la mezcla en reposo unas 5 a 30 horas.

El grupo protector en la posición 3 se retira lue-
go, con preferencia por hidrólisis ácida. Pueden emplearse
ácidos inorgánicos u orgánicos, y sirve un disolvente acuo-
so o no acuoso. Conviene ácido clorhídrico en un alcohol
20 acuoso, como metanol, y también sirven ácidos sulfónicos
aromáticos en cetonas anhidras.

Los compuestos preparados por el procedimiento de
este invento son agentes progestativos, útiles en el tra-
tamiento de varias afecciones que requieren esta clase de
25 hormonoterapia. Pueden administrarse solos, pero general-
mente se emplean asociados a un excipiente o vehiculo far-
macéutico, cuya elección dependerá de las propiedades del
compuesto activo y de la práctica farmacéutica usual.

Los siguientes ejemplos se ofrecen como simple ilus-
30 tración, sin idea de limitar el alcance de este invento,

307074



que admite múltiples variaciones evidentes sin apartarse de su espíritu y finalidad.

EJEMPLO 1º

Una mezcla de 2,5 g de cis-1,2-dicloroetileno en
5 5 ml de éter absoluto se añade en 15 minutos, hacia -60°C,
a 25 ml de amoniaco líquido que contiene indicios de ni-
trato férrico y 11,6 g de sodio disuelto. Manteniendo la
temperatura entre -60° y -70°C, se añaden en total 6,5 g
de estra-4,9(10)-dien-3,17-diona en 30 ml de éter. Se de-
10 ja subir luego la mezcla a temperatura ambiente, y se man-
tiene así unas 16 horas mientras se evapora el amoniaco.
El residuo se diluye con agua, se filtra, y el filtrado
se evapora con benceno. El extracto bencénico se deseca
sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, y se concentra
15 en vacío. El producto buscado, 17 α -cloroetinil-17 β -hidro-
xi-estra-4,9(10)-dien-3-ona se aísla y purifica por cromatografía sobre alumina lavada con ácido, empleando como
disolventes éter y éter de petróleo.

El mismo producto se prepara por el procedimiento
20 anterior, pero sustituyendo el sodio por una cantidad
equivalente de potasio o calcio. El compuesto 17 α -bromo-
etinil-17 β -hidroxi-estra-4,9(10)-dien-3-ona se prepara
similarmente por cualquiera de los procedimientos anterio-
res, pero utilizando 1,2-dibromoetileno cis o trans.

25 EJEMPLO 2º

A una solución de 1 g de estra-4,9(10)-dien-3,17-
diona en 75 ml de benceno se añaden 7,5 ml de etilenglicol,
con 50 mg de ácido p-toluensulfónico. La mezcla reaccionan-
te se calienta a reflujo 20 horas con un separador de agua;
30 se refrigera, y se le añade solución acuosa de bicarbonato

307074



sódico. La mezcla se extracta con éter, y los extractos reunidos se lavan con agua, se desecan sobre sulfato sódico, se evaporan hasta sequedad, y dan 3-etilendioxiestra-5(10,9(11)-dien-17-ona.

5 EJEMPLO 3º

Una mezcla de 1 g de estra-4,9(10)-dien-3,17-diona, 100 mg de ácido p-toluensulfónico monohidratado y 20 ml de 2-etil-2-metil-1,3-dioxolano se calienta, y la butanona liberada, mezclada con el dioxolano reaccionante, se destila despacio a través de una pequeña columna de Claisen-Vigreux, durante cinco horas, a presión atmosférica. La mezcla reaccionante refrigerada se diluye con benceno, se lava sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso al 5% y con agua, se deseca sobre sulfato sódico, y se concentra hasta sequedad. La cristalización da 3-etilendioxiestra-5(10),9(11)-dien-17-ona.

EJEMPLO 4º

Un total de 3 ml de pirrolidina se añade a una solución de 2,7 g de estra-4,9(10)-dien-3,17-diona en 30 ml de metanol. La solución se somete una hora a reflujo, en atmósfera de nitrógeno. El producto cristaliza al enfriar, y por recristalización da 3-(N-pirrolidil)estra-3,5(10),9(11)-trien-17-ona sustancialmente pura.

EJEMPLO 5º

A una solución de 100 mg de estra-4,9(10)-dien-3,17-diona en 3 ml de dioxano se añaden 2 ml de ortoformiato de etilo y 10 mg de ácido 2,4-dinitrobencensulfónico. La mezcla de reacción se agita tres horas a temperatura ambiente, y se añade 1 ml de piridina, seguido de 5 ml de agua a gotas. Se separa la fase acuosa, y se extracta con

207074



benceno. Los extractos orgánicos se lavan con bicarbonato sódico acuoso, y luego con agua, hasta que salga neutra. Se separa la fase orgánica, se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, se concentra en vacío, y da
5 3-etoxi-estra-3,5(10),9(11)-trien-17-ona.

EJEMPLO 6º.

