

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 845**

51 Int. Cl.:

C07J 1/00 (2006.01)

C07J 21/00 (2006.01)

C07J 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2005 E 05101435 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 1586579**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de $\Delta^{(15-16)}$ -17-oxoesteroides y uso de los mismos en la síntesis de compuestos farmacológicamente activos**

30 Prioridad:

08.03.2004 IT MI20040443

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.08.2015

73 Titular/es:

**EUTICALS S.P.A. (100.0%)
Viale Bianca Maria, 25
20122 Milan, IT**

72 Inventor/es:

**GRISENTI, PARIDE;
REZA HELAI, SHARZAD y
PENGO, DANIELE**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 542 845 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de $\Delta^{(15-16)}$ -17-oxoesteroides y uso de los mismos en la síntesis de compuestos farmacológicamente activos

- 5 El gestodeno (17- α -etinil-17- β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona, figura 1) de fórmula

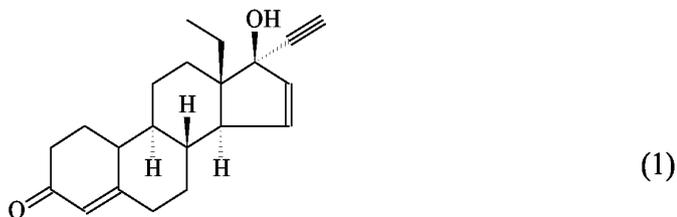
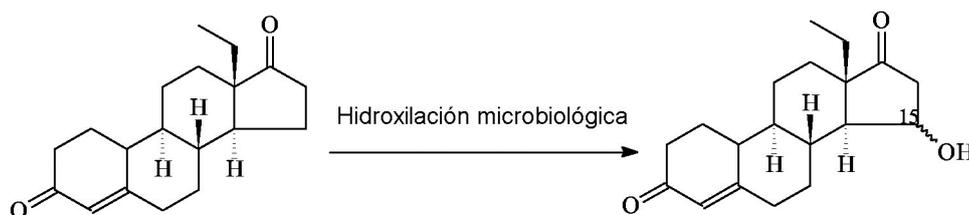


Figura 1

es un progestágeno sintético usado en terapia de reemplazo hormonal y, en combinación con un estrógeno, como anticonceptivo oral.

- 10 Esta molécula, descrita por primera vez por H. Hofmeister en 1975 (documento DE2546062) es un progestágeno de tercera generación con baja actividad androgénica y probablemente efectos secundarios reducidos en relación con los progestágenos de segunda generación, tal como, por ejemplo, levonorgestrel (J. Obstet. Gynecol. 15:195-200 1995).

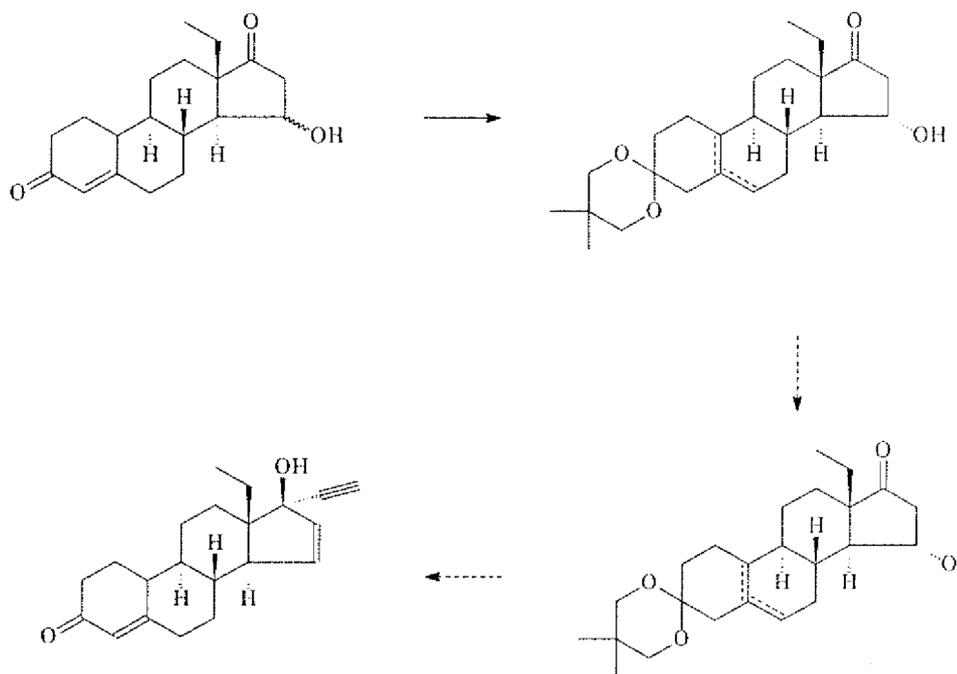
- Hay muchas patentes de procedimientos que describen la síntesis de esta molécula (documentos DE2546062; DE2636404; DE2636407; DE2749104; EP201452; EP700926) y que especifican la 18-metil-4-estren-3,17-diona (2a) como el compuesto de partida; estas patentes usan un enfoque químico/microbiológico. Partiendo de la 18-metil-4-estren-3,17-diona (2a), que está comercialmente disponible, la etapa crucial para la síntesis de análogos de gestodeno, y en general de su Δ^{15-16} , es precisamente la introducción del doble enlace en esta posición específica. Este doble enlace se introduce generalmente por medio de una reacción de eliminación realizada sobre un derivado que se hidroxila en posición 15, que él mismo se preparó mediante una transformación microbiológica de 18-metil-4-estren-3,17-diona (2a) (documento US4,081,537); los rendimientos indicados para esta etapa microbiológica, que proporciona el uso de *Penicillium raistrickii* ATCC10490, son de un 76 % (esquema 1):



