

F.C. 4-II-75

-1



Int. Cl.²: C07D

409205

Como divisional de la solicitud de patente
No. 379.556 del 11 de Mayo de 1970

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,

NEW JERSEY, U.S.A.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE UN 1,2 α -METILEN-6,7 α -DIHALOMETI

LEN-20-ESPIROX-4-ENO 3-OXIGENADO.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 21.183 del 19-3-70

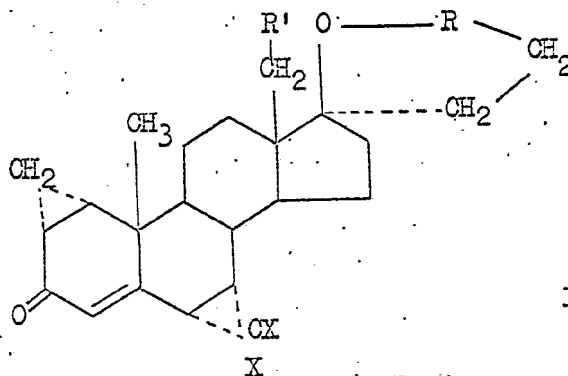


RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan 1,2 α -metilen-20-espirox-4-en-3-onas y los correspondientes 3-oles y sus derivados ésteres acílicos con sustituyentes 6,7 α -halometileno, 7-aciltio o 6-halógeno; los compuestos presentan actividad antiandrogénica.

MEMORIA

El presente invento se refiere a nuevos compuestos de las siguientes fórmulas:



donde X representa cloro o flúor y puede ser el mismo o diferente, R' representa metilo o hidrógeno y R representa metileno (-CH₂-) o ceto (>C=O).

Además, este invento se refiere a nuevos compuestos de Fórmula I en los que el grupo 3-ceto es reducido al 3- ξ -ol y también puede ser acilado al esteroide éster 3- ξ -acílico. Preferiblemente, se preparan los ésteres alcoólicos inferiores (C = 1-6) de los esteroides 3- ξ -ol.

Los nuevos compuestos de este invento son antagonistas andrógenos específicos que son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de las alteraciones hiperandrogénicas. Son especialmente útiles en el tratamiento del acné resultante de la hiperandrogenicidad. Pueden ser adminis

409205

- 3 -



1 trados por vía oral, subcutánea o tópica en formulaciones
adecuadas. Por ejemplo, puede prepararse un ungüento hidro
fílico adecuado para aplicación tópica conteniendo 5 % en
5 peso de 1,2 α -metilen-6,7 α -diclorometilen-20-espirox-4-en-
3-ona en un vehículo dipropilenglicólico y polietilenglicó-
lico, mezclando los componentes ligeramente calientes y en
friando. Pueden prepararse ungüentos conteniendo de 0,5 a
20 % en peso del compuesto esteroideo.

10 También se puede formular una preparación del ti-
po de crema como vehículo del ingrediente activo. Se mez-
cla un polietilenglicol (P.M. = 200-300) conteniendo 6 % -
de 1,2 α -metilen-7 α -acetiltio-20-espirox-4-en-3-ona con -
alcohol bencílico, benzoato de bencilo y estearato sódico.
Se obtiene una crema viscosa translúcida. Pueden preparar-
15 se cremas de esta naturaleza conteniendo de 3 a 20 % en pe-
so del esteroide deseado.

20 Los compuestos activos de este invento también -
pueden ser mezclados en composiciones farmacéuticas como -
barras de ungüento sólido moldeadas en la forma deseada o
en lociones. Estas últimas pueden ser suspensiones del ti-
po aceite en agua o agua en aceite, utilizando ceras y és-
teres que son no tóxicos y generalmente utilizados en la -
técnica.

25 Los compuestos de este invento pueden ser prepa-
rados por el procedimiento indicado en el Esquema de Reac-
ción dado más adelante.