Un total de 4,2 g de 3-etoxi-estra-3,5(10),9(11)-trien-17-ona en 14 ml de tetrahidrofurano se añaden a una solución de bromuro de cloroetinilmagnesio en exceso en
10 tetrahidrofurano frío. Se deja llegar la mezcla a temperatura ambiente, y se agita durante 16 horas. El complejo resultante se descompone con solución acuosa saturada de cloruro amónico, La mezcla se satura luego de cloruro sódico, y se extracta con benceno. El extracto bencénico
15 se deseca sobre sulfato sódico, se filtra, y se concentra en vacío. El concentrado se cromatografía sobre sílice gelatinosa, y se eluye con mezclas de éter y éter de petróleo, para obtener 3-etoxi-17 α -cloroetinil-estra-3,5(10),9(11)-trien-17 β -ol.

20 Este procedimiento se aplica para preparar los compuestos siguientes:
3-etilendioxi-17 α -cloroetinil-estra-5(10),9(11)-dien-17 β -ol.
3-(N-pirrolidil)-17 -cloroetinil-estra-5(10),9(11)-dien-17
 β -ol.
25 3-etoxi-17 α -bromoetinil-estra-5(10),9(11)-dien-17 β -ol.
3-etilendioxi-17 α -bromoetinil-estra-5(10),9(11)-dien-17 β -ol.
3-(N-pirrolidil)-17 α -bromoetinil-estra-5(10),9(11)-dien-17 β -ol.

Los compuestos de partida utilizados son los preparados en los ejemplos 2º, 3º y 4º. Para preparar los bro-
30



moetinilcompuestos, el de cloroetinilmagnesio se reemplaza por el de bromoetinilo correspondiente.

EJEMPLO 7º

Una solución de 10 mg de 3-etoxi-17 α -cloroetinil-estra-3,5(10),9(11)-trien-17 β -ol y 2 mg de ácido p-toluensulfónico en 2 ml de acetona se deja reposar 5
unas 16 horas hasta 25°C. La mezcla reaccionante se vierte luego en agua de hielo, y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con bicarbonato sódico acuoso, 10
se deseca sobre sulfato sódico, se filtra, se concentra en vacío, y da 17 α -cloroetinil-17 β -hidroxi-estra-4,9(10)-dien-3-ona, que se purifica por recristalización.

El compuesto 17 α -bromoetinil-17 β -hidroxi-estra-4,9(10)-dien-3-ona se prepara análogamente a partir del correspondiente bromoetinilcompuesto. 15

EJEMPLO 8º

Un total de 1 g de 3-etilendioxi-17 α -cloroetinil-estra-5(10),9(11)-dien-17 β -ol se disuelve en 50 ml de acetona anhidra. Se añaden 50 mg de ácido p-toluensulfónico monohidratado, y se deja reposar la mezcla 20
16 horas a unos 25°C. La solución resultante se concentra en vacío. El compuesto 17 α -cloroetinil-17 β -hidroxi-estra-4,9(10)-dien-3-ona se precipita al añadir agua; puede recuperarse por filtración, y purificarse por 25
recristalización.

El compuesto 17 α -bromoetinil-17 β -hidroxi-estra-4,9(10)-dien-3-ona se prepara de modo similar a partir del correspondiente bromoetinilcompuesto.

EJEMPLO 9º

Se someten cuatro horas a reflujo 500 mg de 30

30707A



5 3-(N-pirrolidil)-17 α -cloroetinil-estra-3,5(10),9(11)-trien-
17 β ol en una solución amortiguada de 1,5 g de acetato só-
dico, 1,5 ml de agua y 1 ml de ácido acético glacial en
10 ml de metanol. La mezcla se vierte sobre una solución
de hielo y bicarbonato sódico, y se extracta con benceno.
El extracto bencénico se lava con agua, se deseca sobre
sulfato sódico anhidro, se filtra, se concentra en vacío,
y da 17 α -cloroetinil-17 β -hidroxi-estra-4,9(10)-dien-3-
ona como residuo. El producto se puede purificar por re-
10 cristalización.

El compuesto 17 α -bromoetinil-17 β -hidroxi-estra-
4,9(10)-dien-3-ona se prepara similarmente del respecti-
vo bromostinil compuesto

N O T A
=====

15 Se reifindica como objeto de esta patente de in-
vención:

1.- Procedimiento para preparar esteroides, y es-
pecialmente un 17 -haloetinil-estra-4,9(10)-dien-3-ona-
17 -ol, el cual comprende la reacción de una estra-4,9(10)-
20 dien-3,17-diona con un haloacetiluro metálico.

2.- Procedimiento para preparar esteroides, y es-
pecialmente un 17 α -haloetinil-estra-4,9(10)-dien-3-ona-
17 β -ol, el cual comprende la reacción de una estra-4,9(10)-
dien-3,17-diona 3-derivada con un haluro de haloetinilmag-
25 nesio, y la hidrólisis del compuesto resultante.