Esquema 1

- Los datos de la bibliografía publicada posteriormente a la patente US4,081,537 citada describen esta etapa microbiológica como mucho menos que satisfactoria bien con respecto a los rendimientos de bioconversión como a los rendimientos de purificación y recuperación para el producto hidroxilado a partir del medio de fermentación (Journal of Basic Microbiology (1991), 31(5), 385-90.; Mededelingen van de Faculteit Landbouwwetenschappen, Universidad de Gante (1991), 56(4b), 1785-7.; Folia Microbiologica (Praga, República Checa) (1992), 37(4), 249-55.; Acta Biotechnologica (1995), 15(2), 161-71; Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic (1998), 5(1-4), 385-387; Huaxue Xuebao (2001), 59(4), 604-609).

De acuerdo con el procedimiento descrito en la patente US4,081,537 y mostrado en el siguiente esquema:



Esquema 2

este intermedio hidroxilado (15- α -hidroxi-18-metil-4-estren-3,17-diona) se convierte posteriormente en el producto deseado por medio de una secuencia de reacción que proporciona, entre otros, la protección de la cetona en posición 3 como un cetal, la esterificación del hidroxilo en posición 15 y la etinización de la cetona en posición 17. La hidrólisis ácida posterior del producto de reacción bruto produce gestodeno en rendimientos de procedimiento totales de un 21 % partiendo de 18-metil-4-estren-3,17-diona (2a). J. Am. Chem. Soc 1982, 104(1), 303-305 también describe la protección de la cetona en posición 3 de un análogo de 3-ceto-androstan-15-ona mediante un etilcetal.

5

Los derivados de androst-15-en-17-ona se pueden preparar partiendo de sus análogos de androstan-17-ona a través de sulfinilación con metilbencenosulfinato e hidruro de sodio, y se someten a continuación a pirólisis en xileno con N,N-dimetilanilina (Bull. Pol. Acad. Sci. Chem. 1986, 34(7-8), 305-311).

10

B. M. Trost et ál. describe en Chem. Rev. 1978, 78(4), 363-382 que el fenilsulfuro correspondiente del éter metílico de la estrona se puede obtener a través de una reacción de sulfinilación con difenildisulfuro, que se oxida posteriormente con ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA) para proporcionar el compuesto insaturado deseado.

15

El documento EP700926 da a conocer la reacción de etinización de una 3-cetal-androst-5,17-dien-15-ona mediante acetilida de Li e hidrólisis posterior para dar un núcleo de androst-4,17-dien-3,15-diona.

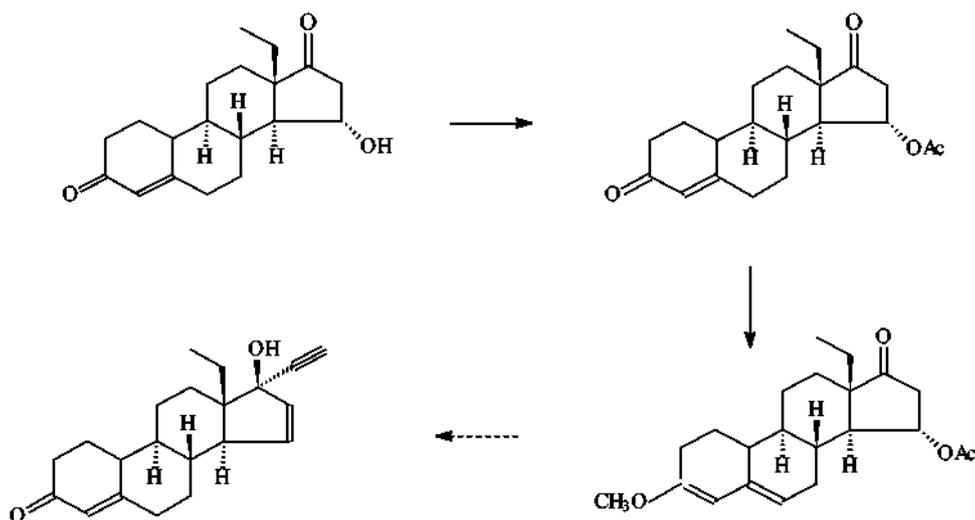
Otro punto crítico de esta ruta sintética reside en el hecho de que el grupo protector en posición 3 da como resultado el desplazamiento del doble enlace que estaba inicialmente en posición Δ^4 para dar lugar a una mezcla de intermedios protegidos en los que el doble enlace se sitúa un 50 % en posición 5-6 y un 50 % en posición 5-10. Como resultado, estos intermedios sintéticos no se pueden aislar como sólidos cristalinos, sino en forma oleosa y, de este modo, únicamente se pueden purificar mediante cromatografía.

