

Case Nº X-50b-Sp



334935

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

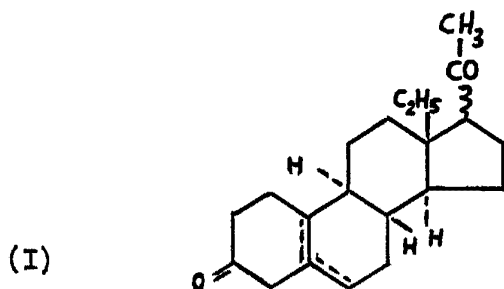
por "PROCEDIMIENTO DE ISOMERIZACION PARA LA PREPARACION DE GONEROS SIMMETRICOS", a favor de DON HERCHEL SMITH, de nacionalidad británica, residente en 500 Chestnut Lane, Wayne Delaware County, Pennsylvania, EE. UU.

= . =

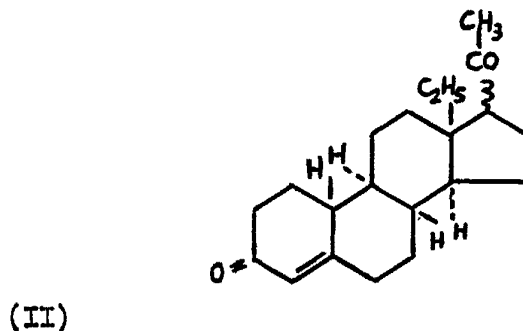
MEMORIA DESCRIPTIVA

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

El procedimiento de la invención es tal en el que se isomeriza, con ácido o base de un medio hidroxílico, un compuesto esteroide de la fórmula (I)



donde las líneas de trazos significan la presencia de un doble enlace en la posición 5(10) o 5,6, y el grupo acetílico en posición 17 puede estar en la configuración alfa o beta para dar un compuesto de la fórmula (II)



5. que tiene el citado grupo acetílico tanto en la configuración alfa como en la configuración beta.

La isomerización puede realizarse con ácido fuerte, tal como ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico, en un disolvente apropiado tal como un alcohol o alcohol acuoso. Asimismo puede realizarse mediante tratamiento con una base en un disolvente similar. Si las condiciones ácidas o básicas son suficientemente fuertes, no solamente se isomeriza el doble enlace del anillo A, sino que la cadena lateral se epimeriza para dar una mez -



- ola de la que se pueden aislar tanto el isómero 17alfa como el 17beta. Así, el ácido clorhídrico metanólico al 1%, bajo reflujo durante 1/2 hora, ocasiona la aparición de aproximadamente el 16% de 17alfa-epímero del 17beta-isómero.
5. Condiciones ácidas menos vigorosas evitan substancialmente esta epimerización y condiciones ácidas más vigorosas son preferibles si se desea epimerización. Tratamiento similar del 17beta-isómero con hidróxido potásico metanólico al 5% a 20°C durante 24 horas, da una mezcla que contiene aproximadamente 75-80% del 17alfa-epímero, pero se reduce con más álcali diluido (0,1%) por un más corto tiempo de epimerización.
- 10.

- 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 10 veces la actividad progestativa de la progesterona y su 17alfa-epímero, la 17alfa-acetil-13beta-etilgon-4-en-3-ona que, en la forma de racemato, tiene una actividad progestativa y una relación oral/parenteral de 1 utilizando procedimientos de ensayo normalizados.
- 15.
- 20.

- Los compuestos de partida pueden prepararse fácilmente por métodos conocidos. Por ejemplo, un 17-(alfa-hidroxi-etil)-3-alcoxi-13beta-etilgona-2,5(10)-dieno preparado por la reducción de Birch de un 17-acetil- o 17-hidroxi-etil-3-alcoxi-13beta-etilgona-1,3,5(10)-trieno correspondiente, puede hidrolizarse con un agente hidrolizante suavemente ácido, tal como un ácido orgánico débil en un al-
- 25.



- canol inferior, para dar la 17-(alfa-hidroxi $\underline{e}$ til)13beta- $\underline{e}$ tilgon-5(10)-en-3-ona correspondiente. Esta última puede oxidarse, por ejemplo con ácido crómico o mediante el método de Oppenauer o bien utilizando el método de anhídrido acético-sulfóxido dimetílico, para dar el compuesto 17-acetílico correspondiente (el método de Oppenauer tenderá a epimerizar cualquier compuesto 17beta al 17alfa-epímero). Los gonatrienos y gonadienos antes mencionados pueden prepararse como se describe en la solicitud de patente española número 334.933 presentada en el mismo día que la presente demanda.

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

- En los ejemplos que siguen los compuestos producidos son racematos y están referidos como formas 13beta y han sido omitidos los prefijos (+) o  $\underline{d}$ l de la Horeau-Reichstein Convention.

EJEMPLO I.-

17beta-(1 $\underline{S}$ -hidroxi $\underline{e}$ til)-13beta- $\underline{e}$ tilgon-5(10)-en-3-ona.

