



334936

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

por "PROCEDIMIENTO DE DESHIDROHALOGENACION 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.

= . =

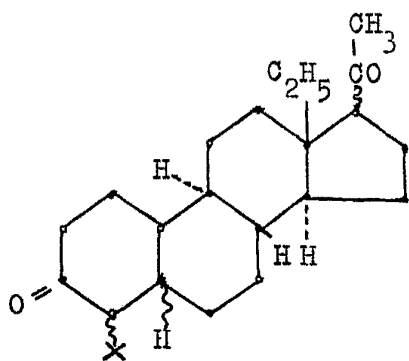
MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5. El procedimiento de la invención es uno en el que un compuesto esteroide de la fórmula (I)



25 DIC



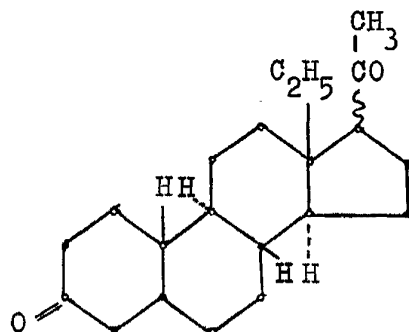
(I)

5.

10.

en la que X es un átomo de halógeno, de preferencia bromo o cloro, que puede hallarse tanto en la configuración alfa como en la configuración beta, y el átomo 5-hidrógeno y los grupos 17-acéticos pueden también estar en la configuración alfa o beta, se deshidrohalogenado para dar un compuesto de la fórmula (II)

15.

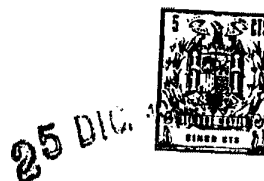


(II)

20.

25.

La reacción de deshidrohalogenación se lleva a cabo convenientemente de manera convencional por ejemplo en presencia de una base débil o insoluble (por ejemplo, una amina terciaria tal como la piridina o la colidina o un carbonato insoluble tal como un carbonato de metal alcalinotérreo o



- carbonato de litio), o una sal básica tal como el mesitoato trimetilbencilamónico, o en presencia de un haluro aceptor iónico tal como el haluro de litio, berilio, magnesio, boro o aluminio (Holysz, J. Amer. Chem. Soc., 75, 4432 -1953-).
5. La deshidrobrominación puede también efectuarse por reacción con un agente bloqueador carbonílico tal como una hidracina substituida (por ejemplo, la semicarbacida o la 2,4-dinitrofenilhidracina), seguida por separación hidrolítica del grupo bloqueador. Véase también Djerassi, Steroids Reactions, Holden-Day, 1963, capítulo 4^o. Las condiciones básicas utilizadas deben ser lo bastante suaves con el fin de evitar transposición del anillo A por la reacción de Favorsky. Para preparar un compuesto 17alfa-acetílico, convenientemente el producto 17beta-acetílico del procedimiento de la invención,
10. se epimeriza utilizando condiciones ácidas o básicas fuertes, por ejemplo como se muestra en el Ejemplo 2.

- Los compuestos producidos por el procedimiento de la invención son la 17beta-acetil-13beta-etilgon-4-en-3-ona, la cual, en la forma de racemato, tiene 10 veces la actividad progestativa de la progesterona y su 17alfa-epímero,
20. 17alfa-acil-13beta-etilgon-4-en-3-ona que, en la forma de racemato, tiene actividad progestativa y una relación oral/parentérica de 1 utilizando procedimiento de ensayo normales.

25. Los compuestos de partida pueden prepararse fácilmente por hidrogenación catalítica de una 13beta-etil-gon-4-en-3-ona para dar una 13beta-etil-gonan-3-ona. El grupo