20

La bibliografía publicada posteriormente a la citada (documento EP201452 y *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 36 (1) 781-783, 1986) describe una ruta sintética alternativa para el gestodeno, partiendo de nuevo de 15- α -hidroxi-4-estren-3,17-diona, que proporciona protección a la cetona en posición 3 como metilenoléter e introduciendo, de este modo, el etinilo en posición 17. El intermedio resultante no se aísla a partir de la mezcla de reacción, sino que se trata en un medio ácido, haciendo posible, en una etapa única, que se restablezca el sistema 3-ceto- Δ^4 y se introduzca el doble enlace en posición 15-16.

25

Este procedimiento hace posible obtener gestodeno con rendimientos totales de un 47 % (partiendo de 18-metil-4-estren-3,17-diona (2a)) como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 3

5 Sin embargo, cuando se reproduce experimentalmente, el procedimiento descrito anteriormente no da lugar a los rendimientos de reacción indicados, en tanto que, además de gestodeno, se forman dos productos secundarios en una cantidad superior a un 10 %. Puesto que todo intento de purificar el producto resultante mediante cristalización demostró ser ineficaz, se usaron procedimientos cromatográficos y, de este modo, se obtuvo gestodeno puro, pero a costa de los rendimientos de procedimiento totales y haciendo uso de un procedimiento de purificación que es siempre desfavorable en una escala industrial. Otro posible procedimiento de introducción del doble enlace en posición 15-16 del anillo del esteroide D se ha propuesto por McMorris et ál. (Tetrahedron 46, 7, 2287-2306, 1990) y sustancialmente proporciona la introducción de bromo en posición 16 de un 17-β-cetal. Sin embargo, esta ruta sintética ha demostrado ser bastante insatisfactoria en este caso, bien debido a la laboriosa conversión requerida por el sistema 3-ceto-Δ⁴ presente en el anillo A, y puesto que, durante la eliminación de la cetona en posición 17 en un medio ácido, también ocurre una migración parcial del doble enlace desde la posición 15-16 a la posición 14-15.

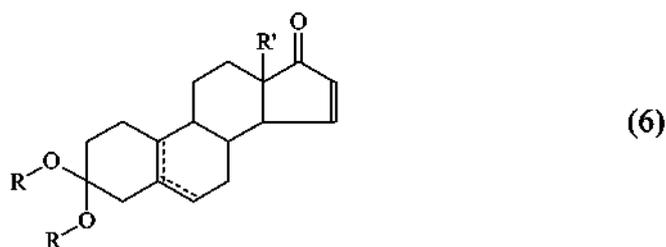
15 Un posible procedimiento alternativo par formar el doble enlace 15-16 que se ha sometido a prueba, es la reacción con difenildiseleniuro como se describe en Steroids 61, 74-81, (1996); lamentablemente, este procedimiento asimimo ha demostrado ser insatisfactorio en tanto que, en las condiciones descritas, no es posible obtener el derivado de 16-fenilseleniuro correspondiente.

20 En conclusión, a la luz de lo que se ha verificado experimentalmente, los procedimientos conocidos actualmente para la preparación de Δ¹⁵⁻¹⁶-17-oxoesteroides y, en particular, de gestodeno no son del todo satisfactorios, al menos en términos de rendimiento y complicaciones experimentales.

25 Sin embargo, de modo sorprendente, se ha encontrado que es posible preparar Δ¹⁵⁻¹⁶-17- oxoesteroides y, en particular, gestodeno, por medio de un procedimiento excusivamente químico fácilmente aplicable industrialmente que hace posible, partiendo de los mismos sustratos, evitar la laboriosa etapa de hidroxilación microbiológica y lograr una considerable mejora en los rendimientos de procedimiento totales, sin tener que hacer uso de reactivos particularmente peligrosos.

Descripción de la invención

La presente invención, por consiguiente, proporciona un procedimiento para la preparación de Δ¹⁵⁻¹⁶-17-oxoesteroides de fórmula



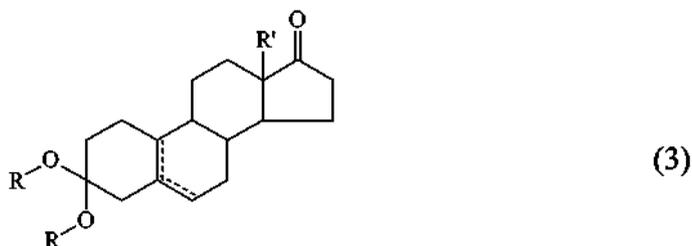
en la que

R' representa hidrógeno, metilo o etilo,

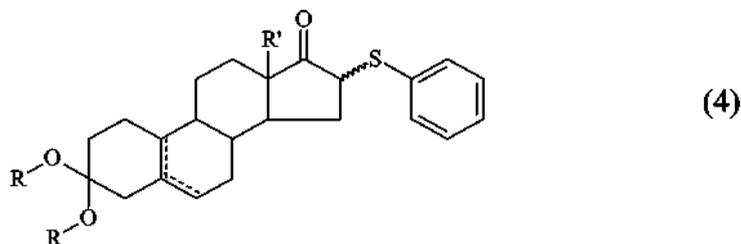
los dos ejemplos de R representan conjuntamente un grupo divalente $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, y la línea discontinua representa un doble enlace 5-6 o 5-10, o una mezcla de los mismos,