30 El material de partida para el procedimiento in-
dicado en el Esquema de Reacción es 17 α -(3-hidroxiopropil)
-17 α -hidroxiandrost-4-en-3-ona (Compuesto K). Este com-
puesto se hace reaccionar con un ortoformiato de alquilo y

409205



1
5
10
15
20
25
30

un alcohol, como metanol o etanol, en presencia de un ácido mineral para formar el grupo 3-alcoxi-3,5-dieno. Los reactivos preferidos son el ortoformiato de metilo y el ortoformiato de etilo, aunque puede utilizarse uno cualquiera de los grupos alquilo inferior 1-6. Este procedimiento da lugar a la preparación del Compuesto L. Este último se trata después con cloronilo a reflujo en un disolvente inerte que sirve para deshidrogenar el compuesto y separar el grupo alquilo, preparando así el Compuesto M. Este último es después 6,7 α -dihalometilado utilizando el trihaloacetato sódico deseado, de fórmula $X-\overset{X}{\underset{Y}{C}}-COOM$, donde M puede ser sodio, potasio o similares, Y es cloro y X tiene el mismo significado que en la Fórmula I. La relación molar de Compuesto A a haloacetato es alrededor de 1-30 y preferiblemente se emplea un exceso de diez veces del haloacetato. La temperatura de la reacción es de 150-250 $^{\circ}$ C, preferiblemente de 180-225 $^{\circ}$ C. La reacción tiene lugar en un período de 1 a 5 horas y generalmente dentro de unas 2 a 3 horas.

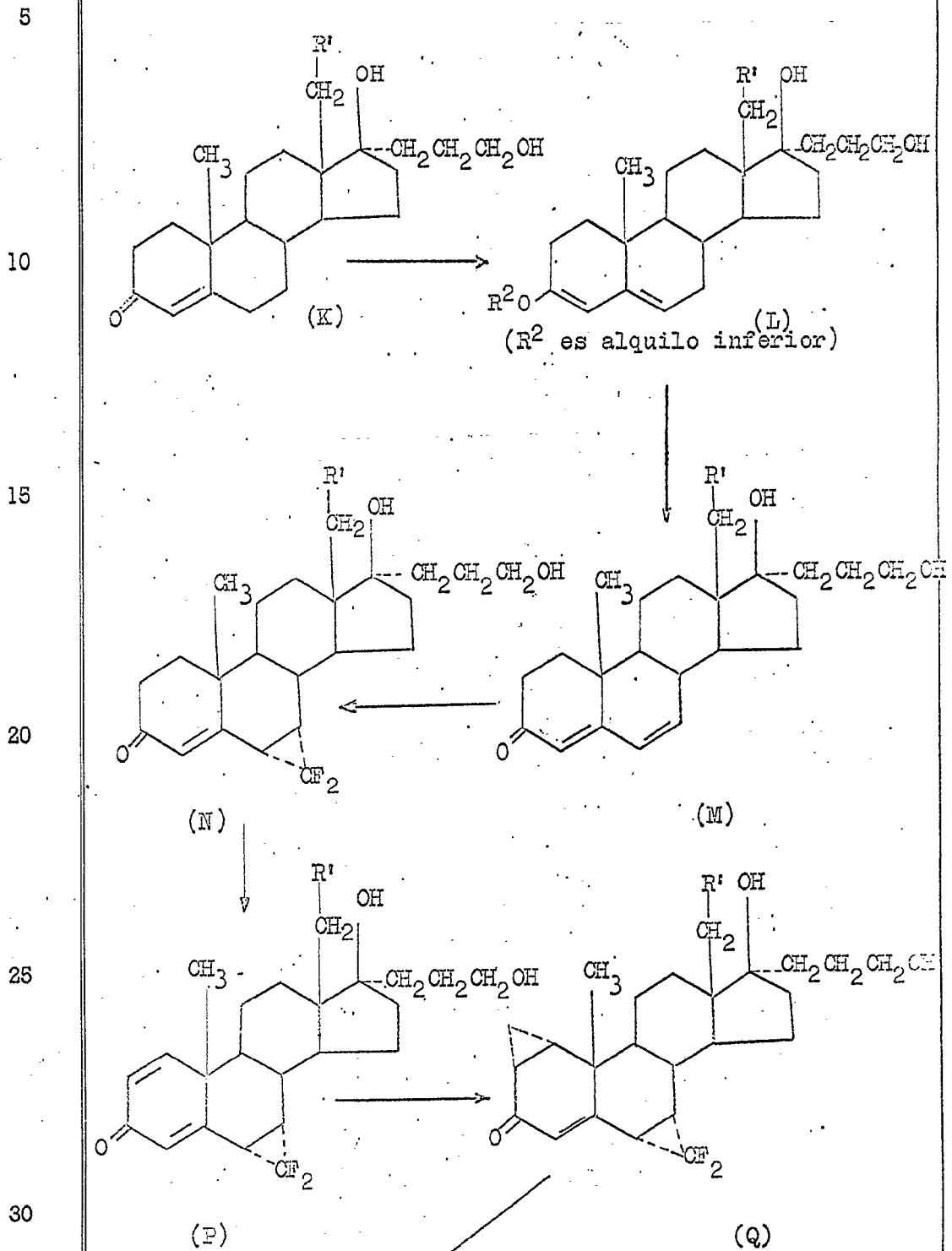
El disolvente orgánico puede ser cualquier disolvente que no reaccione en presencia de los dos reactivos principales. De preferencia, es recién destilado o por lo menos está exento de impurezas oxigenadas disueltas. Los disolventes adecuados son el éter dimetílico de dietilenglicol y el éter dimetílico de trietilenglicol.