- 3-oxo puede luego protegerse como un grupo derivado (véase Djerassi, Steroid Reactions, Holden-Day, 1963), por ejemplo, como un acetal, hemiacetal, tiocetal, o por reducción a un grupo 3-hidroxi, el cual puede ser convertido en un grupo 3-aciloxi. Si no está presente, un grupo 17-oxo es luego introducido y se forma una cadena lateral 17-(alfa-hidroxi-etilica) por métodos conocidos, como se describe en la solicitud de patente Nº 334.933, para dar una 17-(alfa-hidroxi-etil)-13 beta-etilgonan-3-ona.
- 5.
10. Alternativamente, puede prepararse un ulterior compuesto a partir de la 13beta-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxigon-4-en-3-ona (Wy-3707; 18-metil-noretisterona, norgestrel) como se muestra en el Ejemplo 1.
- La 17-(alfa-hidroxi)-13beta-etilgonan-3-ona se
15. halogena luego mediante procedimientos convencionales (véase Djerassi loc.cit. capítulo 4^o), para dar el compuesto de partida deseado, utilizando preferentemente un perbromuro de amonio cuaternario o de amina terciaria, tal como el reactivo trihaluro fenil-trimetilamónico (perhaluro) de Marquet y colaboradores, Bull. Soc. Chim. France, 1961, 1832 y 1962-90, o bromhidrato de piridinio. Utilizando los últimos procedimientos, se puede similarmente halogenar una cetona protegida, en particular un acetal, acetato enólico o éter enólico.
- 20.
- Los compuestos de las estructuras anteriores, de
25. acuerdo con la Horeau-Reichstein Convention (Fieser y Fieser, Steroids, Reinhold 1959, pág. 336) son compuestos 13beta, pero es de comprender que, debido a que ellos pueden ser



20 DIC

5. realizados mediante síntesis total, pueden ser mezclados con sus 13alfa-enantiómeros, por ejemplo como mezclas 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.

10. En los Ejemplos que siguen, los compuestos producidos fueron racematos y se indican como formas 13beta y han sido omitidos los prefijos (+) o (dl) de la Horeau Reichstein Convention.

EJEMPLO 1

13beta,17alfa-Dietil-17beta-hidroxi-5beta-gonan-3-ona

15. 13beta-Etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxigon-4-en-3-ona (1,5 g) en etanol (50 cc) se hidrogena en presencia de paladio al 10% sobre carbón (0,9 g) hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Después de la filtración del catalizador y evaporación del disolvente, recristaliza el residuo en éter-hexano para proporcionar el compuesto del título, de punto de fusión 192-196°C.
- 20.

13beta,17alfa-Dietil-17beta-hidroxi-5beta-gonan-3-ona,
etilencetal

25. El compuesto del título anterior (0,7 g) en tolueno (25 cc) y etilenglicol (7 cc) se refluje con ácido p-toluen-sulfónico (0,05 g) durante 2 horas con separación continua de



5. agua. Luego la extracción con éter da el compuesto del título. Este compuesto se prepara también por hidrogenación catalítica como antes de la 17beta-hidroxi-13beta-etil-gon-4-en-3-ona para dar la 17beta-hidroxi-13beta-etil-5beta-gonan-3-ona, cetalización como anteriormente para dar el 3-etilencetal, oxidación con trióxido de cromo en acetona para dar la 17-cetona y etilación con litio etílico.

10. 17beta-(1⁵-hidroxietil)-13beta-etil-5beta-gonan-3-ona, etilencetal

15. El compuesto del título previo (1 g) en piridina (5 cc) y oxicluro de fósforo (2 cc) se refluje durante 2 horas y la mezcla reaccional enfriada se vierte sobre hielo. La extracción con éter da luego el derivado 17-etilidínico, el cual se trata en tetrahidrofurano seco (30 cc) con diborano puro. Se deja reposar la mezcla durante 14 horas y luego se descompone cuidadosamente mediante adición de agua. Se añade hidróxido sódico (1,5 g) en agua (120 cc) y peróxido de hidrógeno al 30% (12 cc), y la mezcla se refluje con agitación durante 1 hora. La solución enfriada se extrae con éter y el residuo cristaliza en metanol para dar el compuesto del título.

20. 17beta-(1⁵-hidroxietil)-4-bromo-13beta-etil-gonan-3-ona y su 3,3-etilencetal

25. El compuesto del título anterior (0,5 g) y tribro-



- muro fenil-trimetilamónico (Marquet y colaboradores, Bull. Soc. Chim. France, 1961, 1832 y 1962, 90) (0,5 g) en tetrahidrofurano (10 cc) se mantienen a 20°, durante 16 horas. Se aísla el producto por vertido de la mezcla reaccional en una solución de bicarbonato sódico y la extracción con éter da
5. el cetal del compuesto del título, a partir del cual se aísla la cetona de origen por tratamiento a 20°, durante 5 horas, en acetona (15 cc), agua (0,3 cc) y ácido p-toluensulfónico (0,02 g) o por tratamiento con ácido clorhídrico N en metanol
10. (20 cc) que contiene agua (1 cc) durante 24 horas, a 20°, y cristalización en metanol. La cetona de origen se obtiene asimismo mediante desacetilización similar del compuesto de partida y bromación en la misma manera. La reacción de bromación prosigue similarmente utilizando bromhidrato de piridinio en piridina a 0°C, durante 1 hora, con separación del exceso de reactivo con tiosulfato sódico y aislado del producto por dilución con ácido diluido en frío, para evitar la deshidrobromación, y extracción con éter.
- 15.

