

315560

24 AGO. 1965

P-29.802

PHN. 923



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 19 de Julio de 1965, con el n.ºm. 315.560

en

ESPAÑA

por VEINTE años

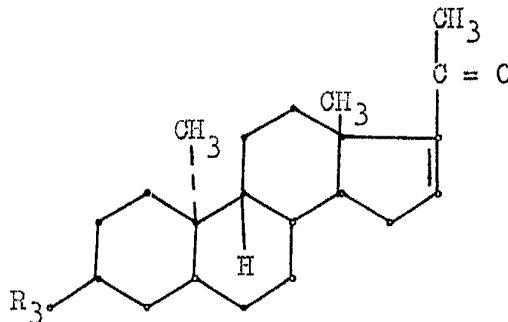
a nombre de N.V. PHILIPS'GLOEILAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda, por:

"UN METODO PARA PRODUCIR NUEVOS 9 BETA, 10 ALFA-ESTEROIDES"

=====

El invento se refiere a nuevos 9 beta, 10 alfa-esteroides de la fórmula general.

5



10



en cuya formula R₃ es un grupo 3-ceto-4-dehidro, 3-ceto-4,6-bis-dehidro, 3-ceto-1,-bisdehidro, 3-ceto 1,4,6-tris-dehidro, 3-alcoxi-3,5-bisdehidro o 3-aciloxi-3,5-bisdehidro.

5 Se deberá hacer notar que la configuración este-
 reoquímica del esqueleto esteroide de los compuestos de
 acuerdo con el invento, en los átomos de carbono 8,9,10,
 13 y 14, es la misma que la de la dihidroisolumisterona en
 los átomos de carbono correspondientes. Castells y otros
 (Proc. of the Chem. Soc. 1958, pag. 7) probaron que la dihi-
 10 droisolumisterona tiene la configuración de 8 beta, 9 beta,
 10 alfa, 13 beta, 14 alfa. Los esteroides normales tienen
 la configuración: 8 beta, 9 alfa, 10 beta, 13 beta, 14 alfa.

Los esteroides de acuerdo con el invento son de-
 signados por el prefijo "9 beta, 10 alfa" para indicar en
 15 que átomos de carbono (los 9 y 10) se desvia la configura-
 ción de la de los esteroides normales y en que sentido (9-
 beta, 10 alfa, en lugar de 9 alfa, 10 beta).

Los compuestos de acuerdo con el invento tienen
 una pronunciada actividad hormonal.

20 En general, estos compuestos tienen un efecto
 inhibitor de la gonadotropina. Particularmente, la 9 beta,
 10 alfa-pregna-4,6, 16-trieno-3,20-diona es un agente anti-
 gonadotropico e inhibe la acción del FSH. Este compuesto
 es además débilmente progestacional, sustancialmente no
 25 estrogénico. El compuesto 9 beta, 10 alfa-pregna-4,16-die-
 no-3,20-diona es inhibidor de la gonadotropina, y antiestro-
 genico y débilmente progestacional. Los compuestos 9 beta,
 10 alfa-pregna-1,4,6, 16-tetraeno-3,20-diona es también inhi-
 30 bidor de la gonadotropina y además débilmente antiestroge-
 nico.

315560



Compuestos importantes de acuerdo con el invento son por ejemplo: 9 beta, 10 alfa-pregna-4,16-dieno-3,20-diona.

9 beta, 10 alfa-pregna-4,6,16-trieno-3,20-diona,

5 9 beta, 10 alfa-pregna-1,4,6,16-tetraeno-3,20-diona,
3-acetoxi-9beta, 10 alfa-pregna-3,5,16-trieno-20-ona.

Los compuestos de acuerdo con el invento se pueden producir por métodos apropiados para la producción de compuestos correspondientes.

10 En general, para la introducción de un doble enlace entre los átomos de carbono 16 y 17 y para la introducción entre los átomos de carbono 1,2 y 6,7 se pueden emplear métodos que se utilizan o se pueden utilizar para la introducción de dobles enlaces en los mismos lugares en esteroides normales o en otros 9 beta, 10 alfa-esteroides.

