

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6248/IV

3700/TC/SJ.

387606



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE <u>C07</u>	<u>C07</u>
SUBCLASE <u>e</u>	<u>D</u>

A 61
K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 17 α -(ALQUILLO INFERIOR)ALENIL-CARBINOLES.

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

Esta invención está relacionada con esteroides sustituidos y particularmente con la preparación de 17 α -(alquillo inferior)alenil-carbinoles.

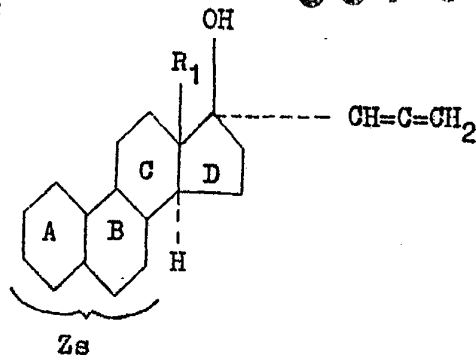
De acuerdo con nuestra invención, proporcionamos

5. un procedimiento para la preparación de un compuesto de

387606



fórmula Ips:

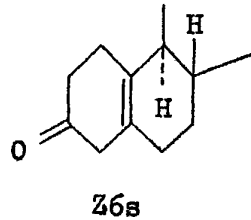


Ips

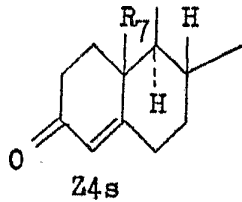
en donde R_1 representa un grupo alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, Zs , que abarca los anillos A y B y los sustituyentes en los mismos, representa:

5.

ii)



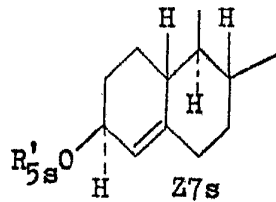
iii)



10.

en donde R_7 representa hidrógeno o un grupo metilo,

iv)

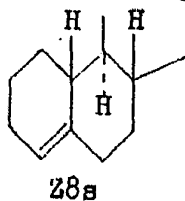


en donde R'_{5s} representa hidrógeno o un grupo alcancillo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono,

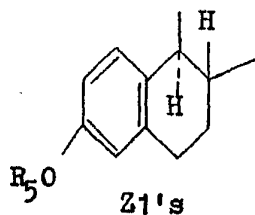


387606

v)

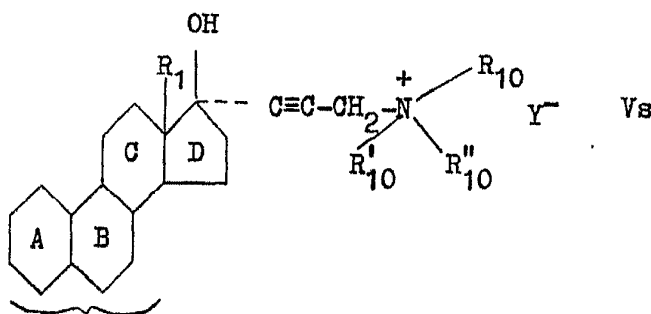


ó vi)



5. en donde R_5 representa hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono, o un grupo alcanoilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, que comprende reaccionando un compuesto correspondiente de fórmula Vs:

10.



15.

en donde R_1 y Zs son como definidos más arriba, cada una de R'_{10} y R''_{10} , que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o pueden estar unidas para formar junto con el átomo de nitrógeno un anillo pirrolidino o piperidino, R_{10} representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, e Y^- representa un grupo de partida nucleófila, con un reactivo de hidruro de metal complejo en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.



- El reactivo de hidruro de metal complejo puede ser, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, y la reacción puede efectuarse a una temperatura de aproximadamente -80°C a $+80^{\circ}\text{C}$. El disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción puede ser, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano.
5. La temperatura y el disolvente particular no son críticos en esta reacción. El grupo Y^- nucleófilo puede ser, por ejemplo, un ión de cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato o p-toluenosulfonato. En el procedimiento a) los símbolos R_{10} , R'_{10} y R''_{10} de preferencia son iguales y preferentemente son todos grupos metilo.
- 10.

