

325588

P.- 31.834
S 4602 - f. 9655
227/6/Km.



325588

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 15 de Abril de 1966, con el nº 325.588

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de SPOFA spojené podniky pro zdravotnickou výrobu,
entidad checoeslováca, establecida en Husinecká lla, Praga-
Zižkov, Checoeslovaquia.

por:

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS
COMPUESTOS HALOGENADOS DE LA SERIE DE LOS
PREGNANOS ".

El presente invento concierne a un procedi-
miento para la preparación de nuevos compuestos halogena-
dos de la serie de los pregnanos que tienen como fórmula
general la fórmula I



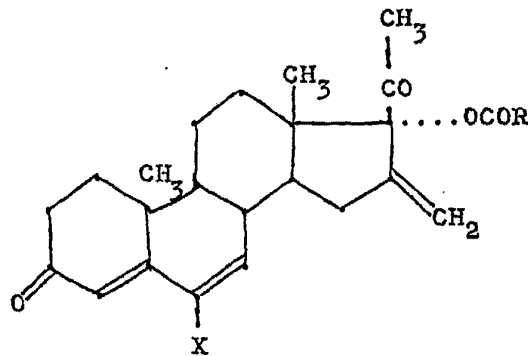
POOR
QUALITY

325588

25



5



I

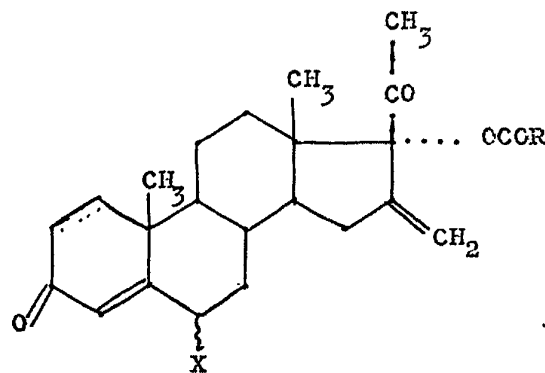
En ésta fórmula, X representa un átomo de halógeno, especialmente fluor, cloro o bromo; R representa en ésta un alcoholo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono mientras que puede existir también otro doble enlace en la posición 1,2. Se conocen ya los procedimientos por los cuales se pueden obtener los derivados que poseen un grupo 3-ceto-6-halógeno-Delta^{4,6}-dieno -eventualmente los derivados análogos que poseen también otro doble enlace en la posición 1,2 -a saber por deshidrogenación directa de un grupo 3-ceto-6-halógeno-Delta⁴-pregneno, o por epoxidación de un doble enlace en la posición 6,7 de un derivado 3-ceto-Delta^{4,6}-pregnadieno y por la escisión subsiguiente con deshidratación de un derivado 6,7-epoxi obtenido (efectuada con ayuda de un ácido halohídrico), o por la fijación en cis del cloro sobre un doble enlace en la posición 6,7 de un derivado 3-ceto-Delta^{4,6}-pregnadieno y por la deshidrocloración subsiguiente. El rendimiento que se obtiene utilizando tales procedimientos es muy bajo, Igualmente, ningún procedimiento entre los citados es aplicable a la preparación de los derivados 16-metileno ni eventualmente de los derivados 17 alfa-aciloxi 16-metileno.

Se acaba de descubrir que es posible preparar los nuevos compuestos halogenados de la serie de los preg-



naos que tienen la fórmula general I por un procedimiento que constituye el objeto del presente invento, y ello de una manera absolutamente segura y con un rendimiento muy satisfactorio. El principio de este procedimiento
 5 consiste en que se somete a la eterificación y a la enolización simultáneas a un derivado 6-halogenado de la 16-metileno-17 alfa-aciloxiprogesterona que tiene como fórmula general la fórmula II

