



Case Nº X-50a -Sp

334934

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

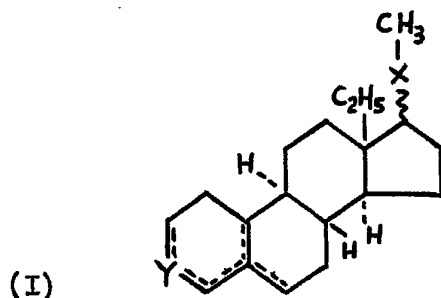
por "PROCEDIMIENTO DE HIDROLISIS PARA LA PREPARACION DE GONENOS SINTETICOS", a favor de DON HERCHEL SMITH, de nacionalidad británica, residente en 500 Chestnut Lane, Wayne Delaware County, Pennsylvania, EE.UU.

= ◊ =

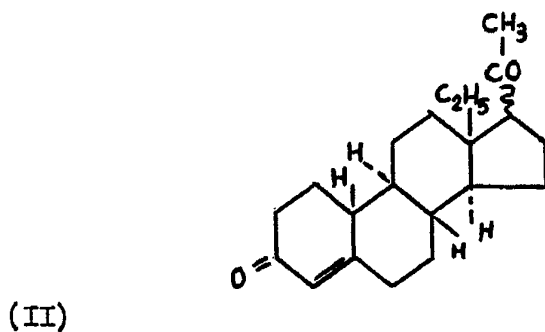
MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de ciertos compuestos esteroides que tienen actividad progestativa u otra hormona esteroide.

El procedimiento de la invención es tal en el que se hidroliza un compuesto esteroide de la fórmula (I)



donde X es un grupo carbonílico o un grupo carbonílico protegido como, por ejemplo, acetilizado; Y es un grupo carbonílico en conjunción con un doble enlace que termina en la posición 5 o un grupo carbonílico protector en conjunción con insaturación en los anillos A y B, indicada con las líneas de trazos, de modo que es hidrolizable por ácido, para dar una 3-cetona 4,5-etilénica o 5(10)-etilénica, siendo una o las dos X e Y un grupo carbonílico protegido, o siendo cualquiera X o Y restante un grupo carbonílico, y el grupo 17-X-OH₃ tiene la configuración alfa o beta, para dar un compuesto de la fórmula (II)



donde el grupo 17-acetilico se halla en la configuración alfa o beta.

Los compuestos producidos mediante el procedimiento de la invención son la 17beta-acetil-13beta-etilgon-4-en-3-ona, que en la forma de racemato tiene diez veces la



actividad progestativa de la progesterona, y sus 17alfa-acetil-13beta-etilgon-4-en-3-ona isómera, que en la forma de racemato tiene la actividad progestativa y la relación oral/parentérica de 1, utilizando procedimientos de ensa-

5. yo normalizados.

10. Cuando Y es un grupo carbonílico protegido puede tener un sencillo grupo hidrocarburo alifática substituido o insubstituido o grupo acílico enlazado a su átomo de carbono del anillo A mediante oxígeno, nitrógeno o azufre en conjunción con dos enlaces etilénicos uno de los cuales termina en la posición 3 y el otro en la posición 5; también puede comprender dos grupos de hidrocarburos alifáticos substituido o insubstituido (que pueden estar unidos entre sí), enlazados al átomo de carbono del anillo A mediante oxígeno o azufre en conjunción con un enlace sencillo etilénico que termina en la posición 5.

15. De preferencia cualquier radical orgánico que forme parte del grupo carbonílico protegido Y es un radical totalmente hidrocarburo. La parte del radical Y ligada a su átomo de carbono del anillo A puede ser, y preferentemente es, alcoxi (por ejemplo, metoxi o etoxi), o puede ser un grupo alcoxi substituido (por ejemplo, un grupo metoxi-metoxi o dihidropropiloxi). Puede ser un grupo alquiltio (por ejemplo, etiltio o benciltio), un grupo aciloxi (por ejemplo, acetoxi) o un grupo amino disubstituido (por ejemplo, N-pirrolidilo). Asimismo puede ser un grupo alquilendioxi (por ejemplo, un grupo etilendioxi) o un grupo alquilenticoxi.