- Algunas de las estructuras de anillos A B de compuestos de fórmula Ips representadas por Zs pueden ser afectadas por las condiciones de reacción usadas. Por lo tanto, se prefiere proteger aquellas estructuras Zs que podrían ser afectadas por las condiciones de reacción arriba mencionadas mediante grupos de protección típicos estables a las condiciones de la reacción. Tales grupos protegidos fácilmente se transforman en las formas Zs deseadas mediante procedimientos conocidos. De esta manera, en las reacciones de arriba y en reacciones descritas aquí más abajo, destinadas a la preparación de compuestos de fórmula Vs, las estructuras Zs, en aquellos casos en los que estructuras protegidas son asequibles, pueden presentarse en forma no protegida o, de preferencia, protegida.
- 15.
- 20.
- 25.

Las técnicas convencionales para la recuperación de materiales similares pueden usarse para obtener los compuestos de fórmula Ips de las mezclas de reacción, por ejemplo cristalización, cromatografía de columna o de capa, etc.

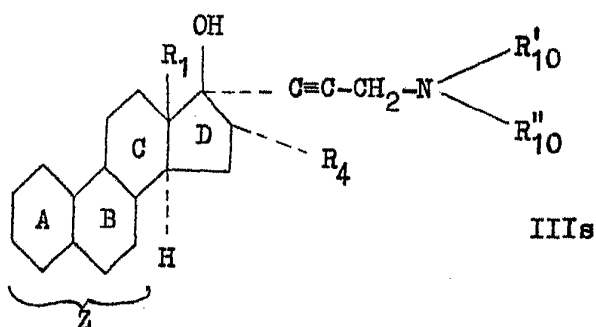
30. Los compuestos de fórmula Ips parecen superficial-



mente quedar abarcados por el descubrimiento inter alia ya sea de la Memoria de Patente de Invención de los Estados Unidos No. 3.392.166, la Memoria de Patente de Invención de los Estados Unidos No. 3.392.165, o la Memoria de Patente de Invención de los Estados Unidos No. 3.385.871. Sin embargo,

5. estas Memorias de Patente no contienen datos de caracterización para los compuestos que se alega producir, y según nuestro parecer no describen procedimientos que rinden estos compuestos.

10. Los compuestos de fórmula Vs usados en la preparación de compuestos de fórmula Ips pueden elaborarse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula IIIs



en donde R_1 , R_4 , R'_{10} , R''_{10} y Z s son como arriba definidos, con un compuesto de fórmula VI,

15.

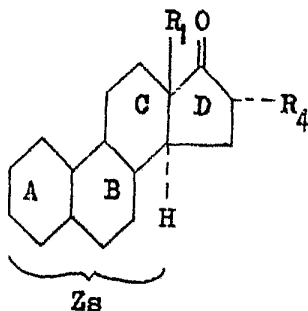


VI

en donde R_{10} tiene el significado arriba indicado, e Y' representa un grupo que corresponde a Y'' tal como se define más arriba, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo acetona, a una temperatura de -20° a $+30^{\circ}\text{C}$. La temperatura y el disolvente no son críticos.

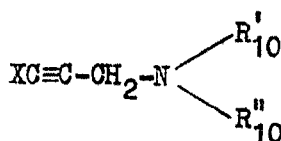
20.

Los compuestos de fórmula IIIs pueden elaborarse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula IIs



II s

en donde R_1 , R_4 y Zs son como se definen más arriba con un compuesto de fórmula IV,



IV

5. en donde X representa Li, Na, K, $-MgBr$, $-MgI$, $\frac{Al}{3}$ ó $\frac{Zn}{2}$, y R'_{10} y R''_{10} tienen el significado arriba indicado, e hidrolizan do el producto de la reacción resultante.

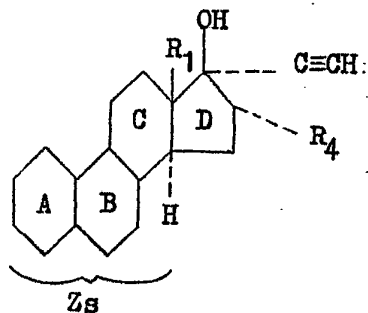
10. La reacción de los compuestos de fórmulas II s y IV puede efectuarse en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción a una temperatura de -30° a $+100^\circ C$, de preferencia a una temperatura de -20° a $+50^\circ C$. La hidrólisis puede efectuarse en forma típica en un medio acuoso neutro o básico, por ejemplo agua o una solución saturada de cloruro de amonio. El disolvente usado para la reacción de los com-
15. puestos de fórmulas II y IV variará dependiendo de la porción metálica del compuesto de fórmula IV. Así, por ejemplo, cuando X representa $-MgBr$, $-MgI$ o Li, el disolvente puede ser éter dietílico o tetrahidrofurano, y cuando X representa $-Na$, el disolvente puede ser amoníaco líquido/éter dietílico, amoníaco líquido/tetrahidrofurano, dioxano, piridina o dioxano/
20. piridina. Las temperaturas y disolventes usados en la reacción



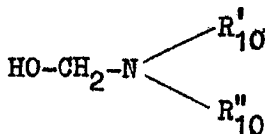
no son críticos.