10

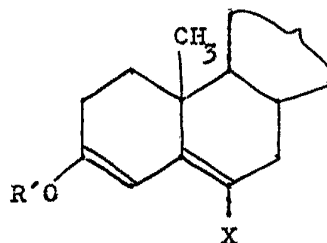


II

15

X y R tienen aquí la misma significación que en la fórmula I, el sustituyente X en la posición 6 puede ser de configuración alfa o de configuración beta. Se continúa des
 20 hidrogenando en la posición 6,7 el 3-alcoxi 6-halógeno-Delta^{3,5}-dieno correspondiente al que se acaba de obtener y que tiene como fórmula general la fórmula parcial III

25



III

R' representa en ésta fórmula III un alcohol que posee de
 30 1 a 6 átomos de carbono, X tiene aquí la misma significación

325588

25



que en la fórmula I. Es en el curso de la fase de deshidrogenación en la posición 6,7 del derivado que tiene la fórmula III, cuando se puede introducir eventualmente de forma simultánea un doble enlace en la posición 1,2.

5 Son los ésteres de orto ácidos orgánicos, especialmente del ácido ortofórmico, orto-carbónico, con los alcoholes que poseen de 1 a 6 átomos de carbono, los más apropiados para la eterificación y la enolización si multáneas; se trabaja en presencia de catalizadores ácidos - especialmente ácido sulfúrico concentrado, ácido p-
10 tolueno-sulfónico, ácido sulfosalicílico, ácido canfosulfónico- y en un medio de disolventes anhidros- especialmente dioxano o tetrahidrofurano- eventualmente alcoholes que poseen 1 a 6 átomos de carbono que son idénticos al
15 radical de alcohol en el éster del orto-ácido utilizado. La temperatura no desempeña ningún papel decisivo en el curso de esta reacción; se puede trabajar a una temperatura de 0°C hasta la temperatura del punto de ebullición de la mezcla de reacción según la modificación escogida del
20 procedimiento fundamental -no obstante, esta temperatura no pasa habitualmente de 100°C. La duración de la reacción corresponde a la temperatura escogida y a las otras condi ciones de la reacción. Habitualmente la duración de la reacción varía entre 1 y 24 horas. La condición principal
25 de la reacción es la ausencia total de agua, incluso en forma de humedad en el aire. Los vestigios más desprecia bles de agua complican y desarreglan la marcha y los resul tados de la eterificación y enolización simultáneas.

30 Se puede efectuar la deshidrogenación de los derivados β -alcoxi-, que tienen como fórmula general la fórmula parcial III, por acción de quinonas sustituidas o no

325588

25 MAY 1960



sustituidas- especialmente por acción de p-benzoquinona, de o-benzoquinona, de p-toluquinona, de 1,4-naftoquinona, de 2,3,5-triclorobenzoquinona-1,4-cloranilo, de 2,3-dicloro-5,6-cianógeno benzoquinona; se trabaja en un medio de disolventes orgánicos, especialmente hidrocarburos aromáticos, por ejemplo benceno y sus homólogos, alcoholes que poseén de 1 a 6 átomos de carbono, ésteres de estos alcoholes formados con ácidos alifáticos que poseén de 1 a 4 átomos de carbono; cetonas, por ejemplo acetona, éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, eventualmente en presencia de un catalizador ácido, especialmente p-nitrofenol. La reacción de esta fase discurre a temperaturas desde 0°C hasta la temperatura del punto de ebullición de la mezcla de reacción. La duración de la reacción es variable en gran medida, dado que depende de las condiciones de reacción escogidas.

Si se trata de introducir en el producto final además un enlace doble en la posición 1,2, se efectúa esta operación por acción de los agentes de deshidrogenación, especialmente 2,3-dicloro-5,6-cianógenobenzoquinona o anhídrido selenioso. Se procede ventajosamente efectuando esta introducción del doble enlace en la posición 1,2 simultáneamente con la deshidrogenación en la posición 6,7 en una sola fase y por acción de los agentes correspondientes, especialmente cloranilo, 2,3-dicloro-5,6-cianógenobenzoquinona, aplicados en exceso molar; es necesario también escoger las condiciones de reacción más enérgicas, especialmente la ebullición prolongada de la mezcla de reacción y la adición de un catalizador ácido tal como el ácido clorhídrico anhidro en el medio de uno de los disolventes más

325588

25



arriba citados.