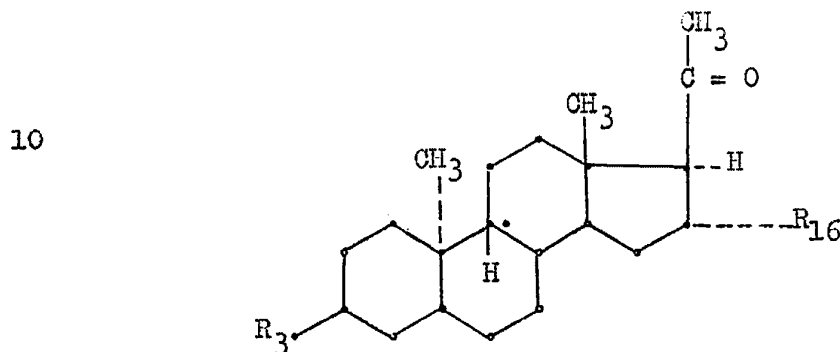
15 Un grupo 3-aciloxi-3,5-bisdehidro puede ser introducido haciendo reaccionar un 3-ceto-4-dehidro-9beta, 10 alfa-esteroide, con un acilato de isopropenilo. Esta
20 reacción es particularmente apropiada para producir un 3-acetoxi-3,5-bisdehidro compuesto por reacción con acetato de isopropenilo. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de ácido sulfúrico como catalizador.

25 Un grupo 3-alcoxi-3,5-bisdehidro puede ser introducido haciendo reaccionar un 3-ceto-4-dehidro-9beta, 10 alfa-esteroide con un ester de alcoholilo de ácido ortofórmico en presencia de ácido para-tolueno-sulfónico como catalizador. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente indiferente, por ejemplo
30 benceno, o tolueno. De esta manera, se pueden producir



3-etoxiéteres con rendimientos satisfactorios (por ejemplo por la reacción con ester de etilo de ácido ortoformico).

Un método interesante de introducir un doble enlace 16-dehidro para producir los compuestos de acuerdo con el invento consiste en disociar el grupo R_{16} y el átomo de hidrógeno del átomo de carbono 17 desde compuestos de la siguiente fórmula:



15 En esta fórmula, R_3 tiene el mismo significado indicado en la definición de los compuestos de acuerdo con el invento, mientras que R_{16} es un grupo hidroxilo libre, eterificado o esterificado.

En los compuestos de acuerdo con dicha fórmula está contenido el grupo R_{16} preferiblemente en la posición alfa, principalmente a causa de que estos compuestos pueden ser producidos bastante fácilmente, especialmente por hidroxilación microbiológica, según sea el caso, seguido por esterificación o eterificación. Para la hidroxilación micro-
25 biológica se puede hacer uso de uno de los microorganismos, esporas o sistemas de enzimas de éstos, que estas indicados en la memoria de la patente belga 638.760 o 638.635.

La eterificación del grupo 16-hidroxilo se puede llevar a cabo de una manera convencional, por ejemplo por reacción del 16-hidroxilo-compuesto con un alcohol alifático de l
30



a 6 átomos de carbono en un medio ácido o con sulfato de dialcohol. Otros métodos han sido descritos en la solicitud en tramitación N° 315.538 de la firma solicitante, dirigida a determinados 16-hidroxi-9 beta, 10 alfa-esteroides eterificados particulares.

Para la esterificación de 16 alfa-hidroxi-compuestos se puede hacer uso de los métodos convencionales de esterificación. Se puede hacer mención de los cloruros de ácido en presencia de una base orgánica tal como piridina o colidina.

El grupo 16-hidroxi libre, eterificado o esterificado, juntamente con el átomo de hidrógeno 17 alfa, puede ser disociado por tratamiento con una base. Se puede hacer uso de hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo de hidróxido de sodio o hidróxido de calcio o de bases orgánicas tales como aminas terciarias, por ejemplo piridina o colidina. Esta reacción da resultados particularmente satisfactorios con 16 alfa-hidroxi-9 beta, 10 alfa-esteroides o con determinados ésteres de éstos, por ejemplo el éster de ácido para-toluenosulfónico o el éster de ácido metanosulfónico.

La separación del grupo hidroxilo libre desde los compuestos 16 alfa-hidroxi se lleva a cabo muy satisfactoriamente, cuando una solución de los compuestos, por ejemplo en un alcohol alifático inferior tal como metanol, etanol, propanol o propanol-2, es tratada con una solución diluida de un hidróxido alcalino, particularmente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. El hidróxido es añadido preferiblemente en la forma de dicha solución a la solución del 16-hidroxi-compuesto de manera que tiene lugar la deshidratación en un medio homogéneo. Si el 16-hidroxi-compuesto está disuelto en un alcohol alifático inferior, el hidróxido puede ser



añadido satisfactoriamente a esta solución en la forma de una solución acuosa diluida. La reacción se efectúa preferiblemente a una temperatura entre aproximadamente 10^oC y aproximadamente 60^oC.