Los compuestos de fórmula IIIs también pueden ser elaborados mediante un procedimiento que consiste en hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula VIIIa

5.



en donde R₁, R₄ y Zs son como definidos más arriba con un compuesto de fórmula IX,



10.

en donde R'₁₀ y R''₁₀ tienen los significados arriba indicados, bajo las condiciones de reacción según Mannich.

15.

La reacción se efectúa de preferencia en presencia de iones de Cu⁺ y pequeñas cantidades de ácido débil, por ejemplo ácido acético, a una temperatura de 10° a 80°C, de preferencia 50° a 70°C, en un disolvente inerte, por ejemplo dioxano o tetrahydrofurano.

20.

Algunos de los compuestos de fórmulas IIa, IX y VIIIa son conocidos y pueden prepararse según métodos revelados en la literatura; aquellos compuestos de fórmulas IIa, IX y VIIIa no específicamente revelados en la literatura pueden prepararse según métodos análogos a los conocidos para la preparación de materiales conocidos.

Los compuestos de fórmulas IV y VI son conocidos y



pueden prepararse mediante métodos descritos en la literatura.

5. Los métodos de protección para aquellas estructuras Zs que requieren protección, por ejemplo las estructuras conteniendo grupos carbonilo e hidroxilo, son bien conocidos en la literatura, por ejemplo el Capítulo 1, titulado "The Protection of Carbonyl and Hydroxyl Groups" por John F.W. Keana en "Steroid Reactions, en Outline for Organic Chemists" por Carl Djerassi, Holden-Day Inc., San Francisco (1963).

10. Los compuestos de fórmula Ips poseen actividad farmacológica. Particularmente aquellos compuestos en donde Zs es Z1s ó Z1's, poseen actividad estrogénica en la rata como se ha determinado mediante el método descrito en Endocrinology 65 (1959) y Am.J.Physiol. 189, 355 (1957). Los compuestos de fórmula Ips en donde Zs es Z4s, Z6s, Z7s ó Z8s poseen actividad progestacional como lo indica el método descrito básicamente en Endocrinology 63, 464 (1958). Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula Ips está indicado como agentes para el control de la fertilidad.

20. Los compuestos de fórmula Ips pueden usarse en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable u otros adyuvantes típicos que se deseen y pueden aplicarse oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones o soluciones, o parentéricamente, por ejemplo en forma de soluciones inyectables, suspensiones o emulsiones. La dosificación variará dependiendo del modo de aplicación usado y del compuesto particular que se use. Sin embargo, por lo general la dosificación indicada es de aproximadamente 0,01 mg a 10 mg, aplicados preferentemente en dosis divididas igualmente, por ejemplo dos veces al día, o en forma de preparaciones de acción prolongada. Los expertos en la materia po-

25.

30.



drán apreciar que la cantidad de la dosificación diaria depende del peso del cuerpo. Las formas de dosificación adecuadas para aplicación interna comprenden de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 10 mg del compuesto en mezcla con un soporte o diluyente farmacéutico, sólido o líquido.

5.

Un compuesto preferido de esta invención es el 17α -propadienilestra-4-eno- 3β , 17β -diol.

Una formulación representativa adecuada para aplicación oral es una tableta preparada mediante las técnicas típicas de elaboración de tabletas y que contiene lo siguiente:

10.

<u>Ingredientes</u>	<u>Partes por peso</u>
Compuesto de fórmula Ips,	
por ejemplo 17α -propadienilestra-4-eno- 3β , 17β -diol	2,5
15. Tragacanto	2
Lactosa	87
Almidón de maíz	5
Talco	3
Estearato de magnesio	0,5

20.

Los ejemplos siguientes, en los que las temperaturas están indicadas en grados centígrados, y los espectros de resonancia magnética nuclear han sido medidos a 60 megaciclos por segundo, solución de $CDCl_3$, usando tetrametil-silano como norma, ilustran la invención sin limitar su alcance en forma

25.

alguna. Los valores están indicados en partes por millón, disminución de la intensidad del campo.