Los compuestos que tienen la fórmula general I ejercen una actividad progestativa muy pronunciada.

El procedimiento conforme al invento está descrito en los ejemplos siguientes, no limitativos.

EJEMPLO 1:

Se añade 1 ml de la solución de ácido sulfúrico con una concentración de 5% en alcohol metílico, a la solución de 3 g de 6-beta-cloro-16-metileno-17 alfa-acetoxiprogesterona en 45 ml de alcohol metílico absoluto y en 3 ml de orto-formiato de etilo. Después se hierve la mezcla de reacción durante 4 horas. Seguidamente se añaden 0,5 ml de piridina, se enfría la mezcla de reacción para facilitar la cristalización. Se elimina 3-metoxi-6-cloro-16-metileno-17 alfa-acetoxipregna-Delta^{3,5}-dieno-20-ona cristalina. Se filtra con succión y se seca. Punto de fusión: 168-172°C, $\alpha_D^{20} = -245$, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 251 \text{ m}\mu$ / logaritmo $\xi = 4,37$; el espectro infrarrojo/cm⁻¹: 1.735, 1.261, 1.240 (AcG); 1.711 (C-20-cetona); 1.644, 1620, 845 (Delta^{3,5}); 895 (16-metileno).

Esta sustancia no está descrita todavía en la bibliografía.

EJEMPLO 2:

Se procede de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se utiliza orto-carbonato de metilo y catálisis con 0,1 g de ácido p-tolueno-sulfónico; se obtiene el mismo producto que en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3:

Se mezcla la solución de 3,0 g de 6 beta-cloro-16-metileno-17 alfa-acetoxiprogesterona en 35 ml de dio



xano con 6,0 g de orto-formiato de etilo y 150 mg de ácido p-toluenosulfónico. Se deja reposar la mezcla de reacción durante la noche. Después se añaden 0,3 ml de piridina; se separa el precipitado por filtración y se hace precipitar lentamente el filtrado por adición de 50 ml de agua helada enfriando exteriormente y agitando; se filtra con succión el precipitado, se lava en agua y se desecha. Por recristalización en la mezcla de alcohol metílico-benceno se obtiene 3-etoxi-6-cloro-16-metileno-17 alfa-acetoxi pregna-3,5-dieno-20-ona pura. Punto de fusión: 176-177°C, $[\alpha]_D^{20} = -2382$, $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 251 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,36$; el espectro infrarrojo $/\text{cm}^{-1}$: 1.755, 1.261, 1.240 (AcO); 1.711 (C-20-cetona); 1.644, 1.820, 845 (Delta^{3,5}); 895 (16-metileno).

Esta sustancia no está descrita todavía en la bibliografía.

Procediendo de manera análoga, se obtiene a partir de la 6-beta-cloro-16-metileno-17 alfa-caproiloxi progesterona, la 3-etoxi-6-cloro-16-metileno-17 alfa-caproiloxi pregna-3,5-dieno-20-ona, $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 251 \text{ m}\mu$ /logaritmo $\epsilon = 4,36$.

EJEMPLO 4:

Se mezcla la solución de 3,0 g de la 6-alfa-cloro-16-metileno-17 alfa-acetoxi progesterona en 35 ml de tetrahidrofurano y 6,0 g de orto-formiato de etilo con 0,150 g de ácido sulfosalicílico. Se deja reposar la mezcla de reacción durante la noche. Se continúa tratando la mezcla de reacción según el Ejemplo 3; se obtiene 3-etoxi-6-cloro-16-metileno-17 alfa-acetoxipregna-3,5-dieno-20-ona. Punto de fusión 175-177°C. El producto obtenido es idéntico al

325588

25



obtenido en el Ejemplo 3.

