



401968

Int. Cl.²: C07D//A61K

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

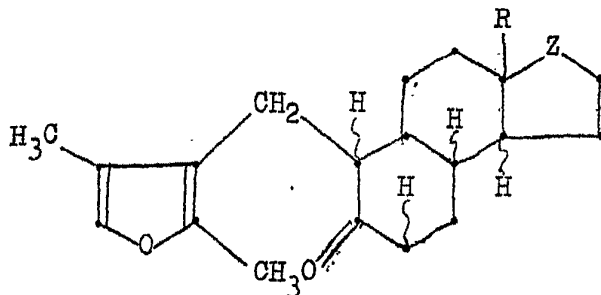
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PERHIDROBENZIN-
DENOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE &
CIE, S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a un procedimiento pa-
ra la preparación de perhidrobenzindenos de la fórmula

5.

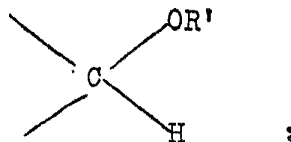


I



en donde R es un grupo alquilo primario de 1 a 5 átomos de carbono, Z es carbonilo, alquilendioxi inferior-metileno, dialcoxi inferior-metileno, fendioxi-metileno o un grupo de la fórmula

5.



en donde R' es hidrógeno, alquilo inferior, acilo inferior o tetrahidropiraniilo.

10.

Según se utiliza a través de toda la especificación en las cláusulas anexas, el término "grupo alquilo" representa un grupo hidrocarbilo alifático saturado, ya sea de cadena recta o ramificada; el término "grupo alquilo primario" representa un grupo alquilo que tiene su ligadura de

15.

valencia de un carbono con por lo menos dos hidrógenos; el término "grupo acilo" se utiliza con respecto a los ácidos monocarboxílicos, y el término "inferior" según se aplica a cualquiera de los grupos anteriores, representa un grupo que tiene una estructura de carbón que contiene hasta, o

20.

incluye, ocho átomos de carbono tal como metilo, etilo, butilo, ter-butilo, hexilo, 2-etilhexilo, formilo, acetilo y benzoilo. La fraseología "alquilendioxi inferior-metileno" se utiliza para indicar una porción oxo cetilizada, y comprende porciones de la fórmula -ORO-, en donde R es alquile-

25.

no inferior. Son porciones de ejemplo, etilendioxi-metileno, 2,2-dimetil-1,3-propilendioxi-metileno o 2,3-butilendioxi-metileno. Fondioxi representa un grupo formado por la separación de los átomos de hidrógeno de ambos grupos hidroxilo de un dihidroxibenceno tal como pirocatecol.

30.

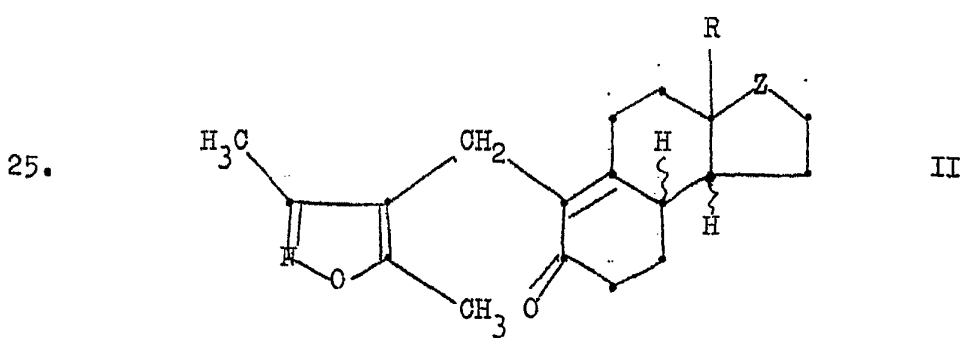
En las fórmulas presentadas aquí, los diversos