5 El grupo hidroxilo libre del 16-hidroxi compuesto puede ser además dissociado por un tratamiento con un agente extractor de agua. Se puede hacer uso por ejemplo de ácido para-toluenosulfónico, de ácido sulfúrico, o de bisulfato de potasio. Estos agentes son añadidos preferiblemente en dosis comparativamente pequeñas en una proporción de aproximadamente 10 parte en volumen de agente extractor de agua por 25 a 250 partes en peso de 16-hidroxi compuestos.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura por encima de la temperatura ambiente, por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente, si ésta queda entre 15 50^oC y 100^oC.

Se obtienen muy buenos resultados tratando un 16-hidroxi-éster, preferiblemente en la forma del éster de ácido para-tolueno-sulfónico o del éster de ácido metano-sulfónico, con una base. Estos ésteres pueden ser producidos haciendo reaccionar una solución del 16-hidroxi-compuesto con el correspondiente cloruro de ácido sulfónico en presencia de un agente de fijación de ácido clorhídrico. A este fin se puede hacer uso en general de bases, por ejemplo de hidróxido de sodio o de bases orgánicas tales como piridina o colidina, o dietil- o dimetil-anilina. 20 25

La producción del éster de ácido metano-sulfónico, seguida por la separación de éste, se lleva a cabo preferiblemente haciendo reaccionar el 16-hidroxi compuesto con dimetilformamida en presencia de una base y de dióxido de azufre. 30



Es generalmente indiferente qué operación se escoge la última para la producción de los compuestos de acuerdo con el invento; éste no es básicamente importante. La separación de un grupo 16-hidroxi se puede escoger por ejemplo como la última reacción, pero en un caso diferente la introducción de un doble enlace 1-dehidro o de un grupo 3-oxi-3,5-bisdehidro o 3-aciloxi-3,5-bisdehidro puede ser la última.

Los dobles enlaces 1,2-dehidro y 6,7-dehidro pueden ser introducidos por métodos en sí conocidos. Para la introducción de un doble enlace 1,2 se puede hacer uso de la deshidratación de un 3-ceto-4-dehidro-9 beta, 10 alfa-esteroide o del correspondiente 4,6-bis-dehidro-compuesto con dióxido de selenio o con 2,3-dicloro-5,6-dician benzoquinona, si se desea en presencia de ácido clorhídrico. Se puede introducir un enlace 6,7-dehidro haciendo reaccionar un 3-ceto-4-dehidroesteroide o el correspondiente 3-ceto-1,4-bis-dehidro-9 beta, 10 alfa-esteroide, con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona en un medio ácido o con cloranilo.

Se deberá hacer notar que en la producción de los compuestos de partida para la producción de los compuestos de acuerdo con el invento se puede introducir el grupo 16-hidroxi, a voluntad en 3-ceto-4-dehidro, 3-ceto-1,4-bisdehidro-, 3-ceto-4,6-bisdehidro o 3-ceto-1,4,6-trisdehidro-9 beta, 10 alfa-esteroides o inversamente el enlace 1,2-dehidro- y/o 6,7-dehidro en 9 beta, 10 alfa-esteroides, en los que ya está contenido un grupo 16-hidroxi, y cuyo grupo puede estar protegido.

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser elaborados de una manera convencional en preparaciones



farmaceuticas. Se producen líquidos para inyección disolviendo un compuesto de acuerdo con el invento en cloruro de metileno. Esta solución es disuelta en aceite de araquida, después de lo cual el cloruro de metileno es evaporado. Se pueden preparar supositorios mezclando intimamente un compuesto activo con el éster de un alcohol alifático superior y de un ácido carboxílico alifático superior, por ejemplo las carbonax, manteca de cacao o una mezcla de gelatina y glicerina. Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser además elaborados en tabletas con los filtros convencionales, tales como almidón, aglutinantes o lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, carboximetilcelulosa y similares.

Ejemplos:

1. Producción de 9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-dieno-3, 20-diona a partir de 16 alfa-hidroxi-9 beta, 10 alfa-pregna-4-eno-3,20-diona

5 g. de 16 alfa-hidroxi-9 beta, 10 alfa-pregna-4-eno-3,20-diona fueron disueltos en 500 ml. de benceno. Después de la adición de 100 mg. de ácido p-toluen-sulfónico, la solución fué puesta en reflujo durante una hora. Seguidamente el disolvente fué separado por destilación a vacío y el residuo fué disuelto en cloruro de metileno. Después de lavar con bicarbonato de sodio y agua, y después de secar, la mezcla fué evaporada hasta sequedad y el residuo (4,9 g.) fué cromatografiado sobre gel de sílice. El rendimiento final fué de 3,8 g. de una fracción pura que fundió, después de cristalización a partir de metanol, a 165-167°C. El espectro infrarrojo mostró entre otras las siguientes bandas:



1663, 1616, 1579, 1368, 1233, 947, 862 y 824 cm^{-1} .

$$\mathcal{E}(\lambda_{\text{max}} 240) = 25,300.$$

2.- Producción de 9 beta, 10 alfa-pregna-4,6,16-trieno-3,20-diona a partir de 16 alfa-hidroxi-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-dieno-3,20-diona.