EJEMPLC 5:

Se añade la solución de 270 mg de 2,3-dicloro-5,6-cianógeno-benzoquinona en 5 ml de dioxano y 0,05 ml de agua a la solución de 500 mg de la 3-etoxi-6-cloro-16 metileno-17 alfa-acetoxiprogesterona en 10 ml de dioxano. Se deja reposar la mezcla de reacción durante 24 horas a la temperatura normal; después se evapora la mezcla de reacción en vacío hasta sequedad; se disuelve el residuo de evaporación en benceno y se cromatografía la solución sobre la columna de Al_2O_3 (actividad II según Brockman) bajo control simultáneo sobre la capa delgada. Después de haber separado una pequeña cantidad de las impurezas menos polares en las primeras fracciones obtenidas (42 mg), se aíslan las fracciones principales por evaporación. Se obtienen 251 mg de 6-cloro-16-metileno-17 alfa-acetoxipregna-4,6-dieno-3,20-diona. Punto de fusión constante: 199-200°C después de recristalización en alcohol metílico; $[\alpha]_D^{20} = 137^{\circ}$ ($CHCl_3$, $c = 1,0$) $\lambda_{max} = 285 m\mu$, $1/\logaritmo \epsilon = 4,32/$; el espectro infrarrojo $/cm^{-1}/$: 1.735, 1.260, 1.242 (acetoxilo; desplazamiento batócrono de los máximos de aproximadamente 7 con relación al análogo 16-no sustituido); 1.660, 1.605, 1.590, 882 (6-cloro-3-ceto-4,6-dieno, idéntico al cromóforo del análogo 16-no sustituido), 1.711 (C-20-cetona), 895 (16-metileno). Análisis para $C_{24}H_{29}O_4Cl$ /416,95/ calculado: C: 69,13%, H 7,01%, Cl 8,50%; encontrado: C 69,00%, H 6,83%, Cl 8,50%.

Esta sustancia no está todavía descrita en la bibliografía.

Es posible transformar de una manera análoga



la 3-etoxi-6-bromo-16-metileno-17 alfa-acetoxi pregna-3,5-dieno-20-ona en la 6-bromo-16-metileno-17 alfa-acetoxi pregna-4,6-dieno-3,20-diona, y la 3-etoxi-6-fluor-16-metileno-17 alfa-acetoxi pregna-3,5-dieno-20-ona en la 6-fluor-16-metileno-17 alfa-acetoxi pregna-4,6-dieno-3,20-diona correspondiente.

EJEMPLO 6:

Se mezclan 2 g de 3-metoxi-6-cloro-16-metileno-17 alfa-acetoxi pregna-3,5-dieno-20-ona y 2 g de cloranilo. Se hierve esta mezcla en 35 ml de butanol torciario durante 2 horas bajo refrigerante a reflujo. Se filtra la mezcla de reacción después del enfriamiento, se evapora el filtrado hasta sequedad y se extrae el residuo con benceno. Se cromatografía la solución bencénica tal como se describe en el Ejemplo precedente. Se obtiene a título de producto principal 6-cloro-16-metileno-17 alfa-acetoxi pregna-4,6-dieno-3,20-diona, que es idéntica al producto obtenido según el Ejemplo 5.

Se puede utilizar el derivado 3-etoxi-, bajo las mismas condiciones y se obtiene el mismo producto.

EJEMPLO 7:

Se obtiene el mismo producto final procediendo de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 6, sirviéndose no obstante de un medio de acetato de etilo o de tolueno o de dioxano. El rendimiento es el mismo.

EJEMPLO 8:

Se procede según el Ejemplo 6 y además se utilizan 0,5 g de p-nitro-fenol a título de catalizador. El rendimiento permanece el mismo, no obstante la duración de la reacción queda reducida a la mitad.

325588



EJEMPLO 9: Se procede según los Ejemplos 6 a 8, pero se reemplaza el cloranilo por la p-benzoquinona, por la o-benzoquinona por la 1,4 naftoquinona, o por la p-tolúquina, o por la 2,3,5-tricloro-p-quinona. Se obtiene el mismo producto que en los Ejemplos 5 a 8 en un tiempo correspondiente (control de la cromatografía sobre la capa delgada).