El trihaloacetato de metal alcalino particular empleado depende de la identidad de los sustituyentes X en el grupo 6,7 α -halometileno. Utilizando el trihaloacetato sódico preferido como ejemplo, si se desea obtener 6,7 α -difluormetileno, se emplea clorodifluoracetato sódico. Cuando se desea 6,7 α -diclorometileno, es adecuado el tricloroa



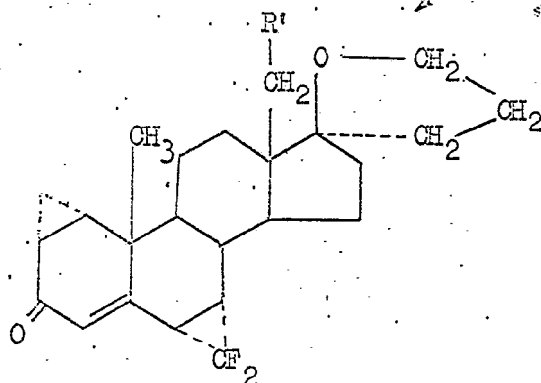
1 cetato sódico. Cuando el producto deseado es un 6,7 α -clo-
 rofluormetileno, puede utilizarse diclorófluoracetato sódico.
 5 co. El compuesto resultante es el Compuesto N.

ESQUEMA DE REACCION





(Q)



(Ia)

El Compuesto N puede ser tratado después con diclorodicianobenzoquinona para formar un doble enlace en 1-2 (Compuesto P) y este último se hace reaccionar con el reactivo Corey produciendo el 1,2 α -metilenesteroide (Compuesto Q).

El Compuesto Q se convierte en el Compuesto Ia - por reacción del primero con un cloruro de alquilsulfonilo o de arilsulfonilo en soluciones piridínicas. Las sustancias reaccionantes adecuadas son el cloruro de toluensulfonilo y el cloruro de metanosulfonilo. El cloruro de alquilsulfonilo o arilsulfonilo se agrega a la solución de Compuesto Q en piridina y esta solución, después de lavar la vasija con nitrógeno, se agita durante varias horas mientras se mantiene la temperatura a unos 0 $^{\circ}$ C. Una vez completada la reacción, se agregan agua y hielo y el precipitado - que se forma se separa por extracción con un disolvente - adecuado, como acetato de etilo. El extracto se lava inmediatamente con solución acuosa diluída y fría de un ácido mineral, como ácido sulfúrico y después con agua y solución acuosa diluída de bicarbonato sódico, se seca sobre el sulfato magnésico anhidro y se filtra. El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida.



1 El residuo es 1,2 α -metilen-6,7 α -difluormetilen-
20-epirox-4-en-3-ona, Compuesto Ia.

5 Los nuevos 3- ξ -oles y ésteres acílicos de los
Compuestos Ia pueden ser preparados fácilmente haciendo -
reaccionar cualquiera de los Compuestos Ia con un agente -
reductor, como borohidruro sódico, hidruro de litio y tri-
terc-butoxialuminio o hidruro de litio y aluminio. El 3-ol
así preparado puede ser acilado después; por ejemplo con -
anhídrido acético en piridina para formar el acetilato. Pre-
10 feriblemente se preparan los ésteres alcanólicos inferio-
res, conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono en la porción
éster.

Los siguientes ejemplos ilustran mejor este inven-
to.

15 EJEMPLO 1

17 α -(3-Hidroxiopropil)-17 β -hidroxiandrosta-4,6-dien-3-ona

V
A 1 g. de 17 α -(3-hidroxiopropil)-17 α -hidroxian-
drost-4-en-3-ona, (A) en 10 ml. de etanol seco se añaden -
1,5 ml. de ortoformiato de etilo y 1 g. de ácido toluensul-
20 fónico. La mezcla se agita brevemente a la temperatura am-
biente y después se diluye con agua dando el 3-etoxi-3,5-
dieno crudo. Este último, por tratamiento con N-bromosuc-
cinimida en 30 ml. de dioxano acuoso al 5 % conteniendo 3
ml. de ácido acético glacial, da el compuesto 6-bromo que
25 cuando se calienta a 90 $^{\circ}$ C durante varias horas con 0,5 g.
de bromuro de litio y 0,4 g. de carbonato de litio en 10 -
ml. de dimetilformamida, bajo nitrógeno, da el dieno, 17 α -
(3-hidroxiopropil)-17 β -hidroxiandrosta-4,6-dien-3-ona.