5

10 g. de 16 alfa-hidroxi-9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-dieno-3,20-diona fueron disueltos en 20 ml. de alcohol. A esta solución se añadieron 50 ml. de una solución 2 N de hidróxido de sodio en agua. Después de reacción durante 2 horas a la temperatura ambiente, la solución fué neutralizada añadiendo ácido sulfónico 1/2 N en agua. Seguidamente, se añadieron 50 ml. de agua y se llevó a cabo la extracción con cloruro de metileno. El extracto fué lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio y evaporado a vacío. El residuo fué cromatografiado sobre gel de sílice. Rendimiento:

15

20 1655, 1621, 1580, 1364, 1226, 972 y 899 cm^{-1} .

$$\mathcal{E}(\lambda_{\text{max}} = 238) = 11,700.$$

$$\mathcal{E}(\lambda_{\text{max}} = 285) = 25,800.$$

$$[\alpha]_{\text{D}} = -417 \text{ (dioxano)}.$$

3.- Producción de 9 beta, 10 alfa-pregna-1,4,6,16-tetra-eno-3,20-diona a partir de 9 beta, 10 alfa-pregna-4,6,16-trieno-3,20-diona.

25

5 g. de 9 beta, 10 alfa-pregna-4,6,16-trieno-3,20-diona y 5 g. de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona fueron disueltos en 159 ml. de dioxano, a cuya solución se añadieron 4 ml. de una solución de HCl en dioxano (1 mg./ml). Des

30



pués de un período de reacción de 5 horas a la temperatura ambiente, se añadieron 4 g. de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción fué agitada durante 5 minutos y subsiguientemente fué puesta en reflujo durante 3 horas. Seguidamente, las sustancias sólidas fueron separadas por filtración. La mezcla de reacción fué vertida en una solución acuosa de cloruro de sodio, y desde ésta se extrajo el material orgánico con dietil-eter. El residuo fué disuelto en cloruro de metileno y fué lavado con agua y con solución
5
10
15

III de hidróxido de sodio. Después de secar, el disolvente fué retirado y el residuo fué cromatografiado sobre gel de sílice. Después de cristalización a partir de acetona/hexano, se obtuvieron 2,4 g. de sustancia pura; ésta tenía un punto de fusión de 161-162°C. El espectro infrarrojo mostró entre otras las siguientes bandas:

1669, 1652, 1609, 1591, 1582, 1229, 885, 876, 762 cm^{-1} .

4.- Producción de 3-acetoxi-9 beta, 10 alfa-pregna-3,5,16-trieno-20 ona a partir de 9 beta, 10 alfa-pregna-4,6-dieno-3,20-diona.

20 La 9 beta, 10 alfa-pregna-4,16-dieno-3,20-diona, producida tal como se describe en el ejemplo 1, fué disuelta en benceno exento de tiofeno, a cuya solución se añadieron 10 partes en peso de ácido para-toluensulfónico (calculadas sobre la cantidad de 9 beta, 10 alfa-esteroide) y seguidamente se añadió una cantidad ligeramente en exceso sobre la cantidad equimolar de acetato de isopropenilo, después de lo cual el disolvente fué separado cuidadosamente por destilación, mientras se hacía pasar por encima nitrógeno. El residuo fué vertido sobre hielo, y fué diluido con
25
30

dietileter, después de lo cual las capas orgánicas totales



24 AP

fueron lavadas con agua y con soluciones de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fué secada sobre sulfato de sodio, y al filtrado se añadió 1% en volumen de piridina. Después de separar por destilación el disolvente, el residuo resinoso fué disuelto en metanol seco, a lo que se añadió 1% en peso de piridina y a partir de este medio aquel fué recristalizado. La 3-acetoxi-9 beta, 10 alfa-pregna 3,5,16-trieno-20-ona resultante tenía un punto de fusión de 125-128°C

5
10 $\epsilon(\lambda_{\max} 237) = 23,900.$
 $[\alpha]_D = + 122$ (Dioxano).