EJEMPLO 10:

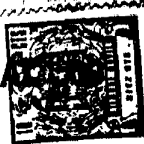
Se mezclan 1 g de 3-etoxi-6-cloro-16-metileno-17 alfa-caproiloxi pregna-3,5-dieno-20-ona, 1 g de cloranilo y 0,5 g de p-nitrofenol. Se hierve la mezcla de reacción durante 2 horas en acetato de etilo. Se trata la mezcla según el ejemplo 6 y se obtiene 6-cloro-16-metileno-17 alfa-caproiloxi pregna-4,6-dieno-3,20-diona. Punto de fusión 110-114°C, $n_D^{20} = 1,282$ (CHCl_3 , $c = 1,1$); $\lambda_{\text{max}} = 285 \text{ m}\mu$, $\log_{10} \epsilon = 4,30$; el espectro infrarrojo/ cm^{-1} : 1.735, 1.261, 1.242 (grupo caproiloxi -); 1.711 (C-20-cetona); 1.605, 1.590, 882 (6-cloro-3-ceto-4,6-dieno); 395 (16-metileno). Los datos de análisis corresponden a los datos calculados. La sustancia no está descrita todavía en la bibliografía.

EJEMPLO 11

Se hierve bajo refrigerante a reflujo la solución de 500 mg de 6-cloro-16-metileno-17 alfa-acetoxi pregna-4,6-dieno-3,20-diona y de 400 mg de 2,3-dicloro-5,6-cianógeno-benzoquinona en 20 ml de dioxano durante 30 horas. La mezcla de reacción es diluida con agua; se filtra el precipitado, se extrae con benceno, se lava la solución benecénica en agua y en hidrato de sodio N, después una vez más en agua; y se seca. Después de la filtración con ayuda de

325588

25 MAR



3 g de Al_2O_3 se evapora la solución bencénica en vacío, después se hace recristalizar el residuo en alcohol metílico. Se obtiene 6-cloro-16-metileno-17 alfa-acetoxi pregna-1,4,6-trieno-3,20-diona. Punto de fusión: 227-229°C,
5 $[\alpha]_D^{20} = -217^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 1,0$); $\lambda_{max} = 229, 258, 297$,
 $[\logaritmo \xi = 4,01; 4,03]$; el espectro infrarrojo/ cm^{-1} /:
1.735, 1.259, 1.240 (grupo acetoxi-); 1.711 (C-20-cetona);
1.659, 1.623, 1.603 (3-ceto-1,4,6-trieno); 880-900 (16-me-
tileno). Los datos de análisis corresponden a los datos
10 calculados. Esta sustancia no está descrita todavía en la
bibliografía.

EJEMPLO 12:

Se hierve bajo refrigerante a reflujo la solución de 500 mg de 3-etoxi-6-cloro-16-metileno-17 alfa-
15 acetoxi pregna-3,5-dieno-20-ona en 15 ml de butanol terciario con 650 mg de 2,3-dicloro-5,6-cianógeno-benzoquinona durante 60 horas. Después se separa el disolvente por destilación, se disuelve el residuo en la mezcla de benceno y de acetato de etilo; se extrae la solución con hidrato de
20 potasio 2N y con agua, después se seca con ayuda de sulfato de magnesio anhidro y se evapora hasta sequedad. Por recristalización del residuo en alcohol metílico, se obtiene el producto correspondiente al producto final según el ejemplo 11.

25 EJEMPLO 13:

Se hierve bajo refrigerante a reflujo la solución de 500 mg de 3-etoxi-6-cloro-16-metileno-17 alfa-
acetoxi pregna-3,5-dieno-20-ona, de 1,0 g de cloranilo y de 500 mg de p-nitrofenol en 15 ml de alcohol isoamílico
30 durante 60 horas. Se continua tratando la mezcla de reac

325588

25



ción de acuerdo con el Ejemplo 12.