3.- Procedimiento para preparar esteroides, y espe-

307074



cialmente un 17α -haloetnil-estra-4,9(10)-dien-3-ona- 17β -ol, el cual comprende la reacción de 3-etilendioxi-estra-5(10),9(11)-dien-17-ona con un haluro de haloetnilmagnesio, y la hidrólisis del compuesto resultante.

5 4.- Procedimiento para preparar esteroides, y especialmente un 17α -bromoetnil-estra-4,9(10)-dien-3-ona- 17β -ol, el cual comprende la reacción de 3-etilendioxi-estra-5(10),9(11)-dien-17-ona con un bromuro de bromoetnilmagnesio, y la hidrólisis del compuesto resultante.

10 5.- Procedimiento para preparar esteroides, y especialmente un 17α -cloroetnil-estra-4,9(10)-dien-3-ona- 17β -ol, el cual comprende la reacción de 3-etilendioxi-estra-5(10),9(11)-dien-17-ona con un bromuro de cloroetnilmagnesio, y la hidrólisis del compuesto resultante.

15 6.- Procedimiento para preparar esteroides, y especialmente un 17α -haloetnil-estra-4,9(10)-dien-3-ona- 17β -ol, el cual comprende la reacción de una 3-enoleter-estra-3,5(10),8(11)-trien-17-ona con un haluro de haloetnilmagnesio, y la hidrólisis del compuesto resultante.

20 7.- Procedimiento para preparar esteroides, y especialmente un 17α -bromoetnil-estra-4,9(10)-dien-3-ona- 17β -ol, el cual comprende la reacción de una 3-enoléter-estra-3,5(10),9(11)-trien-17-ona con un bromuro de bromoetnilmagnesio, y la hidrólisis del compuesto resultante.

25 8.- Procedimiento para preparar esteroides, y especialmente un 17α -cloroetnil-estra-4,9(10)-dien-3-ona- 17β -ol, el cual comprende la reacción de una 3-enoléter-estra-3,5(10),9(11)-trien-17-ona con un bromuro de cloroetnilmagnesio, y la hidrólisis del compuesto resultante.

30

307074



5 9.- Procedimiento para preparar esteroides, y especialmente un 17α -haloetinil-estra-4,9(10)-dien-3-ona- 17β ol, el cual comprende la reacción de una 3-etoxi-estra-3,5(10),9(11)-trien-17-ona con un haluro de haloetinilmagnesio, y la hidrólisis del compuesto resultante.

10 10.- Procedimiento para preparar esteroides, y especialmente un 17α -bromoetinil-estra-4,9(10)-dien-3-ona- 17β ol, el cual comprende la reacción de una 3-etoxi-estra-3,5(10),9(11)-trien-17-ona con un bromuro de bromoetinilmagnesio, y la hidrólisis del compuesto resultante.

15 11.- Procedimiento para preparar esteroides, y especialmente un 17α -cloroetinil-estra-4,9(10)-dien-3-ona- 17β ol, el cual comprende la reacción de una 3-etoxi-estra-3,5(10),9(11)-trien-17-ona con un bromuro de cloroetinilmagnesio, y la hidrólisis del compuesto resultante.

20 12.- Procedimiento para preparar esteroides, y especialmente un 17α -haloetinil-estra-4,9(10)-dien-3-ona- 17β ol., el cual comprende la reacción de una 3-(N-pirrolidil)-estra-3,5(10),9(11)-trien-17-ona con un haluro de haloetinilmagnesio, y la hidrólisis del compuesto resultante.

25 13.- Procedimiento para preparar esteroides, y especialmente un 17α -bromoetinil-estra-4,9(10)-dien-3-ona- 17β ol, el cual comprende la reacción de una 3-(N-pirrolidil)-estra-3,5(10),9(11)-trien-17-ona con un bromuro de bromoetinilmagnesio.

30 14.- Procedimiento para preparar esteroides, y especialmente un 17α -cloroetinil-estra-4,9(10)-dien-3-

307074



ona-17 β -ol, el cual comprende la reacción de una 3-(N-pirrolidil)-estra-3,5(10),9(11)-trien-17-ona con un bromuro de cloroetinilmagnesio.

5 15.- Procedimiento para preparar esteroides, y especialmente un 17 α -haloetnil-estra-4,9(10)-dien-3-ona-17 β -ol, el cual comprende la reacción de una estra-4,9(10)-dien-3,17-diona con un haloacetiluro de metal alcalino.

10 16.- Procedimiento para preparar esteroides, y especialmente un 17 α -haloetnil-estra-4,9(10)-dien-3-ona-17 β ol, el cual comprende la reacción de una estra-4,9(10)-3,17-diona con un bromoacetiluro sódico.

15 17.- Procedimiento para preparar esteroides, y especialmente un 17 α -haloetnil-estra-4,9(10)-dien-3-ona-17 β ol, el cual comprende la reacción de una estra-4,9(10)-dien-3,17-diona con un cloroacetiluro sódico.

18.- Procedimiento para preparar esteroides.

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

20

BARCELONA, 4 DIC. 1964

P. A.
JOAQUIN BOLIBAR
P. P.