5.- Líquidos para inyección de 9 beta, 10 alfa-pregna-4,16-dieno-3,20-diona, fueron preparados como sigue:

5 g. del ingrediente activo fueron disueltos en 90 ml. de una solución de 2% de alcohol bencílico anhidro y 46% de benzoato de bencilo anhidro en aceite de ricino a una temperatura de 60°C.

La solución fué enfriada a la temperatura ambiente y fué completada hasta 100 ml. con la antedicha solución de aceite de ricino. La mezcla fué homogeneizada por agitación y fué filtrada. Ampollas y frascos fueron llenados con la solución filtrada y, seguidamente, se decantaron y esterilizaron por calentamiento durante una hora a 120°C.

25 N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los si-

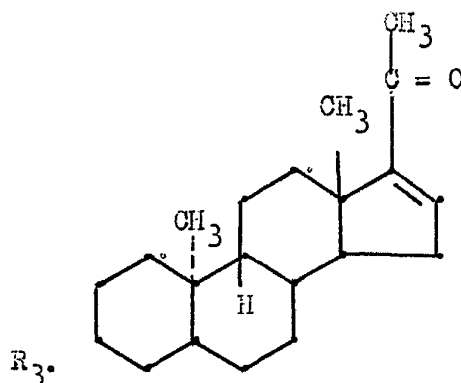


güentes:

1.- Un método para producir nuevos 9beta, 10alfa-esteroides, caracterizado porque compuestos de fórmula general

5

10



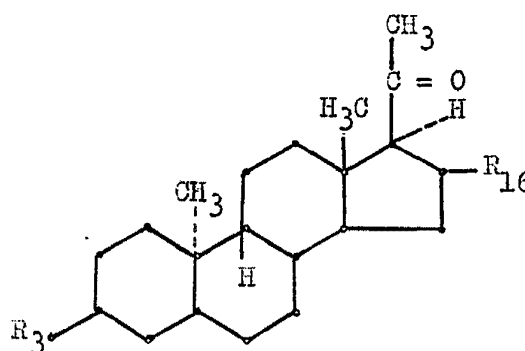
15

en cuya fórmula R_3 es un grupo 3-ceto-4-dehidro, un grupo 3-ceto-4,6-bisdehidro, un grupo 3-ceto-1,4-bisdehidro, o un grupo 3-ceto-1,4,6-trisdehidro, son producidos por métodos en sí conocidos para la producción de compuestos análogos.

2.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula general

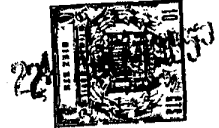
20

25



en cuya fórmula R_3 tiene el significado dado en la reivindicación 1 y R_{16} es un grupo hidroxilo libre, eterificado o esterificado, es tratado con una base para separar el

30



grupo R_{16} y el átomo de hidrógeno 17-alfa.

3.- Un método según la reivindicación 2, caracterizado porque el grupo R_{16} está en posición alfa.

4.- Un método según las reivindicaciones 2 o 3, caracterizado porque R_{16} es un grupo hidroxilo libre y la separación del agua es llevada a cabo con una solución diluida de un hidróxido alcalino.

5.- Un método según la reivindicación 4, caracterizado porque la separación del agua es llevada a cabo en un medio de un alcohol alifático inferior, por ejemplo etanol o una solución acuosa diluida de un hidróxido alcalino, preferiblemente hidróxido de sodio.

6.- Un método según las reivindicaciones 2 o 3, caracterizado porque R_{16} es un grupo hidroxilo y el compuesto es tratado con un agente de extracción de agua.

7.- Un método según la reivindicación 6, caracterizado porque el material de partida es tratado con ácido para-toluenosulfónico, ácido sulfúrico o bisulfato de potasio.

8.- Un método según las reivindicaciones 2 o 3 caracterizado porque R_{16} es un grupo hidroxilo libre y el compuesto de partida es tratado con cloruro de mesilo (sulfocloruro de metano) en dimetil-formamida en presencia de una base orgánica y dióxido de azufre.

9.- Un método según las reivindicaciones 2 o 3, caracterizado porque R_{16} es un grupo para-toluenosulfonato.

10.- Un método para preparar composiciones farmacéuticas caracterizado porque un compuesto producido por uno cualquiera de los métodos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, es mezclado con vehículos sólidos

24 AGO 1965

dos o líquidos, si se desea, en unión con lubricantes, diluyentes o agentes que mejoran la solución.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

5 La presente Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A. 24 AGO 1965

Alberto de Elizaburu
Por Rotor

RM

315560