5 que comprende:

a) la reacción de un 17-oxoesteroide de fórmula



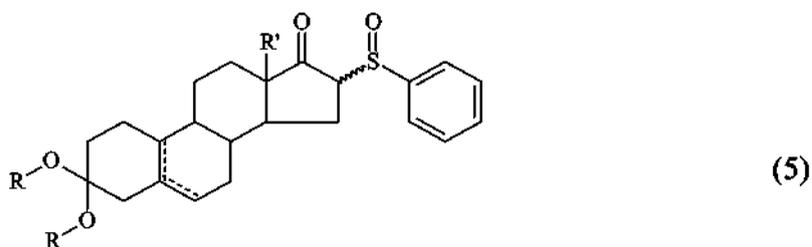
en la que R, R' y la línea discontinua tienen los significados indicados anteriormente, con difenildisulfuro en presencia de una base fuerte para producir el compuesto de fórmula



10

en la que R, R' y la línea discontinua tienen los significados indicados anteriormente,

b) la reacción de oxidación posterior del compuesto de fórmula (4) para producir el compuesto de fórmula



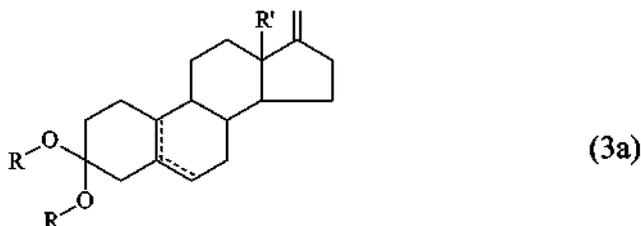
15

en la que R, R' y la línea discontinua tienen los significados indicados anteriormente, y

c) la reacción de eliminación del compuesto de fórmula (5) para producir el compuesto de Δ^{15-16} -17-oxoesteroide de fórmula (6).

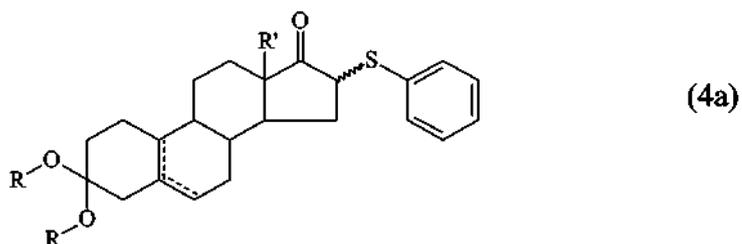
Una realización preferente del procedimiento descrito anteriormente comprende:

a) la reacción de un 17-oxoesteroide de fórmula

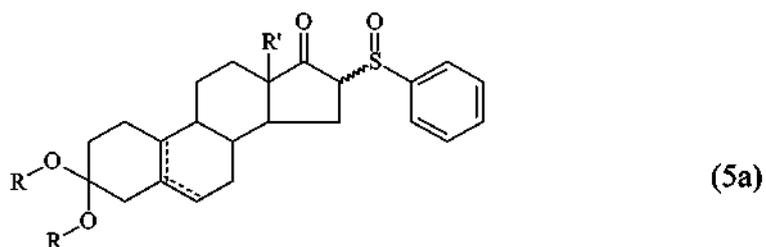


20

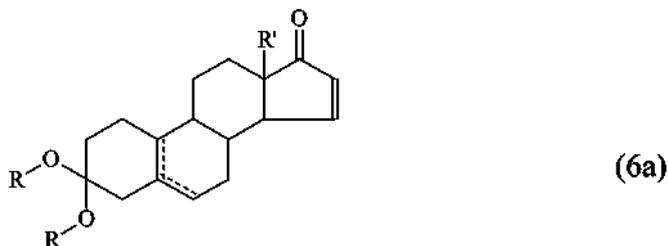
en la que los dos grupos R representan conjuntamente $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, R' etilo y la línea discontinua tiene el significado indicado anteriormente, con difenildisulfuro en presencia de una base fuerte para producir el compuesto de fórmula



en la que R, R' y la línea discontinua tienen los significados indicados anteriormente,
 b) la reacción de oxidación posterior del compuesto de fórmula (4) para producir el compuesto de fórmula