EJEMPLO 1: 17α -Propadienil-3-metoxiestra-

1,3,5(10)-trien- 17β -ol (compuesto de fórmula Ips)

Etapa 1: 17α -Dimetilaminopropinil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-

30.

trien- 17β -ol (compuesto de fórmula IIIs)



5. Una mezcla de 15,8 g de 17 α -etinil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol, 15,0 cc de dimetilaminometanol, 500 mg de cloruro cuproso, 8,5 cc de ácido acético glacial y 125 cc de dioxano se mantiene a 70 $^{\circ}$ durante 5 horas. Luego se añade agua helada, se ajusta el pH a 10, y el producto de esta Etapa (1) se extrae con éter. Se obtiene una espuma.

$$[\alpha]_D^{20} = -8,84^{\circ} \text{ (c = 1, CHCl}_3\text{)}.$$

Etapa 2: Metoyoduro de 17 α -dimetilaminopropinil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

10. (compuesto de fórmula Vs)

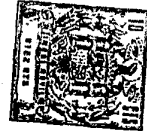
Una mezcla de 10,0 g del producto de la Etapa 1, 290 cc de acetona y 87 cc de yoduro de metilo se mantiene a 0 $^{\circ}$ durante 24 horas. El producto de esta etapa (2) se separa en forma cristalina y es aislado mediante filtración.

15. P.F. 237-239 $^{\circ}$.

Etapa 3: 17 α -Propadienil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (compuesto de fórmula Ips)

20. A una suspensión de 3,006 g del producto de la Etapa 2 en 65 cc de tetrahidrofurano anhidro se le añaden, a -75 $^{\circ}$, 11,25 cc de una solución 0,525 molar de hidruro de litio-aluminio/tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 2 horas a -10 $^{\circ}$, durante cuyo tiempo se obtiene una solución clara; finalmente se mantiene esta solución a temperatura ambiente durante la noche. Después de enfriar nuevamente a 0 $^{\circ}$, se añade solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y el producto del título se extrae con éter. Se obtiene un rendimiento cuantitativo (de extremo a extremo, Etapas 1, 2 y 3) de material cristalino. P.F. 129,5-130,5 $^{\circ}$, $[\alpha]_D = +7,18^{\circ}$ (c = 1, CHCl₃).

30. EJEMPLO 2: Mediante uso de las condiciones descritas en el



Ejemplo 1, Etapas 1, 2 y 3, respectivamente, y en lugar de 17α -etinil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien- 17β -ol usando como material inicial:

5. a) 17α -etinilestra-4-en- 17β -ol,
 b) 3-ciclopentiloxi- 17α -etinilestra-1,3,5(10)-trien- 17β -ol,
 c) 3-etoxi- 17α -etinil-13-etilgona-1,3,5(10)-trien- 17β -ol,
 d) 17α -etinilestra-4-eno-3, 17β -diol,
 se obtienen los productos siguientes:
10. a) 17α -propadienilestra-4-en- 17β -ol (Ips)
 b) 3-ciclopentiloxi- 17α -propadienilestra-1,3,5(10)-trien- 17β -ol (Ips)
 c) 3-etoxi- 17α -propadienil-13-etilgona-1,3,5(10)-trien- 17β -ol (Ips)
 d) 17α -propadienilestra-4-eno-3, 17β -diol, P.F. 72-79^o
15. (Ips)

EJEMPLO 3: 17α -Propadienil-3-metoxiestra-2,5(10)-dien- 17β -ol (compuesto protegido de fórmula I ps)

Etapas 1: 17α -Dimetilaminopropinil-3-metoxiestra-2,5(10)-dien- 17β -ol (compuesto de fórmula IIIs)

20. A una mezcla de Grignard, preparada a partir de 1,50 g de magnesio, 4,68 g de bromuro de etilo y 70 cc de tetrahidrofurano, se le añaden por gotas 5,3 g de dimetileamino propino, disuelto en 10 cc de tetrahidrofurano. Una vez finalizado el desprendimiento de etano, se añade por gotas una
25. solución de 1,716 g de 3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17-ona en 30 cc de tetrahidrofurano, manteniéndose la temperatura a 0-5^o durante la adición y a 20-25^o durante 4 horas más. Se añaden 100 cc de una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio, y la mezcla se concentra en vacío a una temperatura
30. que no exceda los 30^o hasta que el volumen total sea de 100 cc.



