

330912

- 5 SEP



# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un<sup>a</sup>

## PATENTE DE INVENCION

---

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: APARTADO 7386 - PANAMA, - PANAMA

ENUNCIADO: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
ESTEROIDES"

Prioridad: Patente estadounidense n. 486.226 del 9-9-65  
n. 513.548 del 13-12-65

E/G.



1 Este invento se refiere a procedimientos químicos adecuados para la preparación de esteroides útiles y a nuevos esteroides -  
2 producidos mediante aquéllos.

3 Más particularmente, el procedimiento de esta invención  
4 implica la ruptura de un grupo dihalociclopropilo fusionado a los car  
5 bonos adyacentes 6 y 7 del núcleo esteroide, es decir, un 6,7-dihalo  
6 metileno, que está conjugado con respecto a una función 3-cetona, con  
7 reactivos que realizan tal apertura del anillo para dar el correspon  
8 diente derivado que contiene un grupo dihalometilo orientado en posi  
9 ción cis en C-7, el átomo de carbono más alejado de la función cetona.  
10

11 En la práctica de este procedimiento, se trata un esteroi  
12 de que contenga un grupo dihalociclopropilo 6,7-fusionado, en un me  
13 dio líquido, a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambien  
14 te (unos 25°C) y 150°C o más, preferiblemente a la presión atmosféri  
15 ca y durante períodos de tiempos variables (usualmente 30 minutos co  
16 mo mínimo y más), con reactivos que realizan la apertura del anillo  
17 ciclopropílico fusionado, tal como polvo de cinc en ácido acético. A  
18 continuación se recupera el producto, 7-dihalometilesteroides, siguien  
19 do los métodos habituales tales como cromatografía.

20 Los reactivos que realizan la apertura del anillo son el  
21 cinc en polvo en forma comercial tal como combinaciones activadas -  
22 (lavadas con ácido) y aleaciones, por ejemplo un par metálico cinc-co  
23 bre, en disolventes inertes tales como los ácidos carboxílicos infe  
24 riores, por ejemplo acético, propiónico, butírico y similares; alcoho  
25 les, por ejemplo metanol, etanol, propanol y similares; mezclas de -  
26 glicol y agua, por ejemplo una mezcla de etilénglicol y agua y simi  
27 lares; éteres, por ejemplo dioxano, tetrahidrofurano, éter etílico y  
28 similares; e hidrocarburos, por ejemplo pentano, hexano y similares.

29 Los esteroides de partida para el anterior procedimiento  
30 se preparan generalmente tratando un cetosteroides con insaturación

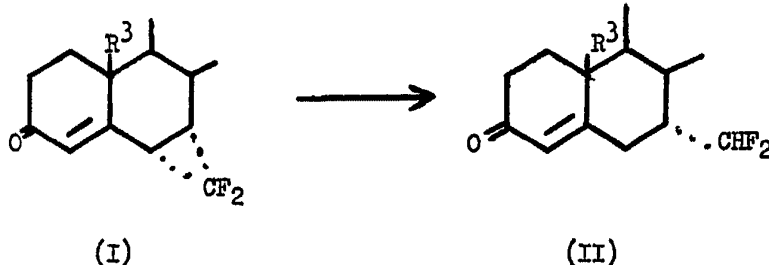
- 5 SEP



1 conjugada, ésto es, un 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -dieno, con un exceso en moles  
de una sal de metal alcalino o alcalinotérreo de un haloácido tal co-  
mo ácido tricloroacético, bromodicloroacético, clorodifluoroacético y  
similares, en un disolvente no acuoso inerte, a temperaturas superiores  
5 a la temperatura de descomposición de la sal particular empleada. Con  
ello se fusiona un grupo dihalociclopropilo a través del doble enlace  
conjugado entre C-6 y C-7, que es el más alejado del grupo cetona. Ade-  
más, estos esteroides de partida pueden contener diversos sustituyen-  
tes corrientes.

10 La transformación química resultante de la puesta en prác-  
tica del procedimiento de esta invención de acuerdo con un método pre-  
ferido se representa por la siguiente reacción, utilizando fórmulas  
parciales de esteroides:

15



20

donde R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo. Así pues, el aspecto preferente de  
este procedimiento implica la ruptura de un grupo 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -difluorme-  
tileno fusionado para dar el correspondiente 7 $\alpha$ -difluormetilderiva-  
do del mismo.