Así pues, los compuestos de partida (I) se ejemplifican por éteres 3-enólicos, acilacilatos 3-enólicos, tioéteres 3-enólicos y 3-enaminas de las 3-cetonas correspondientes, o los cetales, tiocetales o hemitiocetales de las 3-cetonas correspondientes, o los cetales, tiocetales o hemitiocetales de las 3-cetonas 4,5- o 5(10)-etilénicas.

La hidrólisis se realiza normalmente con ácido, pero cuando el grupo protector es un grupo éster puede hidrolizarse adicionalmente mediante base y ciertas enaminas pueden hidrolizarse bajo condiciones neutras o básicas. La insaturación en el anillo A es tal que la hidrólisis elimina la porción orgánica del grupo Y y lo convierte, así como cualquier enlace etilénico que termine en la posición 3, a un grupo carbonílico. Bajo condiciones suficientemente ácidas o bajo condiciones básicas, el enlace etilénico que termina en la posición 5 si no se encuentra ya en la posición 4,5 se reordena a dicha posición y se comprenderá que el procedimiento de la invención podrá así ser realizado. Normalmente se utilizan ácidos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico o álcalis. Un ácido débil, tal como un ácido orgánico (por ejemplo, ácido oxálico), puede ser utilizado para la hidrólisis cuando el doble enlace se halle ya en la posición 4,5.

Así pues, por ejemplo, se apreciará que la hidrólisis suave de un 3-éter 2,5(10)-dietilénico, por ejemplo con ácido oxálico alcohólico acuoso, a 30° C, proporcionará



una 3-cetona 5(10)-etilénica que se isomeriza fácilmente para dar una 3-cetona 4,5-etilénica con tratamiento ácido más fuerte o con una base; tal procedimiento es un equivalente químico bien conocido de la hidrólisis directa

5. bajo condiciones ácidas más vigorosas, como con ácido clorhídrico 6-n a 80°C.

Además, una cadena lateral 17beta-acetífica pueden ser equilibrada mediante ácido o base para dar una mezcla de 17alfa-acetilo predominantemente, junto con algún compuesto 17beta-acetilo.

10.

El concepto de proteger un grupo oxo o carbonilo como un derivado tal como los antes mencionados, y su eliminación para regenerar el grupo oxo o carbonilo, es bien conocido (véase Djerassi, Steroid Reactions, Holden-Day 1963). Cuando el grupo X es un grupo carbonílico protegido, éste puede ser, por ejemplo, uno de los grupos mencionados por Djerassi, particularmente los cetales, hemiacetales, tiocetales y éteres enólicos que se hidrolizan con ácido, las enaminas que se hidrolizan mediante ácido débil o en algunos casos bajo condiciones neutras o básicas, o ésteres enólicos que pueden hidrolizarse mediante ácido o base.

15.

20.

Los compuestos de partida se preparan fácilmente por métodos conocidos; así, pueden prepararse a partir de las 3-alcóxi-13beta-etil-gona-1,3,5(10)-trien-17-onas (véase la patente inglesa nº 1.010,051). Por ejemplo, éste puede ser por 17-etinilación (ver patente inglesa nú -

25.



- mero 1.041,277), seguida por conversión del 17alfa-etinil-17beta-ol resultante mediante acilación, tratamiento con N-bromoacetamida para dar un grupo 17alfa-dibromoacetílico y desbromación con zinc y ácido acético para dar un compues
5. to 17alfa-acetil-17beta-acetoxi por ejemplo tal como el mostrado en el Ejemplo 1 de la solicitud de patente número 334.933. Un tal compuesto 17alfa-acetil-17beta-acetoxi puede someterse a la reducción de Birch por ejemplo como se mues - tra en el citado Ejemplo 1, para dar un 17beta-(alfa-hidroxi-
10. xietilo)-3-alcoxi-13beta-etilgona-2,5(10)-dieno cuando existe desacetoxilación simultánea y reducción a C₂₀, (numeración de pregnano). Alternativamente, la desacetoxilación del in - termediario 17alfa-acetil-17beta-acetoxi puede efectuarse previamente a la reducción de Birch por tratamiento con cal -
15. cio en amoníaco líquido para dar un intermediario 17beta-ace - til-13beta-etil-3-aciloxi-gona-1,3,5(10)-trieno que puede so - meterse a una reducción de Birch tal como para dar un 17beta-(alfa-hidroxi-
20. etil)-3-alcoxi-13beta-etil-gona-2,5(10)-dieno o puede ser catalizado y luego someterse a la reduc - ción de Birch para dar un 17-(acetil catalizado)-3-alcoxi- -13beta-etil-gona-2,5(10)-dieno. De nuevo en alternativa, el intermediario 17alfa-etinil-17beta-ol puede ser hidra - tado con sulfato mercurico para dar un intermediario 17-acetil-16,17-etilénico que a su vez es hidrogenado para
25. formar un 17beta-acetil-13beta-etil-3-alcoxi-gona-1,3,5,(10)- trieno; este último compuesto puede someterse a la reduc - ción de Birch como se ha indicado antes.