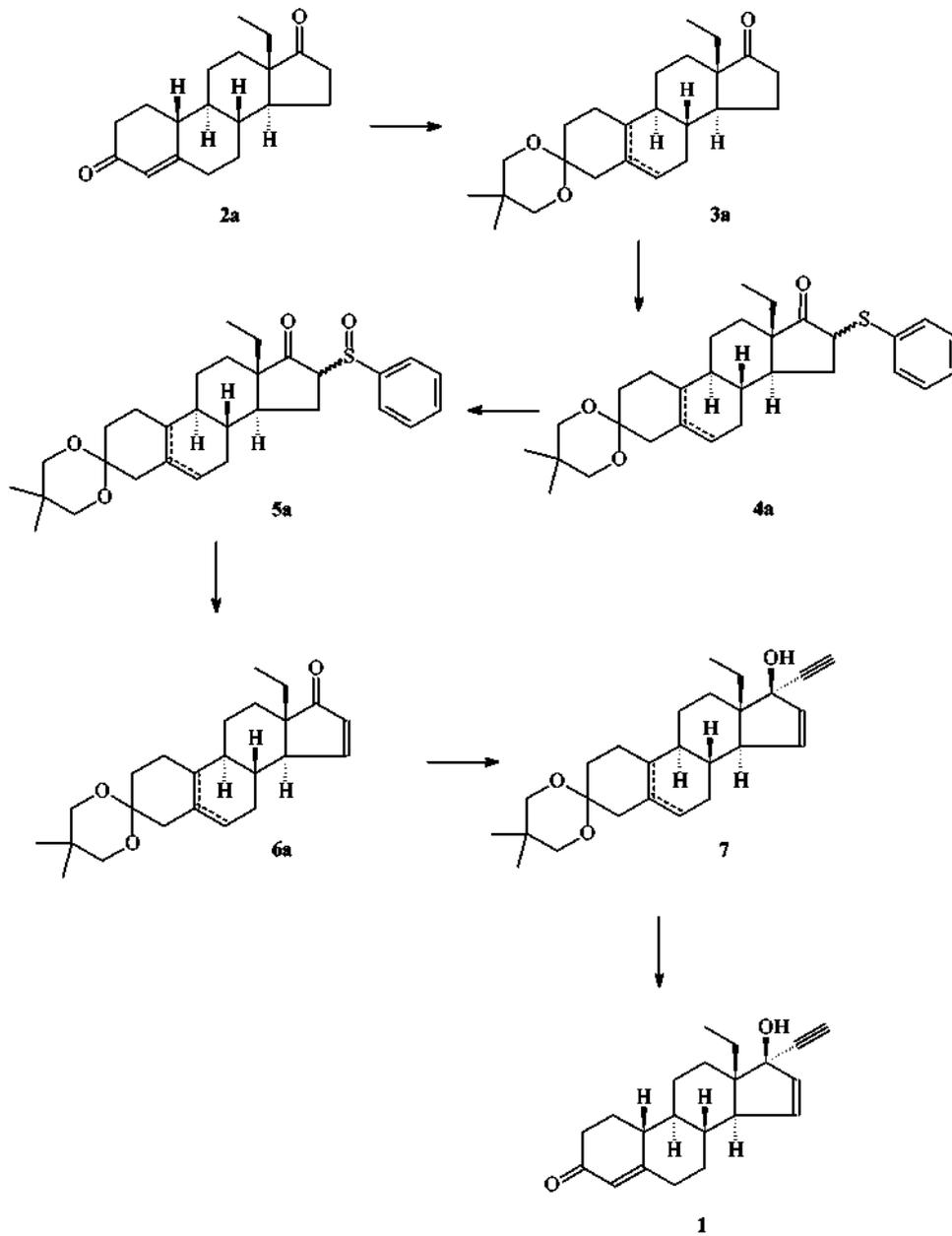


5 en la que R, R' y la línea discontinua tienen los significados indicados anteriormente, y
 c) la reacción de eliminación del compuesto de fórmula (5a) para producir el compuesto de $\Delta^{15-16-17}$ -oxoesteroide de fórmula



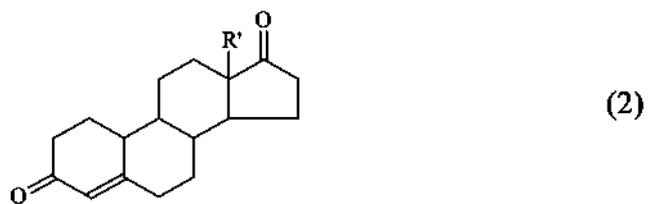
en la que R, R' y la línea discontinua tienen los significados indicados anteriormente.

10 Este último procedimiento es particularmente preferente en tanto que hace posible preparar gestodeno (1) con buenos rendimientos y sin hacer uso de reacciones de tipo microbiológico de acuerdo con el siguiente esquema sintético general:



Esquema 4

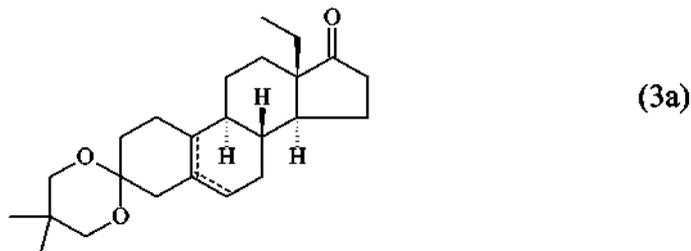
El compuesto de fórmula (3) se prepara generalmente mediante cetalización selectiva en posición 3 del 3,17-dioxoesteroide correspondiente de fórmula



5 en la que R' representa hidrógeno, metilo o etilo, preferentemente etilo.