1

EJEMPLO 2

6,7 α -Difluormetilen-17 α -(3-hidroxiopropil)-17 β -hidroxian-
drost-4-en-3-ona.

5

Se calienta a 200 $^{\circ}$ C 1 g. del producto 4,6-dieno del Ejemplo 1, disuelto en 5 ml. de triglima y se trata gota a gota, a lo largo de 1 hora a unos 200 $^{\circ}$ C, con una solución de 5 g. de clorodifluoracetato sódico en 50 ml. del mismo disolvente. La mezcla se enfría y se apaga sobre hielo, extrayendo después con acetato de etilo. Por secado y concentración se obtiene el derivado 6,7 α -difluormetileno crudo. Por recristalización en acetona/hexano se obtiene el compuesto purificado 6,7 α -difluormetilen-17 α -(3-hidroxiopropil)-17 β -hidroxian-drost-4-en-3-ona.

10

15

EJEMPLO 3

6,7 α -Difluormetilen-17 α -(3-hidroxiopropil)-17 β -hidroxian-
drost-1,4-dien-3-ona.

20

Se calienta a reflujo bajo nitrógeno, durante 2 horas, 1 g. del derivado difluormetilénico preparado en el Ejemplo 2, en 15 ml. de benceno con 0,95 g. de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona. El subproducto hidroquinona se filtra y el producto diénico purificado por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/cloroformo, se identifica como 6,7 α -difluormetilo-17 α -(3-hidroxiopropil)-17 β -hidroxian-drosta-1,4-dien-3-ona.

25

EJEMPLO 4

1,2 α -Metilen-6,7 α -difluormetilen-17 α -(3-hidroxiopropil)-
17 β -hidroxian-drost-4-en-3-ona.

30

Se tratan con reactivo Corey, 2 g. de la dienona preparada en el Ejemplo 3. Por recristalización del producto crudo en metanol se obtiene 1,2 α -metilen-6,7 α -difluor



1 metilen-17 α -(3-hidroxiopropil)-17 β -hidroxiandrost-4-en-3-ona.

EJEMPLO 5

5 1,2 α -Metilen-6,7 α -difluormetilen-20-espirox-4-en-3-ona (Ia)

Una solución de 750 mg. del dimetilenesteroide -
preparado en el Ejemplo 4, en 15 ml. de piridina, se trata
con 1,05 equivalentes de cloruro de p-toluensulfonilo, duran-
te la noche, a la temperatura ambiente. Por dilución de la
mezcla con benceno y lavado con bicarbonato y después con -
10 agua, se obtiene el compuesto espiro crudo. Por recristaliza-
ción en hexano y después en éter/éter de petróleo se obtie-
ne el compuesto Ia puro, 1,2 α -metilen-6,7 α -difluormetilen-
20-espirox-4-en-3-ona, p.f. 155-158 $^{\circ}$ C.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-
15 ta, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un -
1,2 α -metilen-6,7 α -dihalometilen-20-espirox-4-eno 3-oxige-
nado, que consiste en tratar una 1,2 α -metilen-6,7 α -dihalo-
20 metilen-17 α -(3-hidroxiopropil) -17 β -hidroxiandrost-4-en-
3-ona con un agente capaz de cerrar el anillo.

2. Un procedimiento, según la Reivindicación 1, en
el que la 1,2 α -metilen-6,7 α -dihalometilen-20-espirox-4-en-
3-ona se trata después con un agente reductor para producir
25 1,2 α -metilen-6,7 α -dihalometilen-20-espirox-4-en-3-ol y -
después es opcionalmente acilada para formar un 1,2 α -metilen-
-6,7 α -dihalometilen-3-alcanoiiloxi-20-espirox-4-eno conte-
niendo el grupo alcanoiiloxi de 1 a 6 átomos de carbono.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el
30 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: -



1 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN 1,2 α -METILEN-
6,7 α -DIHALOMETILEN-20-ESPIROX-4-ENO 3-OXIGENADO.

5 Todo tal y como queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de diez páginas
mecanografiadas.

Madrid, 1 de Diciembre de 1972

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25

30