25

Si se desea, los productos de anillo abierto del presente  
invento pueden ser transformados más en otros puntos de la molécula,  
empleando métodos conocidos, para dar nuevos compuestos estereoides  
de valor terapéutico. Esta transformación se realiza principalmente  
en la posición C-17 después de haber protegido selectivamente el gru-  
po 3-cetona, por ejemplo formando el correspondiente enol-éter del  
30 mismo, mediante tratamiento con ortoformiato de etilo en presencia de



1 un catalizador ácido.

5 Así pues, después de proteger en la posición C-3, los co-  
rrespondientes  $17\alpha$ -sustituídos- $17\beta$ -hidroxiderivados se preparan  
utilizando reactivos organometálicos según un método conocido, por  
ejemplo, utilizando reactivos de Grignard tal como bromuro de metil-  
magnesio o alquinos de metal alcalino tales como acetiluros de litio  
o potasio. Por hidrogenolisis parcial o completa de los  $17\alpha$  alqui-  
nilderivados así obtenidos se obtienen los correspondientes  $17\alpha$ -al-  
quenilderivados y  $17\alpha$ -alquilderivados, respectivamente, que tam-  
10 bién pueden obtenerse por reacciones de Grignard. Los grupos  $17\alpha$ -  
halcalquinilo se preparan de forma similar por métodos conocidos.

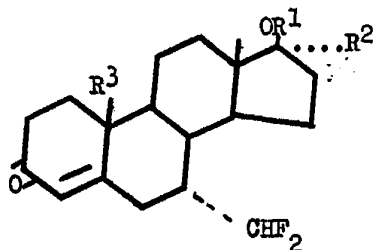
En lugar de los procedimientos anteriores, puede reducir-  
se la función 17-cetona para dar el  $17\beta$ -hidroxiderivado no sustitui-  
do en la posición  $17\alpha$ .

15 Las funciones  $17\beta$ -hidroxilo así obtenidas pueden esterifi-  
carse siguiendo los procedimientos habituales de esterificación.

Una vez realizada la transformación deseada, se regenera  
el grupo 3-cetona por hidrólisis normal. Alternativamente, puede em-  
plearse como producto de partida un  $17\beta$ -hidroxiesteroide para dar  
20 como producto final el correspondiente  $7\alpha$ -difluormetil- $17\beta$ -hidro-  
xiderivado que puede ser esterificado en la forma habitual.

Los compuestos de la fórmula que se da a continuación se  
preparan de esta forma de acuerdo con el procedimiento preferido del  
presente invento.

25



(III)

30



1 donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o acilo; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo o haloalquinilo; y R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo. Los anteriores compuestos son agentes anabólicos. Los compuestos en los que R<sup>2</sup> es alquinilo y haloalquinilo presentan además actividad progestadora.

5 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención y la forma de ponerla en práctica.

Ejemplo 1

10 Sobre una solución calentada a reflujo de 1 g. de androsta-4,6,-dien-17 $\beta$ -ol-3-ona en 10 ml de éter dimetílico de dietilenglicol se añade gota a gota con agitación, a lo largo de un período de 2 horas, una solución de 35 equivalentes de clorodifluoracetato sódico en 40 ml de éter dimetílico de dietilenglicol. La mezcla se ca  
15 lienta a reflujo hasta que el espectro ultravioleta indica la desaparición del sistema 3-ceto- $\Delta$  4,6-dieno y después de filtra. El filtrado se evapora a sequedad y el residuo se calienta a reflujo brevemente con 10 ml de metóxido sódico 1,33 N en metanol. Después de neutralizar con ácido acético, la mezcla se diluye con cloruro de metileno y se lava con agua. La solución orgánica se seca entonces sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad. El residuo se cromatografía sobre  
20 alúmina, eluyendo con cloruro de metileno para dar 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -difluormetilenandrost-17 $\beta$ -ol-4-en-3-ona, p.f. 229-232°C,  $[\alpha]_D = + 118^\circ$ .

De forma análoga, mediante el procedimiento de este ejemplo, a partir de estra-4,6,dien-17 $\beta$ -ol-3-ona se obtiene 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -difluormetilenestr-4-en-17 $\beta$ -ol-3-ona, p.f. 167- 168° C,  $[\alpha]_D = +$   
25 90°. Análogamente, a partir de estra-4,6-dien-3,17 diona y androsta-4,6-dien-3,17-diona se preparan 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -difluormetilenestr-4-en-3,17-diona, p.f. 168-169°C  $[\alpha]_D = - 101^\circ$  y 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -difluormetilenandrost-4-en-3,17-diona, respectivamente.