Los compuestos de fórmula (2) son conocidos y están comercialmente disponibles, por ejemplo, a partir de los distribuidores Kingchem Fine Chemicals; Beecham Product List, SIGMA o Keifeng SNC.

5 Dicha protección selectiva del grupo cetona en posición 3 se realiza generalmente en condiciones habituales para la reacción de la dicetona de fórmula (2) con un diol de fórmula HO-(CH₂)₂-OH, HO-(CH₂)₃-OH, HO-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-OH, en presencia de un catalizador ácido adecuado. En una realización preferente, el cetal de fórmula



10 se prepara tratando 18-metil-4-estren-3,17-diona (2a) con 2,2-dimetilpropanodiol y ortoformiato de trietilo en presencia de un catalizador ácido, preferentemente ácido p-toluensulfónico, usando preferentemente diclorometano como disolvente para producir el cetal correspondiente (3a) con rendimientos de aproximadamente un 90 %. Este intermedio está presente como una mezcla 80/20 de isómeros Δ^5 y Δ^{5-10} y se usó tal cual para las reacciones de funcionalización posteriores en posición 16.

15 Los compuestos de fórmula (3a), en la que dos grupos R representan conjuntamente -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, R' es etilo y el doble enlace está en posición 5-6 o 5-10, en concreto, 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5-estren-17-ona y 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10)-estren-17-ona, son nuevos y se han sintetizado por los inventores por primera vez.

20 Mientras que, de hecho, estos productos están indexados en los Chemical Abstracts con los números de registro 64133-04-6 y 64133-03-5, no se describen en la única bibliografía de referencia citada (documento DE2546062). En efecto, este documento únicamente presenta análogos esteroideos que están hidroxilados microbilógicamente en posición 15. La etapa a) del procedimiento proporcionado por la presente invención, que todavía es más sorprendente cuando se tienen en cuenta los resultados negativos obtenidos previamente con las reacciones análogas de funcionalización con difenildiseleniuro o bromación, se realiza preferentemente con difenildisulfuro y en presencia de una base fuerte, preferentemente seleccionada de entre t-butilato de potasio, t-butilato de sodio, hidruro de sodio, n-butilitio o diisopropilamidas de litio. El medio de reacción está constituido generalmente por un disolvente aprótico, preferentemente por un disolvente aprótico seleccionado de entre tetrahidrofurano, dioxano, dimetilsulfóxido, diglima y éter etílico.

25 Por lo que se tiene conocimiento, los 16-fenilsulfuros de fórmula (4), en la que R' representa hidrógeno, metilo o etilo, y, en particular, los 16-fenilsulfuros de fórmula (4a), en la que R' representa etilo, son compuestos nuevos, sintetizados por primera vez en el procedimiento proporcionado por la presente invención.

30 El 16-fenilsulfuro de fórmula (4), preferentemente (4a), obtenido de esta manera se somete a continuación, de acuerdo con la etapa b) del presente procedimiento, a una reacción de oxidación para producir el 16-fenilsulfóxido de fórmula (5), preferentemente (5a). Dicha reacción de oxidación a partir de sulfuro a sulfóxido se realiza generalmente en condiciones habituales, como se describe, por ejemplo, en J. Am. Chem. Soc. 98, 4887-4902, (1976), usando preferentemente un agente oxidante seleccionado de entre ácido m-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno, metaperyodato de sodio, dimetildioxirano y hidroperóxido de terc-butilo, todavía más preferentemente ácido m-cloroperbenzoico. La reacción se realiza generalmente en hidrocarburos, cetonas, alcoholes, disolventes clorados, preferentemente en diclorometano.

35 Los 16-fenilsulfóxidos de fórmula (5), en particular, 16ξ-fenilsulfoxido-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5-estren-17-ona y 16ξ-fenilsulfoxido-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10)-estren-17-ona (5a), no se describen en la bibliografía y se han preparado por primera vez por los inventores.

45 El 16ξ-fenilsulfóxido de fórmula (5) obtenido de esta manera toma la forma de una mezcla diastereómera compleja en tanto que está constituida por cuatro estereoisómeros generados mediante la presencia de los centros estereogénicos sobre el carbono 16 y sobre el azufre. Esta mezcla diastereómera se puede usar directamente en la reacción de eliminación posterior (etapa c)) del presente procedimiento para producir compuestos de fórmula (6), preferentemente (6a), caracterizados por el doble enlace 15-16.

Dicha reacción de eliminación se realiza generalmente en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, piridina o lutidina, preferentemente trietilamina, en un disolvente aprótico de alto punto de ebullición, tal como, por

ejemplo, xileno, bien como isómero puro o como una mezcla de isómeros, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, preferentemente o-xileno, normalmente a la temperatura de reflujo de la mezcla.