EJEMPLO 14:

Se añade la solución de 520 mg de 2,3-dicloro-5,6-cianógeno-benzoquinona en 8 ml de benceno a la solución de 1 g de 3-metoxi-6-cloro-16-metileno-17 alfa-acetoxi pregna-3,5-dieno-20-ona en 10 ml de benceno. En el curso de algunos minutos se forma abundantemente un precipitado negro. Se introduce en la mezcla de reacción gas clorhídrico enfriando a la temperatura ambiente hasta que aparece de nuevo la coloración de origen. Se desecha el exceso de gas clorhídrico con ayuda de borboteo con nitrógeno; después de la filtración con ayuda de una capa de Al_2O_3 , se evapora el filtrado con el fin de desechar el benceno. Por recristalización del residuo de evaporación en alcohol metílico se obtiene el producto final que se corresponde exactamente con los productos finales obtenidos según los Ejemplos 11 a 13.

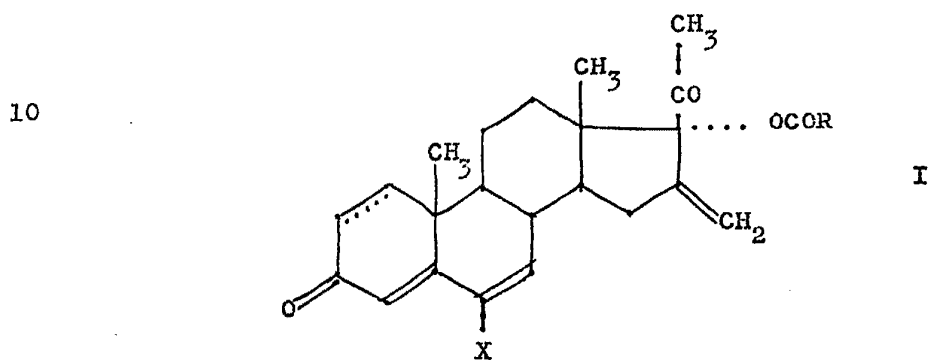
Bien entendido, el que el invento no está limitado a los ejemplos de realización anteriormente descritos y representados, partiendo de los cuales se podrán prever otras formas y otros modos de realización, sin salirse por ésto del marco del invento.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Checoslovaquia, el 16 de Abril de 1965, bajo el número PV 2511-65, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

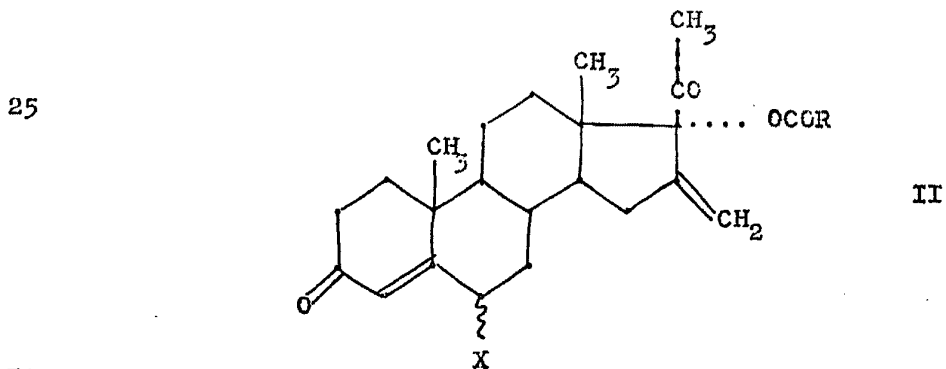


Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

- 5 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos halogenados de la serie de los pregnanos que tienen como fórmula general la fórmula I



- 15 representando X en esta fórmula general I un átomo de halógeno, especialmente fluor, cloro, bromo; R representa en ella un alcoholo que posee 1-5 átomos de carbono, mientras que otro doble enlace puede existir también en la posición 1, 2, cuyo procedimiento está caracterizado porque se some
- 20 te a eterificación y enolización simultáneas un derivado 6-halógeno- de 17-metilen-17 alfa-aciloxiprogesterona que tiene como fórmula general la fórmula II