- Los compuestos de partida en que X es un grupo carbonílico protegido pueden prepararse fácilmente a partir de los compuestos 17-acetil-fona-1,3,5(10)-trieno correspondientes, donde X es un grupo carbonílico, al formar el
5. derivado deseado y luego convertir el extremo del anillo A de la molécula en uno que tiene un grupo Y como se ha descrito antes. Como un ejemplo, puede utilizarse una 3-alcoxi-13beta-etil-gona-1,3,5(10)-trien-17-ona para dar un 17alfa-etil-17beta-ol que se deshidrata para formar un inter-
 10. mediario 17-etilidino y éste a su vez se hidrata (por ejemplo, mediante el procedimiento de hidroborcación) para dar un 17beta-(alfa-hidroxi-etil)3-alcoxi-13beta-etilgona-1,3,5(10)-trieno. Este último puede oxidarse para formar un compuesto 17beta-acetílico y éste puede catalizarse para proteger al grupo carbonílico y luego someterse a la reducción de Birch y ser eliminado el grupo cetal durante la hidrólisis subsiguiente con ácido, de acuerdo con la invención.
 - 15.

- Los compuestos de las estructuras anteriores son,
20. de acuerdo con la Horeau-Reichstein Convention (Fieser y Fieser, Steroids, Reinhold 1959, pág. 336), compuestos 13beta, pero es de comprender que, debido a que ellos pueden realizarse mediante síntesis total, pueden ser mezclados con sus 13alfa-enantiómeros, por ejemplo como mezclas
 25. racémicas. De preferencia, los materiales de partida se descomponen en 13beta-enantiómeros, en cuyo caso los productos del procedimiento de la invención se descompondrán



igualmente en 13beta-enantiómeros.

En los ejemplos que siguen, los compuestos producidos son racematos y son referidos como formar 13beta, y han sido omitidos los prefijos (+) o dl de la Horeau-Reichstein Convención.

5.

EJEMPLO I

17-Acetil-13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trieno, etilencetal.

10. 17beta-Acetil-13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5,(10)-trieno (véase el Ejemplo 3 de la solicitud de patente número 334.933 (0,7 g) en tolueno (25 cc.) y etilenglicol (7 cc) se refluxa con ácido p-toluensulfónico (0,05 g) durante 18 horas, con separación continua de agua. Se añade éter a la solución enfriada, la cual se lava con agua, bicarbonato sódico acuoso, salmuera y se seca. Se elimina el disolvente para dejar el compuesto del título (una mezcla de 17beta y 17alfa-isómeros) como una goma, que no tiene absorción carbónica en los rayos infrarrojos.
- 15.

17-Acetil-13beta-etilgon-4-en-3-ona.

20. El precedente etilencetal (0,3 g) en dioxano (5 cc) se añade a una solución agitada de litio (0,15 g) en amoníaco líquido (100 cc). Después de 30 minutos, se añade metanol (8 cc) seguido por litio (0,5 g) en pequeñas piezas. La adición de agua y la extracción con éter da el 17-acetil-
25. -13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno, etilencetal, como una goma (0,2 g). Este se agita a 20°C, durante 1 hora, con



5. ácido clorhídrico 10-n (1 cc) en metanol (20 cc.) y agua (1 cc.). La adición de agua y la extracción con éter da una goma (0,17 g) que se cromatografía en alúmina y cristaliza en acetato etílico para dar el compuesto del título. 0,05 g. de punto de fusión 137-141°. Absorción infrarroja: 5,9 y 6 micras.