5. La mezcla concentrada se extrae luego con éter (5 veces 25 cc), usando una centrífuga para facilitar la separación de la fase acuosa que contiene la sal. El producto de esta Etapa se obtiene evaporando las soluciones etéreas secadas y separando con bomba cualquier exceso de dimetilaminopropino que se halle presente.

Etapa 2: Metoyoduro de 17 α -dimetilaminopropinil-3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17 β -ol (compuesto de fórmula Vs)

10. El producto de la Etapa 1 (2,0 g), se disuelve en 30 cc de acetona. Después de la adición de 3,5 g de yoduro de metilo, la mezcla se mantiene a 8 $^{\circ}$ durante 18 horas. El producto del título de esta Etapa (2) cristaliza y es aislado mediante filtración y lavado con éter anhidro.

Etapa 3: 17 α -Propadienil-3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17 β -ol (compuesto protegido de fórmula I ps)

15. A una suspensión de 2,500 g del producto de la Etapa 2 en 50 cc de tetrahidrofurano se le añaden a -75 $^{\circ}$ 9,3 cc de una solución 0,525 molar de hidruro de litio-aluminio/tetrahidrofurano. La temperatura de la mezcla se ajusta a -10 $^{\circ}$ y entonces se agita hasta que se obtiene una solución clara (~90 minutos). Finalmente la solución se mantiene a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añaden 100 cc de una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio conteniendo 50 mg de cresol dibutílico terc., y la mezcla se concentra en vacío hasta que el volumen total es de 100 cc. La extracción con 5 veces 20 cc de éter en una centrífuga, el secado de las soluciones etéreas sobre carbonato de potasio y la evaporación proporcionan el producto del título, el 17 α -propadienil-3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17 β -ol.

20.

25.

- 1387606



EJEMPLO 4: 17 α -Propadienilestra-5(10)-en-17 β -ol-3-ona

(compuesto de fórmula Ips, procedimiento de desprotección)

5. El producto del Ejemplo 3, 17 α -propadienil-3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17 β -ol (2,0 g), se disuelve en una mezcla de 20 cc de ácido acético glacial y 2 cc de agua. Después de 2 horas se añaden 200 cc de agua, y el producto se extrae con acetato de etilo (5 veces 10 cc). La evaporación de los extractos de acetato de etilo proporciona el producto del
10. título, la 17 α -propadienilestra-5(10)-en-17 β -ol-3-ona, en forma de sólido cristalino. P.F. 116-122 $^{\circ}$.

EJEMPLO 5: 17 α -Propadienilestra-4-en-17 β -ol-3-ona

(compuesto de fórmula Ips, procedimiento de desprotección)

15. El producto del Ejemplo 3, 17 α -propadienil-3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17 β -ol (5,5 g), se disuelve en una mezcla de 50 cc de metanol y 1,5 cc de ácido clorhídrico acuoso 11 normal y se mantiene a 30 $^{\circ}$ durante 30 minutos. Después de diluir con 700 cc de agua, el producto se extrae con cloruro de metileno (5 veces 15 cc). La evaporación de las soluciones de cloruro de metileno secadas, seguida por la recristalización del residuo a partir de ciclohexano, proporciona
20. el compuesto puro, la 17 α -propadienilestra-4-en-17 β -ol-3-ona. P.F. 130-133 $^{\circ}$.

25. EJEMPLO 6: Mediante uso de las condiciones del Ejemplo 3,

Etapas 1, 2 y 3, y Ejemplo 5, respectivamente, y

en lugar de 3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17-ona

usando como material inicial:

- a) Eter 3-tetrahidropiránílico de estrona,
30. b) 3-metoxi-13-etilgona-2,5(10)-dien-17-ona



c) 13-n-propil-3 β -tetrahidropiraniioxigona-2,5(10)-dien-17-ona,

se obtienen los productos siguientes:

5. a) 17 α -propadienilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol (Is),
 b) 13-etil-17 α -propadienilgona-4-en-17 β -ol-3-ona (Ips)
 c) 17 α -propadienil-13-n-propilgona-4-en-17 β -ol-3-ona (Ips)

10. EJEMPLO 7: Mediante uso de las condiciones del Ejemplo 3, Etapas 1, 2 y 3, y Ejemplo 4, respectivamente, y, en lugar de 3-metoxiestra-2,5(10)-dien-17-ona, usando como material inicial:

3-metoxi-13-etilgona-2,5(10)-dien-17-ona

se obtiene el producto siguiente:

13-etil-17 α -propadienilgona-5(10)-en-17 β -ol-3-ona (Ips).