De forma alternativa, la reacción se puede realizar en condiciones de catálisis heterogénea básica, por ejemplo, usando xileno como disolvente y alúmina básica como catalizador.

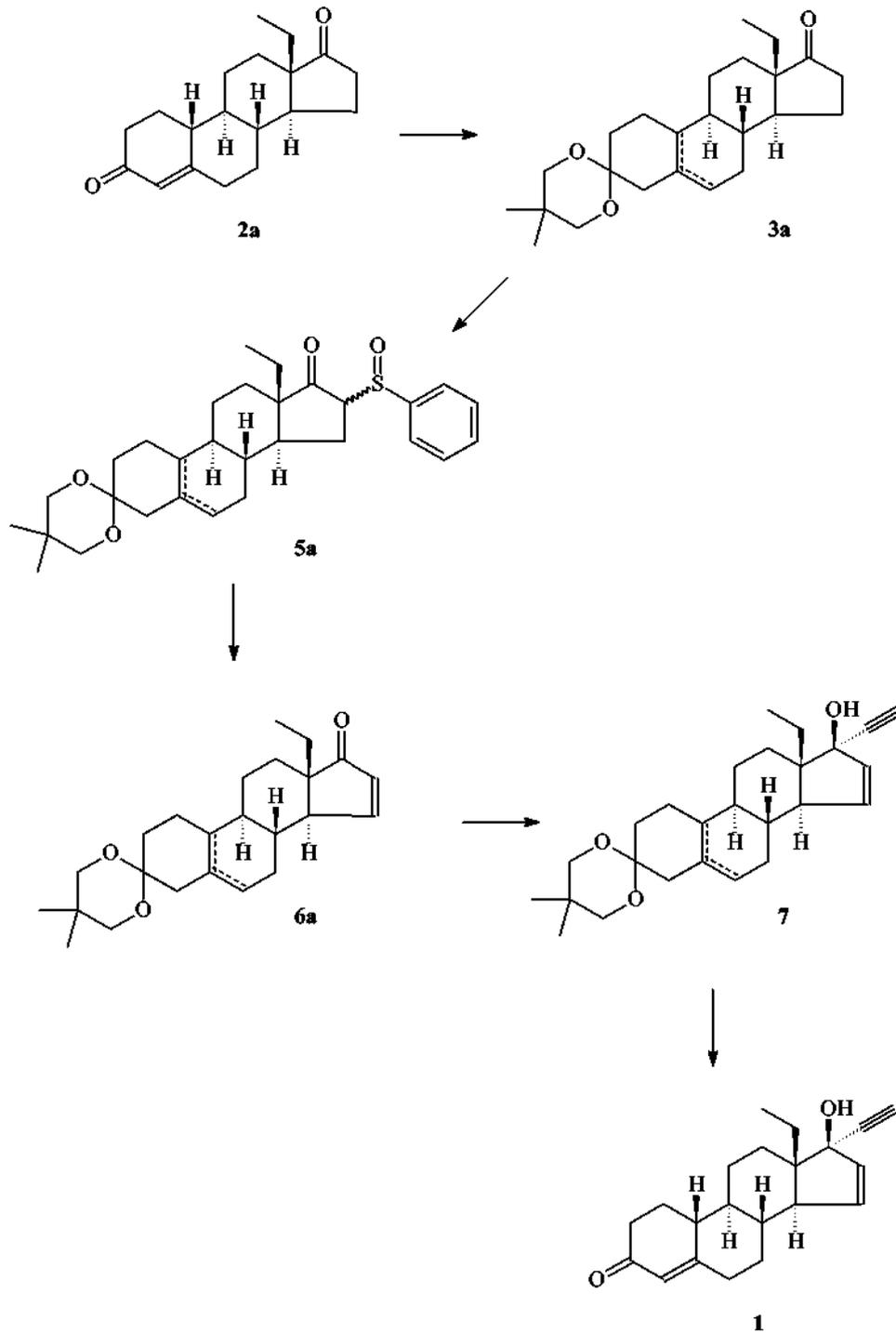
- 5 Los compuestos de fórmula (6) obtenidos de esta manera, a su vez, son intermedios particularmente ventajosos para la preparación de Δ^{15-16} -17-oxoesteroides diversamente sustituidos, en particular, de gestodeno (1).

De hecho, es posible convertir el compuesto intermedio de fórmula (6), en la que R' es etilo y los dos ejemplos de R representan conjuntamente un grupo divalente $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, preferentemente el grupo divalente $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ (6a), en el compuesto de fórmula (7) por medio de tratamiento con un agente de etinilización adecuado, tal como bromuro de etinilmagnesio (documento DE2546062) o, preferentemente, con otros agentes de etinilización, tales como acetileno en butillitio o acetilida de litio formando un complejo con etilendiamina en tetrahidrofurano. La desprotección ácida del gestodeno (7), preferentemente con ácido clorhídrico 6 N, por consiguiente da lugar a gestodeno en rendimientos, partiendo del intermedio (6a), que generalmente son de aproximadamente un 80 % o superiores.

- 15 Las propiedades fisicoquímicas del producto resultante están de acuerdo con las indicadas en la bibliografía para este compuesto.