EJEMPLO 2.-

17-beta-(1 ξ -Hidroxietil)-13beta-etilgon-5(10)-en-3-ona

10. 17beta-(1 ξ -hidroxietil)-3-metoxi-13beta-etilgona-2,5(10)-dieno (véase la solicitud de patente nº 334,933. Ejemplo 2) (0,5 g.) se agita en metanol (40 cc.) que contiene agua (9 cc.) y el dihidrato de ácido oxálico (0,66 g) hasta que el sólido se disuelve y se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora. Se aísla el producto por extracción con éter y cristalización en metanol para dar el compuesto del título, de punto de fusión 150-159° (0,2 g), infrarrojos: 5,85 micras.

17beta-(1 ξ -Hidroxietil)-3,3-dimetoxi-13beta-etilgon-5(10)-eno.

20. Una solución de la precedente 17beta-(1 ξ -hidroxietil)-13beta-etilgon-5(10)-en-3-ona (4,7 g) en metanol (350 cc), conteniendo dihidrato de ácido oxálico (0,235 g), se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La dilución con benceno, el lavado con bicarbonato sódico acuoso



saturado y agua, y extracción con vacío, da un sólido. La recristalización en metanol conteniendo una gota de piridina, da el compuesto del título (3,78 g), de punto de fusión 170-176°; infrarrojos: 2,91; 9,06; 9,45 micras;

5. no hay absorción ultravioleta.

17beta-Acetil-3,3-dimetoxi-13beta-etil-gona-5(10)-eno

El precedente 17beta-(1~~8~~-hidroxietil)-3,3-dimetoxi-13beta-etilgon-5(10)-eno (0,8 g), isopropóxido de aluminio (0,36 g), tolueno (26 cc.) y ciclohexano (8 cc) se refluyen bajo nitrógeno durante 3 horas. Se aísla el producto mediante adición agua, extracción con éter y evaporación hasta sequedad, para dar el compuesto del título en mezcla con el isómero 17alfa-acetílico como un sólido. Infrarrojos: 5,90 micras.

15. 17alfa- y 17beta-Acetil-13beta-etilgon-4-en-3-ona.

17-Acetil-3,3-dimetoxi-13beta-etil-gon-5(10)-eno (0,5 g), preparado como antes, se refluje durante 15 minutos con ácido clorhídrico 4-n (10 cc) en metanol (16 cc). Se aísla el producto mediante adición de agua, se extrae con éter, se cromatografía a través de una corta columna de alúmina y cristaliza en acetona-hexano para dar 17beta-acetil-13beta-etil-gon-4-en-3-ona, 0,3 g. de punto de fusión 138-142°; infrarrojos: 5,9 y 6 micras. El residuo de las aguas madres se cristaliza varias veces en acetona-



-hexano para dar el 17alfa-isómero, 0,06 g. de punto de fusión 97-100°. Infrarrojos: 5,87; 5,96; 6,16 micras. Ultravioletas: 240 milimicras (épsilon = 16,300).

EJEMPLO 3.-

5. 17beta-(1 ξ -Hidroxietil)-13beta-etil-gona-4-en-3-ona (véase solicitud de patente nº 334,933 (0,2 g), 2,2-dimetoxi-propano (2,0 cc), N,N-dimetilformamida (2,0 cc.) metanol (0,1 cc) y ácido p-toluensulfónico (6 mg) se refluye durante 3,1/2 horas. Se enfría la solución, se adiciona bicarbonato sódico en exceso y la mezcla se vierte en agua helada. Se aísla el producto por extracción con benceno y cristalización en metanol conteniendo trazas de piridina, para dar 17beta-(1 ξ -hidroxietil)-3-metoxi-13beta-etilgona-3,5-dieno como un sólido cristalino. Este se somete a una oxidación de Oppenauer por el procedimiento del Ejemplo 2, para dar, después de cristalización en metanol conteniendo trazas de piridina, el 17beta-acetil-3-metoxi-13beta-etilgona-3,5-dieno (0,03 g), de punto de fusión 112-121°; infrarrojos: 5,86; 6,07; 6,16; 8,54 micras. Ultravioletas: 236 micras (épsilon: 16,600), 250 milimicras (épsilon: 16,500). Se agita este compuesto a 20°C, durante 1 hora, con ácido clorhídrico 10-n (1 cc) en metanol (20 cc.) y agua (1 cc). La adición de agua, extracción con éter cromatografía a través de alúmina y cristalización del producto en acetato etílico, da la 17beta-acetil-13beta-etilgon-4-en-3-ona (0,01 g), de punto de fusión 131-141°C; infrarrojos, 5,9 y 6 micras.