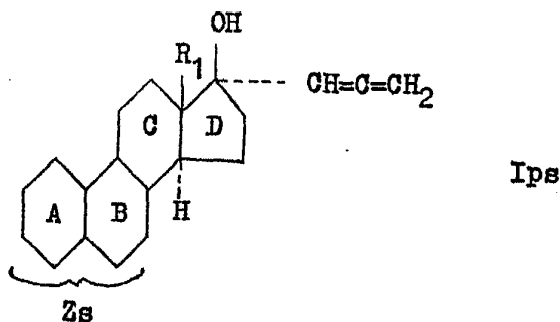
N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en
20. Norteamérica con el nº 778.777 de 25 de noviembre de 1.968 y a una solicitud de Patente presentada en Suiza con el nº 16.955/69 de 13 de noviembre de 1.969, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por
25. 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 17 α -(ALQUILLO INFERIOR)ALENIL-CARBINOLES; caracterizándose por lo siguiente:

MGE

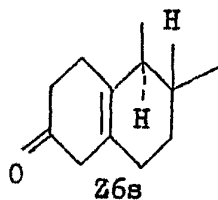


1.- Procedimiento para la obtención de 17 α -(alquilo inferior)alenil-carbinoles de fórmula Ips:

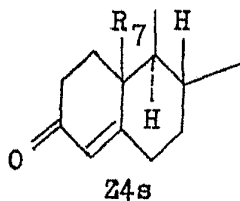


5. en donde R₁ representa un grupo alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, Zs, que abarca los anillos A y B y los sustituyentes en los mismos, representa:

ii)



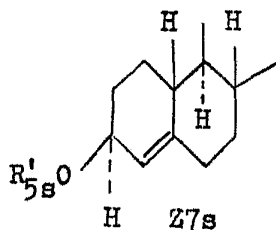
iii)



10.

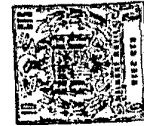
en donde R₇ representa hidrógeno o un grupo metilo,

iv)



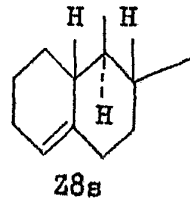
en donde R'_{5s} representa hidrógeno o un grupo alcanilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono,

mc



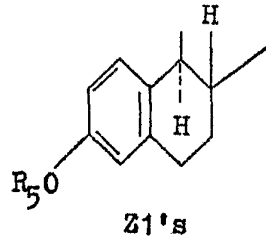
387606

v)



6

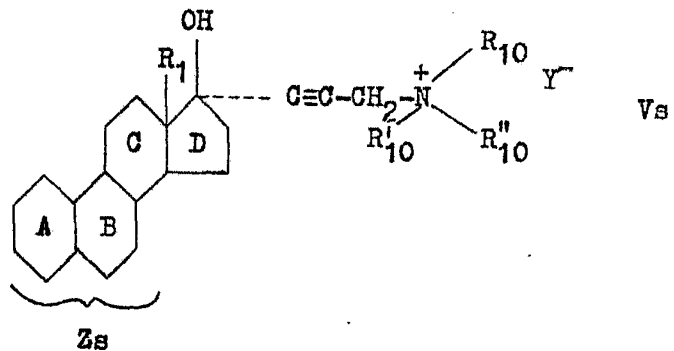
vi)



5.

10.

en donde R_5 representa hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono, o un grupo alcanilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula Vs:



15.

en donde R_1 y Zs son como definidos arriba, con la condición adicional de que Zs esté en forma protegida, cuando sea necesario, cada una de R'_{10} y R''_{10} , que pueden ser iguales o diferentes, representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o pueden estar unidas para formar junto

m/e

387606



- con el átomo de nitrógeno un anillo pirrolidino o piperidino, R_{10} representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, e Y^n representa un grupo de partida nucleófila, tal como un cloruro, bromuro, yoduro, sulfonato de metilo o ión de p-toluenosulfonato, y R_{10} , R'_{10} y R''_{10} son preferentemente iguales con un reactivo de hidruro de metal complejo tal como el hidruro de litio-aluminio en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, y, cuando en el producto resultante, Zs está en forma protegida, desprotegiendo tal forma.
- 5.
- 10.

2.- Procedimiento para la obtención de 17α -(alquilo inferior)alenil-carbinoles; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

- Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.
- 15.

Madrid,
13 JUN. 1973
SANDOZ A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmado L. Garcia Fernández