401968



- substituyentes en los compuestos cíclicos se unen al núcleo cíclico por una de las tres anotaciones, la línea a continua- (————) indicando un substituyente, el cual está en la orientación beta, una línea punteada(-----) indicando un substituyente el cual está en la orientación alfa, o una línea ondulada (~~~~), que indica un substituyente, el cual puede estar ya sea en la configuración alfa o beta. Las fórmulas representadas aquí indican los compuestos en su forma racémica excepto por el substituyente definido por R, el cual ha sido arbitrariamente indicado, como teniendo la orientación beta. Sin embargo, se apreciará que el proceso descrito en la presente conduce únicamente por sí mismo la preparación de cada uno de los compuestos en su forma ópticamente activa en cuyo caso la configuración absoluta indicada en C₁₃ (numeración de esteroide) es aquella de los esteroides que se presenta en forma natural. La designación R y S de la estereoquímica absoluta se describe totalmente por R.S. Cahn y otros, *Experientia* 12. 81(1956).

El procedimiento de la presente invención comprende de hidrogenar catalíticamente un compuesto de la fórmula



30.

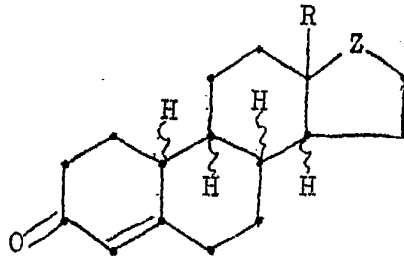
= 4 = 401968



en donde R y Z son según se definió antes.

La hidrogenación se efectúa preferiblemente en un solvente alcohólico inferior, v.gr. etanol, utilizando un catalizador de metal paladio y portador de carbón, aun-

5. que pueden utilizarse otros catalizadores de metal noble. La hidrogenación se conduce bajo condiciones neutras, ácidas, o débilmente básicas, substancialmente a presión atmosférica y a temperatura ambiente, a manera de hidrogenar selectivamente la unión Delta⁹⁽¹⁰⁾ sin hidrogenar substancialmente la porción de isoxazolilo. Son bases débiles adecuadas para este propósito, mono- di- o trialquilaminas inferiores, preferiblemente trietilamina. Se ha encontrado que el empleo de la base en esta etapa de hidrogenación ayuda a promover selectivamente la formación del compuesto
10. de la fórmula I, el cual tiene una configuración trans-anti-trans, cuando se emplean las trans-anti-enonas de la fórmula II como material de partida. De esta manera, empezando con un compuesto de la fórmula II, en donde R está en la posición beta, y en donde los átomos de hidrógeno se unen a los átomos de carbono 8 y 14 (numeración de esteroide) están en una posición beta y alfa, respectivamente la selectividad de la reacción conduce a la formación de los compuestos de la fórmula I con un átomo de hidrógeno en la posición 9alfa.
- 15.
- 20.
25. Los compuestos que se preparan de conformidad con el procedimiento de la presente invención son intermedarios valiosos para la preparación de esteroides farmacológicamente activos, por ejemplo de la fórmula

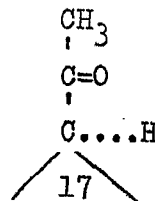


III

5.

El compuesto de la fórmula III, en donde Z es carbonilo y R es etilo (19-nor-18-homo-androst-4-eno-3,17-diona), puede alquinilarse selectivamente mediante un acetiluro organometálico que produce norgestrel (13beta-etil-10. -17alfa-etinil-17-hidroxi-gon-4-eno-3-ona), un agente progestacional conocido. Son ejemplos de los agentes de alquinilación adecuados para efectuar la conversión a norgestrel, los acetiluros alcalinos tales como acetiluro de litio, acetiluro de potasio, acetiluro de sodio y similares. La reacción se lleva a cabo en presencia de amoníaco líquido en 15. un sistema solvente adecuado tal como benceno o tolueno. La alquinilación se efectúa preferiblemente a la temperatura de reflujo del medio de reacción, aún cuando son adecuadas temperaturas de -60°, a 30°C. Son ejemplos de otros reactivos adecuados para efectuar la adición acetilénica, complejo diamínico de acetiluro de litio en dimetilformamida como solvente. 20.