Ejemplo 2



1 Una solución agitada de 16 g de 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -difluormetilen-  
estr-4-en-3,17-diona en 5 ml de ácido acético se calienta a reflujo  
durante 1 hora con varias porciones de cinc en polvo. A continuación  
la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora, se fil-  
5 tra, se lava el residuo con ácido acético y se diluye con 10 ml de  
agua. Esta mezcla se extrae con cloruro de metileno y estos extrac-  
tos se lavan sucesivamente con agua, solución 2 N de bicarbonato só-  
dico y agua. Después de secar esta solución orgánica con sulfato mag-  
nésico, se evapora a sequedad y se cromatografía sobre alúmina con -  
10 hexano : cloruro de metileno seguido de cloruro de metileno : aceta-  
to de etilo, para dar 7 $\alpha$ -difluormetilestr-4-en-3,17-diona, p.f.  
180-181°C,  $[\alpha]_D = + 102^\circ\text{C}$ .

De forma similar al procedimiento de este ejemplo, se  
prepara 7 $\alpha$ -difluormetilandrostr-4-en-3,17-diona, 7 $\alpha$ -difluormetil-  
15 estr-4-en-17  $\beta$ -ol-3-ona,  $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ m}\mu$ , y 7 $\alpha$ -difluormetilan-  
drostr-4-en-17  $\beta$ -ol-3-ona, p.f. 213-218°C,  $\lambda_{\text{max}} = 242 \text{ m}\mu$ .

En lugar de emplear cinc en polvo en ácido acético en el  
procedimiento anterior, pueden obtenerse resultados semejantes usan-  
do el par cinc-cobre en etanol y n-propanol o cinc en polvo en tetra  
20 hidrofurano.

Ejemplo 3

Sobre una suspensión de 1 g de 7 $\alpha$ -difluormetilestr-4-  
en-3-,17-diona en 7,5 ml de dioxano anhidro exento de peróxido se -  
añaden 1,2 ml de ortoformiato de etilo recién destilado y 0,8 g de  
25 ácido p-toluensulfónico. La mezcla se agita a la temperatura ambien-  
te durante 15 minutos y se deja en reposo a esta temperatura durante  
30 minutos más. A continuación se añaden 0,8 ml de piridina, seguido  
de agua hasta que se forma un sólido. El sólido entonces formado se  
recoge por filtración, se lava con agua y se seca al aire dando 3-  
30 etoxi-7 $\alpha$ -difluormetilestra-3,5 (6)-dien-17-ona que se recritaliza



-5 S

1 en acetona : hexano.

Una solución de 1 g de borchidruro sódico en 3 ml de agua se añade sobre una solución enfriada con hielo de 1 g de 3-etoxi-7 $\alpha$ -difluormetilestra-3,5 (6)-dien-17-ona en 120 ml de metanol y la mezcla se deja en reposo durante 16 horas a la temperatura ambiente. El exceso de reactivo se descompone mediante la adición de ácido acético y a continuación se concentra la solución hasta pequeño volumen a vacío y se diluye con agua. El producto se extrae con acetato de etilo y estos extractos se levantan con agua, se secan y se evaporan para dar 3-etoxi-7 $\alpha$ -difluormetilestra 3,5 (6)-dien-17 $\beta$ -ol que puede purificarse por recristalización en acetona : hexano.

Una mezcla de 1 g de 3-etoxi-7 $\alpha$ -difluormetilestra-3,5 (6)-dien-17 $\beta$ -ol, 4 ml de piridina y 2 ml de anhídrido acético se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 15 horas. A continuación se vierte la mezcla sobre agua enfriada con hielo y el sólido que se forma se recoge por filtración, se lava con agua y se seca para dar 3-etoxi-7 $\alpha$ -difluormetil-17 $\beta$ -acetoxiestra-3,5 (6)-dieno que puede purificarse por recristalización en acetona : hexano.

De forma semejante se preparan otros 17 $\beta$ -acilatos empleando otros agentes acilantes en el procedimiento anterior.

Sobre una solución de 1 g de 3-etoxi-7 $\alpha$ -difluormetil-17 $\beta$ -acetoxiestra-3,5 (6)-dieno en 10 ml de acetona se añaden unas gotas de ácido clorhídrico al 36 %. La mezcla se calienta durante unos minutos a las temperaturas del baño de vapor, se diluye con agua y se filtra. El sólido así recogido se seca y se recristaliza en acetona : hexano para dar 7 $\alpha$ -difluormetil-17 $\beta$ -acetoxiestra-4-en-3-ona.

También se prepara en forma semejante por los conocidos procedimientos de este ejemplo la 7 $\alpha$ -difluormetil-17 $\beta$ -acetoxian-drost-4-en-3-ona.