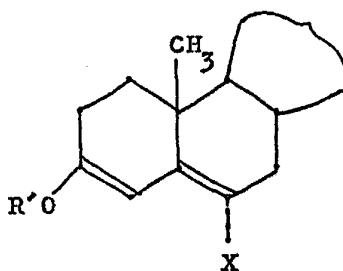


325588



teniendo X y R aquí la misma significación que en la fórmula I, el sustituyente X en la posición 6 puede ser de configuración alfa, o beta, se continua con la deshidrogenación en la posición 6,7 del 3-alcoxi-6-halógeno-Delta 3,5-dieno correspondiente que se acaba de obtener y que tiene como fórmula general la fórmula parcial III.

10



III

representando R' en esta fórmula III un alcoholo que posee 1-6 átomos de carbono; teniendo aquí X la misma significación que en la fórmula I, siendo en el curso de la fase de deshidrogenación en la posición 6,7 del derivado que tiene la fórmula III cuando se puede eventualmente introducir simultáneamente el doble enlace en la posición 1,2.

2.- El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la eterificación y la enolización simultáneas por acción de ésteres de orto-ácidos orgánicos, especialmente ácido ortofórmico, ácido ortocarbónico - con alcoholes que poseen 1-6 átomos de carbono; se procede en presencia de catalizadores ácidos - especialmente ácido sulfúrico concentrado o ácidos sulfonados orgánicos, tales como ácido p-toluen-sulfónico, ácido sulfosalicílico, ácido canfosulfónico - y en un medio de disolventes anhidros - principalmente dioxano, tetrahidrofurano - eventualmente alcoholes que poseen 1-6 átomos de carbono.



3.- El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la deshidrogenación en la posición 6,7 de los derivados 3-alcoxi que tienen como fórmula general la fórmula parcial III por la acción de quinonas sustituidas o no sustituidas - especialmente por acción de p-benzoquinona, de o-benzoquinona, de p-toluquinona, de 1,4-naftoquinona, de 2,3,5-triclorobenzoquina-1,4-cloranilo, de 2,3-dicloro-5,6-cianogenobenzoquinona; se procede en un medio de disolventes orgánicos - especialmente hidrocarburos aromáticos, por ejemplo benceno y sus homólogos, alcoholes que poseen 1-6 átomos de carbono, ésteres de estos alcoholes formados con los ácidos alifáticos que poseen 1-4 átomos de carbono, cetonas, por ejemplo acetona, éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano - eventualmente en presencia de un catalizador ácido, principalmente p-nitrofenol - y a una temperatura de 0°C. hasta la temperatura del punto de ebullición de la mezcla de reacción.

4.- El procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque se efectúa la deshidrogenación en la posición 6,7 del derivado 3-alcoxi que tiene como fórmula general la fórmula parcial III simultáneamente con la introducción del doble enlace en la posición 1,2 y por acción de agentes de deshidrogenación - principalmente por acción de una quinona sustituida - ventajosamente cloranilo, 2,3-dicloro-5,6-cianogenobenzoquinona utilizada en un exceso de al menos de un mol; el medio de reacción está formado por disolvente orgánicos - principalmente hidrocarburos aromáticos - por ejemplo benceno y sus homólogos, alcoholes que poseen 1-5 átomos de carbono -

325588 25



5 ventajosamente butanol terciario, alcohol, iso-amilico-
éteres cíclicos, especialmente tetrahidrofurano y dioxano;
se procede a la temperatura del punto de ebullición de la
mezcla de reacción al menos durante 30 horas, eventualmen
te en presencia de un catalizador ácido - principalmente
ácido clorhídrico anhidro.

5.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE
NUEVOS COMPUESTOS HALOGENADOS DE LA SERIE DE LOS PREGNA-
DOS.

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

Esta Memoria consta de dieciseis hojas es-
critas por una sola de sus caras.

Madrid, 25 MAY. 1965
P.A. Alberto de Elzaburu
Por Poder