Los compuestos de la fórmula III, en donde Z es carbonilo, pueden convertirse a los compuestos de pregnano 25. conocidos, correspondientes farmacéuticamente valiosos, esto es, compuestos en los cuales Z es de la fórmula



30.



mediante procedimientos conocidos. Estos procedimientos para convertir androstran-17-onas a pregnanos se efectúan mejor si se protegen inicialmente todos los grupos carbonilos diferentes a aquel en C-17. De esta manera, por ejemplo, la 19-nor-androst-4-eno-17,3-diona, puede convertirse a 19-nor-progesterona.

El compuesto 19-nor de la fórmula III, en donde R es propilo, es un inhibidor de la ovulación. Adicionalmente, los compuestos de la fórmula III, en donde R es metilo y Z es carbonilo, se han convertido a acetato de 19-nor-testosterona (J. Org. Chem. 26, 3904 [1961] L. J. Chinn y otros).

La preparación del material de partida de la fórmula II, así como también la transformación de los compuestos de la fórmula I a esteroides de la fórmula III, se describen en la patente Belga núm. 742.090.

En las cláusulas, todos los compuestos deben considerarse, que incluyen, independientemente, la forma racémica del compuesto e independientemente cada forma enantiomérica a menos que se indique específicamente de otra manera.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos pero no limitativos de la invención. Todas las temperaturas están establecidas en grados centígrados.

25.

EJEMPLO 1

Se hidrogenó a presión atmosférica y a temperatura ambiente una mezcla de 1.00 g. de trans-anti-6-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-metil]-3a-metil-3,7-dioxo-1,2,3a,4,5,7,8-9a,9b-décahidro-3H-benz[e]indeno, 60 mg. de paladio sobre carbón al 10%, y 100 ml. de una mezcla de 3:1 de eta-

30.



- nol y trietilamina. En el transcurso de una hora, se absorbió un equivalente de hidrógeno, y la absorción cesó. Normalmente, el producto no se aisló. En un caso, sin embargo, el catalizador se separó mediante filtración y después de la
5. separación del solvente, el producto crudo se cristalizó en benceno-hexano para dar el trans-anti-trans-anti-6-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-metil]-3a-metil-3,7-dioxo-perhidro-benz[e]indeno racémico puro, como prismas blancos de un punto de fusión de 137,5-139,5°.

10.

EJEMPLO 2

- Se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente, una solución de 1,308 g. de (+)-trans-anti-6-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-metil]-3a-metil-3,7-dioxo-1,2-3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahidro-3H-benz[e]indeno en 100 ml. de etanol-trietilamina 3:1, que contiene 80 mg. de paladio sobre carbón al 10%. Después de una hora y media cesó la absorción de hidrógeno. La filtración, seguida por la separación del solvente, dió trans-anti-trans-6-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-metil]-3a-metil-3,7-dioxo-perhidro-benz[e]
15. indeno, como una espuma incolora. Este producto crudo se recuperó en 10 ml. de etilenglicol y 75 ml. de benceno, y se calentó con 750 mg. de ácido p-toluensulfónico a reflujo con nitrógeno, con separación azeotrópica de agua durante 20 horas. La solución enfriada se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La separación del solvente dió trans-anti-trans-6-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-metil]-3,3-7,7-bis-(etilendioxi)-3a-metil-perhidro-benz[e]indeno como una resina amarilla pálida. Se hidrogenó una solución del
20. producto crudo en 100 ml. de etanol, que contiene 2,5 g de
- 25.
- 30.

= 8 = 401968



- hidróxido de potasio y 100 mg. de paladio sobre carbón al 10%, a presión atmosférica y a temperatura ambiente. La absorción de un equivalente de hidrógeno tomó 5.0 horas. El catalizador se separó mediante filtración, y el solvente se separó del filtrado hasta que permaneció un residuo de aproximadamente 5 ml. A esta solución de la amida viníloga se agregaron 150 ml. de hidróxido de potasio acuoso al 20%. La mezcla se desgasificó, se colocó bajo nitrógeno, se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 16 horas, se enfrió, y se extrajo con benceno. Las soluciones bencénicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La separación del solvente dió trans-anti-trans-3,3,7,7-bis-(etilendioxi)-3a-metil-6-(3-oxobutil)-perhidro-benz[e]indenno como una resina incolora. Este material se recuperó en 50 ml. de metanol, se desgasificó y se colocó bajo nitrógeno. A la solución se agregaron 5 ml. de ácido clorhídrico 4 normal y la solución resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución enfriada se diluyó con agua y se extrajo con benceno. Las soluciones bencénicas se lavaron con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La separación del solvente dió 19-nor-androstan-diona cruda, como un sólido cristalino de color canela pálido. La filtración de este material a través de gel de sílice con benceno-éter 9:1, seguida por cristalización de acetona-hexano dió (+)-19-nor-androst-4-eno-3,17-diona como plaquetas brillantes, p.f. 173-174°.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 3