-5

1

Ejemplo 4

5

10

Una solución de 5 g de 3-etoxi-7 $\alpha$ -difluormetilestra-3,5(6)-dien-17-ona en 250 ml de benceno exento de tiofeno se trata con una cantidad equimolecular de bromuro de metilmagnesio en medio anhidro durante 3 horas, se enfría y se trata cuidadosamente con un exceso de solución acuosa de cloruro amónico. A continuación esta mezcla se extrae con acetato de etilo y estos extractos a su vez se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad dando 3-etoxi-7 $\alpha$ -difluormetil-17 $\alpha$ -metilestra-3,5(6)-dien-17  $\beta$ -ol que se recristaliza en cloruro de metileno : hexano.

15

Este compuesto se hidroliza con ácido siguiendo el procedimiento indicado en el quinto párrafo del Ejemplo 3 dando 7 $\alpha$ -difluormetil-17 $\alpha$ -metilestr-4-en-17  $\beta$ -ol-3-ona.

De forma semejante el procedimiento de este ejemplo se prepara la 7 $\alpha$ -difluormetil-17 $\alpha$ -metilandrost-4-en-17  $\beta$ -ol-3-ona.

20

25

30

Ejemplo 5

Una solución de 8,5 g de 1,2-dicloroetileno en 50 ml de éter anhidro se añade gota a gota en atmósfera de nitrógeno y a 0°C a lo largo de un período de 30 minutos, sobre una solución agitada de 15 ml de metil-litio 1,4 N en éter anhidro. Después de agitar durante 90 minutos más a la temperatura ambiente, se añade gota a gota con agitación, a lo largo de un período de 15 minutos, una solución de 0,5 g de 3-etoxi-7 $\alpha$ -difluormetilestra-3,5(6)-dien-17-ona en 20 ml de éter anhidro. Se prosigue durante 18 horas la agitación a la temperatura ambiente y a continuación la mezcla de reacción se vierte sobre agua enfriada con hielo y se extrae con éter. Estos extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre alúmina alcalina con hexano : éter 8:2 para dar 3-etoxi-7 $\alpha$ -difluormetil-



-5 S

1  $17\alpha$ -cloroetinilestra-3,5(6)-dien- $17\beta$ -ol que se purifica por re-  
cristalización en acetona : hexano.

5 Por hidrólisis con ácido por el método descrito en el -  
Ejemplo 3 se obtiene  $7\alpha$ -difluormetil- $17\alpha$ -cloroetinilestr-4-en-  
 $17\beta$ -ol-3-ona.

Por este procedimiento se prepara  $7\alpha$ -difluormetil- $17\alpha$ -  
-cloroetinilandrost-4-en- $17\beta$ -ol-3-ona.

Ejemplo 6

10 Una solución de 1 g de 3-etoxi- $7\alpha$ -difluormetilestra-  
3,5(6)-dien-17-ona en 30 ml de benceno anhidro se añade, en atmósfe-  
ra de nitrógeno, sobre una solución de 1,4 g de potasio en 30 ml de  
alcohol amílico terciario. A continuación se pasa una corriente len-  
ta de acetileno purificado a través de la solución durante 40 horas.  
15 La mezcla se diluye con agua y se extrae con benceno. Estos extrac-  
tos se lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato só-  
dico y se evaporan. Por cromatografía del residuo sobre alúmina al-  
calina con hexano : benceno 2:3 se obtiene 3-etoxi- $7\alpha$ -difluormetil-  
 $17\alpha$ -etinilestra-3,5(6)-dien- $17\beta$ -ol que se recristaliza en aceto-  
na : hexano.

20 Por hidrólisis con ácido por el procedimiento del Ejem-  
plo 3 se obtiene  $7\alpha$ -difluormetil- $17\alpha$ -etinilestr-4-en- $17\beta$ -ol-3-  
ona, p.f. 162-165°C.

De forma semejante se prepara  $7\alpha$ -difluormetil- $17\alpha$ -eti-  
nilandrost-4-en- $17\beta$ -ol.

25 Ejemplo 7

Una mezcla de 1 g de  $7\alpha$ -difluormetil- $17\alpha$ -etilestr-  
4-en- $17\beta$ -ol-3-ona, 1 g de ácido p-toluensulfónico monohidrato 50  
ml de ácido acético y 25 ml de anhídrico acético se deja en reposo  
a la temperatura ambiente durante 24 horas y después se vierte sobre  
30 agua y se agita. Esta mezcla se extrae a continuación con cloruro de



1 metileno y estos extractos se secan y evaporan dando 7 $\alpha$ -difluormetil-17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -acetoxiestr-4-en-3-ona que se recrystaliza en acetona : éter.