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

20. La bromocetona anterior (0,2 g) en solución acetónica (30 cc) que contiene sulfato magnésico anhidro (0,5 g) se trata, a gotas, con ácido crómico 8-n, en agitación, hasta que la solución asume un color permanente naranja-amarillento. Se añade isopropanol en exceso y se evapora la solución, se
25. adiciona agua y el producto, la 17beta-acetil-4-bromo-13beta-etil-5beta-gonan-3-ona, se aísla por extracción con éter.



5. Este compuesto (0,1 g) en acetona (10 cc) se refluje con 2 moles equivalentes de mesitoato de trimetilbencilamonio para dar, después de dilución con agua, extracción con éter y cristalización en acetona-hexano, el compuesto del título (0,05 g), de punto de fusión 139-142°, IR: 5,9; 6,0 y 6,2 micras. UV: 241 milimicras (épsilon = 16,300).

EJEMPLO 2

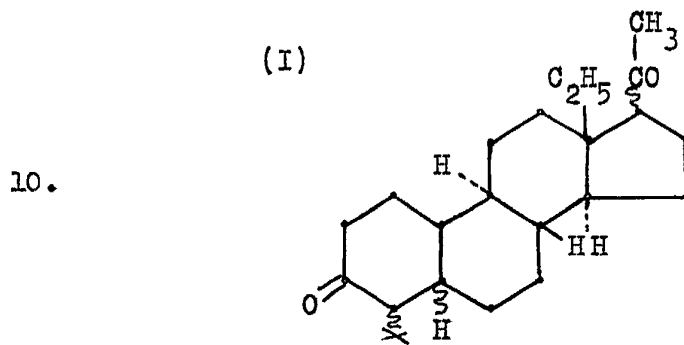
10. 17beta-Acetil-13beta-etilgon-4-en-3-ona (0,05 g), preparada como se ha indicado antes, en 100 cc de hidróxido potásico metanólico al 5% se mantiene en nitrógeno a 20°C, durante 24 horas. Después de acidificación y extracción con benceno, se pasa el producto a través de una corta columna de alumina básica, eluyendo con benceno. Se evaporan las fracciones y el residuo cristalizado dos veces en acetona-hexano de 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, cristalizado dos veces en acetona-hexano, da la 17alfa-acetil-13beta-etilgon-4-en-3-ona (0,09 g), de punto de fusión 97-100°C. IR: 5,87; 5,90 y 6,16 milimicras.
- 15.
20. UV: 240 milimicras (épsilon = 16,300).



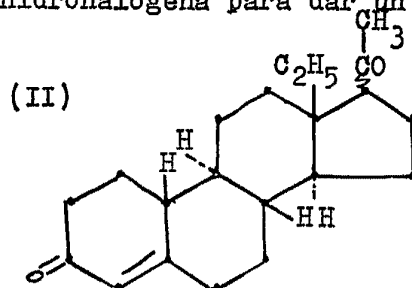
N O T A

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

1. Procedimiento de deshidrohalogenación para la preparación de genenos sintéticos, caracterizado porque un compuesto esteroide de la fórmula (I)



- 15.
- en la que X es un átomo de halógeno, de preferencia cloro o bromo, que puede estar en cualquiera de las configuraciones alfa o beta, y el átomo de hidrógeno 5 y el grupo 17-acetílico puede estar asimismo en las configuraciones alfa o beta,
- 20.
- se deshidrohalogena para dar un compuesto de la fórmula (II)



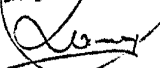


2. Procedimiento de deshidrohalogenación para la preparación de gonenos sintéticos.

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

Madrid, a 26 DIC. 1966

p.a.

JAIME IBERICA
E. E.

Firmado JOSÉ RODRIGUEZ