- A una solución de 11.35 g de trans-anti-6-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-metil]-3a-etil-3,7-dioxo-1,2,3a,4,5,
- 30.

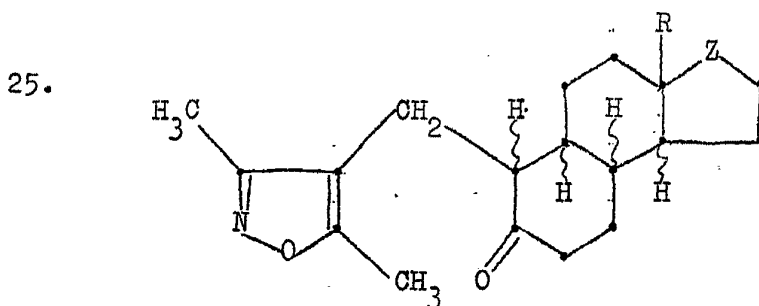


- 7,8,9,9a,9b-decahidro-3H-benz[o]indeno racémico en 300 ml. de etanol absoluto y 100 ml. de trietilamina, se agregaron 500 mg de catalizador de paladio sobre carbón al 5%, y la suspensión resultante se hidrogenó a presión atmosférica y a temperatura ambiente. Después de 2.^o horas, cesó la absorción de hidrógeno (895 mg; teórico = 825 ml). El catalizador se separó mediante filtración y se lavó con etanol nuevo. El solvente se separó a presión reducida (finalmente a 50^o y 0.01 mm. para separar las últimas huellas de trietilamina)
5. para dar trans-anti-trans-6-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-metil]-3a-etil-3,7-dioxo-perhidro-benz[e]indeno racémico, como agujas blancas pequeñas p.f. 143,5-146^o a partir de cloruro de metileno-éter.
- 10.

N O T A

15. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisional de la solicitud de patente de invención núm. 373.754 del 21-11-69 con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial núm. 778.314 del 22 de noviembre de 1968.
- 20.

1.- Procedimiento para la preparación de perhidrobenzindenos, de la fórmula

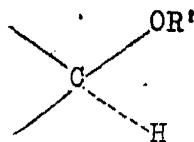


I



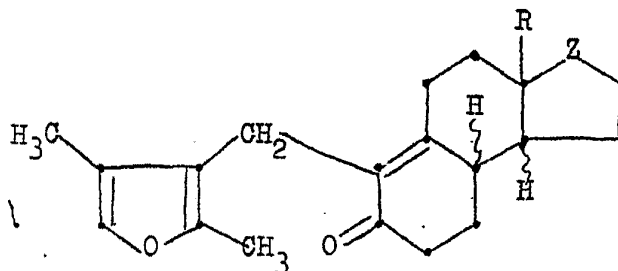
en donde R es un grupo alquilo primario de 1 a 5 átomos de carbono y Z es carbonilo, alquilendioxi inferior-metileno, dialcoxi inferior-metileno, fendioxi-metileno o un grupo de la fórmula

5.



R' es hidrógeno, alquilo inferior, acilo inferior o tetra-hidropiranol, que comprende hidrogenar catalíticamente un compuesto de la fórmula

10.



15.

II

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la hidrogenación se lleva a cabo a presión atmosférica y a temperatura ambiente en un solvente orgánico inerte.

20.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el catalizador es paladio.

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el medio de reacción contiene una mono-, di- o tri-alquilamina inferior.

25.

5.- Procedimiento para la preparación de perhidrobenzindenos.

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

30.

Madrid, a 21 ABR. 1972
P.a.

JAIMÉ ISERN
P. B.

firmado: JOSÉ L. MORÁ