EJEMPLO 4.-

De manera similar al Ejemplo 3, se añaden 4 gotas de pirrolidina a la 17beta-(1~~5~~-hidroxietil)-13beta-etil-gon-4-en-3-ona (0,3 g), en una cantidad mínima de metanol refluente. Enfriando a temperatura ambiente, la cristalización del producto seguida por la oxidación de Oppenauer, da el 17beta-acetil-3-(1-pirrolidinil)-13beta-etilgon-3,5-dieno, de punto de fusión 170-178°; infrarrojos: 5,89; 6,14 y 6,25 micras. Este compuesto se hidroliza mediante reflujo en metanol (10 cc) y agua (1,5 cc) conteniendo ácido acético (1,0 cc) y acetato sódico (1,5 g), durante 4 horas, y luego se vierte en agua, se extrae con éter y cristaliza en acetona-hexano, para dar el mismo producto final: 17beta-acetil-13beta-etilgon-4-en-3-ona, de punto de fusión 138-142° C.

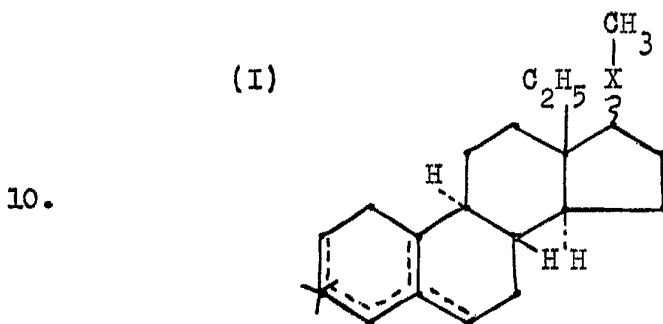
EJEMPLO 5.-

17beta-(1~~5~~-hidroxietil)-3,3-dimetoxi-13beta-etil-gon-5(10)-eno (1 g) (Ejemplo 2), sulfoxido dimetílico redestilado seco (10 cc) y anhídrido acético (5 cc) se agitan, a 20° C durante 24 horas. Se vierte la mezcla en solución de carbonato potásico, se extrae con éter y cristaliza en metanol conteniendo un poco de piridina, para dar el 17beta-acetil-3,3-dimetoxi-13beta-etil-gon-5(10)-eno. Este se trata con ácido clorhídrico metanólico, como en el Ejemplo 2, para dar la 17beta-acetil-13beta-etil-gon-4-en-3-ona (2,0 g).

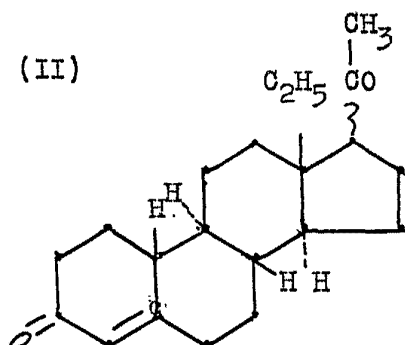
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento de hidrolisis para la preparación de genenos sintéticos caracterizado porque se somete a hidrólisis un compuesto esteroide de la fórmula (I)



- 15.
- en la que X es un grupo carbonílico o un carbonílico protegido, por ejemplo un grupo carbonílico cetalizado; Y en un grupo carbonílico en conjunción con un doble enlace que termina en la posición 5 o un grupo carbonílico protegido en conjunción con insaturación en los anillos A y B indicada con la línea de trazos, de modo que es hidrolizable mediante ácido para formar una 4,5-etilen-3-cetona o 5 (10)-etilen-3-cetona, siendo uno o ambos de los símbolos X e Y un grupo carbonílico protegido, y siendo cualquier grupo restante X o Y un grupo carbonílico, y el grupo 17-X-CH₃ tiene la configuración alfa o beta para dar un compuesto de la fórmula (II)
- 20.



5. donde el grupo 17-acetilico está en la configuración alfa o beta.

2. Procedimiento de hidrolisis para la preparación de genenos sintéticos.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 26 DIC. 1966

p.a.

JUAN DE ISLAS
E. R. [Signature]

Procurador JOSÉ RODRIGUEZ