17beta-(1 $\underline{S}$ -hidroxi $\underline{e}$ til)-3-metoxi-13beta- $\underline{e}$ tilgona-



- 2,5(10)-dieno (véase la solicitud de patente española número 334.933 presentada el mismo día que esta demanda de patente, Ejemplo 2) (0,5 g) se agita en metanol (40 cc) que contiene agua (9 cc) y 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. ✓
- 5.
- 17beta-Acetil-13beta-etilgon-5(10)-en-3-ona.-
- 17beta-(1S-Hidroxietil)-13beta-etilgon-5-(10)-en-3-ona (0,5 g), sulfóxido dimetílico redestilado seco (5 cc.) y anhídrido acético (2,5 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 que contiene una pequeña cantidad de piridina, para dar el compuesto bruto del título. Infrarrojos, 5,85 micras. ✓
- 15.
- 17beta-Acetil-13beta-etilgon-4-en-3-ona.-
- 17beta-Acetil-13beta-etilgon-5-(10)-en-3-ona (0,1 g.) se agita 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 de éter y cristalización en acetato etílico-éter, da el compuesto del título (0,06 g), de punto de fusión 137-141°; infrarrojos, 5,9 y 6 micras. ✓
- 20.
- 25.



EJEMPLO 2.-

17beta-acetil-13beta-etilgon-5(10)-en-3-ona (0,2 g) se disuelve en etanol (10 cc.) Y se añade a una solución de sodio (15 mg) en etanol (4 cc.). Se mantiene la mezcla a 20° C, durante 1/2 hora bajo nitrógeno. Se aísla el producto por acidificación, extracción con éter, cromatografía sobre alúmina y cristalización en acetato etílico-éter, para dar la 17beta-acetil-13beta-etilgon-4-en-3-ona (0,05 g), de punto de fusión 138-142° C.

10. EJEMPLO 3.-

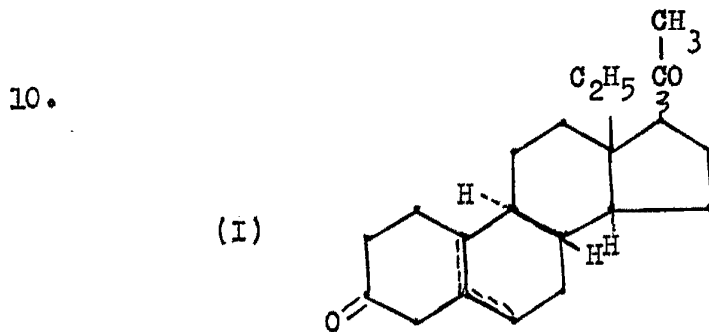
17 beta-acetil-13-beta-etilgon-5-(10)-en-3-ona(0,5 g) en 100 cc. de hidróxido potásico metanólico al 5%, se mantiene bajo nitrógeno a 20° C, durante 24 horas. Después de acidificación y extracción con benceno, el producto se pasa a través de una corta columna de alúmina básica, eluyendo con benceno. Se evaporan las fracciones y el residuo cristaliza dos veces en acetona-hexano, para dar la 17beta-acetil-13beta-etilgon-4-en-3-ona (0,06 g.), de punto de fusión 138-142° C. Las aguas madres combinadas se evaporan y el residuo cristaliza dos veces en acetona-hexano, para dar la 17alfa-acetil-13beta-etilgon-4-en-3-ona (0,09 g.), de punto de fusión 97-100° C. Infrarrojos: 5,87 , 5,96; 6,16 micras. Ultravioletas: 240 milimicras (épsilon = 16,300).



N O T A

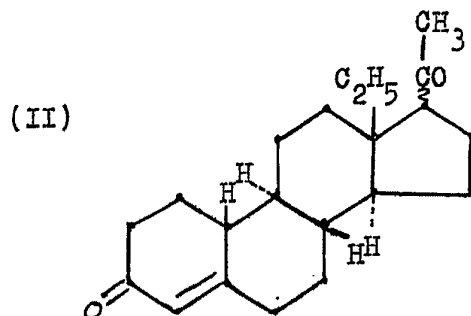
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento de isomerización para la preparación de gonenos sintéticos, caracterizado porque se isomeriza con ácido o base en un medio hidroxílico, un compuesto esteroide de la fórmula (I)



- 15.
- en la que las líneas de trazos significan la presencia de un doble enlace en la posición 5 (10) o 5,6, y el grupo acetílico en la posición 17 puede estar en la configuración alfa o beta,

- 20.
- para dar un compuesto de la fórmula (II)





que tiene el citado grupo acetílico ya sea en la configuración alfa, ya sea en la configuración beta.

2. Procedimiento de isomerización para la preparación de gonenos sintéticos.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara

Madrid. A 26 DIC. 1966

P.a.

CAIME ISENDA

Firmado: JOSE RODRIGUEZ

MLA.