5 De forma semejante los restantes 17 $\alpha$ -alifático-17 $\beta$ -oles de esta invención se convierten en los correspondientes 17 $\beta$ -acetatos.

Ejemplo 8

10 Una solución de 1 g de 3-etoxi-7 $\alpha$ -difluormetil-17 $\alpha$ -etinilestra-3,5(6)-dien-17 $\beta$ -ol en 40 ml de piridina se hidrogenan a 25°C y a la presión atmosférica, en presencia de 0,4 g de paladio al 2 % en carbonato cálcico previamente hidrogenado. Cuando se han absorbido 1,1 equivalentes de hidrógeno se interrumpe la reacción. Se separa el catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas Celite, se lava con acetato de etilo y el filtrado y las aguas  
15 de lavado reunidos se evaporan a sequedad a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y después se lava esta solución con ácido clorhídrico diluido y agua hasta neutralidad, se seca y se evapora a sequedad dando 3-etoxi-7 $\alpha$ -difluormetil-17 $\alpha$ -vinilestra-3,5(6)-dien-17 $\beta$ -ol que se purifica por recrystalización en acetona.

20 Por hidrólisis con ácido según el procedimiento del Ejemplo 3 se obtiene 7 $\alpha$ -difluormetil-17 $\alpha$ -vinilestr-4-en-17 $\beta$ -ol-3-ona.

De forma similar se prepara 7 $\alpha$ -difluormetil-17 $\alpha$ -vinilandrost-4-en-17 $\beta$ -ol-3-ona.

25

Ejemplo 9

Una solución de 3 g de 3-etoxi-7 $\alpha$ -difluormetil-17 $\alpha$ -etinilestra-3,5(6)-dien-17 $\beta$ -ol en 125 ml de dioxano se hidrogena a 25°C/570 mm con 0,5 g de paladio al 10 % en carbón activo, previamente hidrogenado. Una vez consumida la cantidad teórica de hidrógeno,  
30 se filtra la solución y se evapora el filtrado a sequedad a presión



-5 S

1 reducida dando 3-etoxi-7 $\alpha$ -difluormetil-17 $\alpha$ -etilestra-3,5(6)-  
dien-17 $\beta$ -ol que se recristaliza en acetona.

Por hidrólisis con ácido según el procedimiento del  
Ejemplo 3 se obtiene 7 $\alpha$ -difluormetil-17 $\alpha$ -etilestr-4-en-17 $\beta$ -  
5 ol-3-ona.

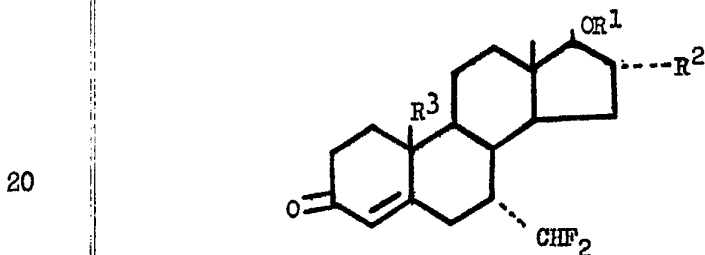
De forma similar se prepara 7 $\alpha$ -difluormetil-17 $\alpha$ -etil  
androst-4-en-17 $\beta$ -ol-3-ona.

Los 17 $\beta$ -hidroxiderivados corrientemente obtenidos me-  
diante los anteriores procedimientos se esterifican según el proce-  
10 dimiento indicado en el tercero y cuarto párrafos del Ejemplo 3 pa-  
ra dar los correspondientes 17 $\alpha$ -acilatos.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, re-  
caerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de esteroides  
de fórmula:



25 donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o acilo; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenilo,  
alquinilo o haloalquinilo; y R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo, caracterizado  
dicho procedimiento porque consiste en tratar un 3-ceto- $\Delta^4$ -este-  
roide que posea un grupo dihalometileno fusionado en posición 6,7, -  
con un reactivo capaz de abrir el anillo, seleccionado entre el gru-  
po formado por cinc y aleaciones de cinc en un disolvente inerte pa-  
ra romper dicho grupo dihalometileno fusionado y dar el correspondien-  
te 3-ceto- $\Delta^4$ -7-dihalometilesteroide.

30 2. Un procedimiento de la Reivindicación 1 en el cual el

-5



1

reactivo que realiza la apertura del anillo es cinc en polvo y el disolvente inerte es ácido acético.

3. Un procedimiento de la Reivindicación 1 en el cual el tratamiento se realiza entre 25°C y 150°C.

5

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROIDES".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de doce páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 5 de Septiembre 1.966

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

30