Una realización particularmente preferente del procedimiento propuesto por la presente invención, que es sin duda sorprendente a la luz de las pruebas negativas anteriores de bromación y funcionalización con difenildiseleniuro, implica la conversión directa de los compuestos de fórmula (3), preferentemente (3a), en compuestos de fórmula (5), preferentemente (5a), simplicando el procedimiento de un modo excepcionalmente considerable y elevando significativamente los rendimientos totales.

Esta conversión se adopta convenientemente en una realización preferente de la presente invención, en concreto, en un procedimiento para la preparación de gestodeno (1) de acuerdo con el siguiente esquema:



Esquema 5

5 En conclusión, seleccionando el cetal como el grupo protector para el carbono presente en posición 3 y el fenilsulfóxido como el grupo funcional para la posición 16 (esquemas 4 y 5), es posible llevar a cabo una simple síntesis de Δ^{15-16} -17-oxoesteroides, en particular de gestodeno, sin usar transformaciones microbianas y con rendimientos comparables a los indicados en la bibliografía partiendo de las mismas dicetonas de fórmula (2), en particular, a partir de 18-metil-4-estren-3,17-diona (2a).

Sección experimental

Ejemplo 1

Preparación de 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5-estren-17-ona y 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10)-estren-17-ona (3a) partiendo de 18-metil-4-estren-3,17-diona (2a)

5 Se añaden ortoformiato de trietilo (1 ml), dimetilpropanodiol (1,043 g, 10,03 mmol) y ácido p-toluensulfónico (6 mg) a una solución de 18-metil-4-estren-3,17-diona (2a) (1,049 g, 3,67 mmol) en diclorometano (11 ml). La mezcla de reacción se mantiene en una atmósfera inerte a una temperatura de 14 °C durante 8 horas. A continuación, se añade una solución saturada de bicarbonato de sodio (1-2 ml). Se separa la fase acuosa y la fase orgánica se lava hasta neutralizar con una solución saturada de cloruro de sodio. A continuación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y, después de su filtración, se evapora a presión reducida. El residuo oleoso resultante (1,35 g) se usa sin ninguna purificación adicional en la etapa de síntesis posterior.

10 El producto se purificó con fines analíticos mediante cromatografía en gel de sílice. El cetal (3a) se obtiene mediante elución con éter de petróleo/acetato de etilo 8/2.

15 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,73 (t, J 7Hz, 0,9H, 18CH₃); 0,75 (t, J 7 Hz, 2,1H, 18-CH₃); 0,85 (s, 0,9H, CH₃-C); 0,89 (s, 2,1H, CH₃-C); 1,00 (s, 2,1H, CH₃-C); 1,06 (s, 0,9H, CH₃-C); 3,44-3,66 (m, 4H, CH₂O); 5,50 (m, 0,7H, CH=) IR (1 % de KBr)= 3449,5 cm⁻¹, 2952,2 cm⁻¹, 2866,7 cm⁻¹, 1732,2 cm⁻¹ (C=O st).

Análisis elemental calculado para C₂₄H₃₆O₃: teoría: C=77,38 %; H=9,74 %; O=12,88 %; real: C=77,45 %; H=9,69 %; O=12,95 %

Punto de fusión: 90-110°C

Ejemplo 2

20 Preparación de 16ξ-fenilsulfoxido-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5-estren-17-ona y 16ξ-fenilsulfoxido-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10)-estren-17-ona (5a) a partir de 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5-estren-17-ona y 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10)-estren-17-ona(3a)

25 Se añadió terc-butolato de potasio (0,79 g, 7,06 mmol) en una atmósfera inerte con agitación enérgica a una solución del compuesto (3a) (0,65 g, 1,73 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (14,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10', a continuación se añadió metilbencenosulfonato (0,91 ml, d 1,194, 6,96 mmol) y la composición de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de este periodo, se añade acetato de etilo (20 ml) y sucesivamente se lava la fase orgánica con una solución de cloruro de sodio (3x30 ml), agua (30 ml) y a continuación con una solución saturada de cloruro de sodio (30 ml). La fase orgánica se deshidrata sobre sulfato de sodio, se filtra y concentra hasta un residuo a presión reducida. El producto oleoso resultante (5a) (0,850 g; 1,71 mmol) se usa en la etapa posterior sin purificación.

30 Análisis de fragmentación de masas (m/z): 498 (m+1); 497 (m+.); 371 (m-126); 370 (m-127)

IR (1 % de KBr)= 3449,9 cm⁻¹, 2954,9 cm⁻¹, 2868,9 cm⁻¹, 1735,9 cm⁻¹ (C=O st); 1129,6, 1106,5, 1093,8 y 1048,7 cm⁻¹ (S=O st).

Ejemplo 3

Preparación de 16ξ-fenilsulfuro-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5-estren-17-ona y 16ξ-fenilsulfuro-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10)-estren-17-ona (4a) a partir de 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5-estren-17-ona y 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10)-estren-17-ona(3a)

40 Se añade una solución de diisopropilamina (0,42 ml) en tetrahidrofurano anhidro (3,6 ml) con agitación a -78 °C en una atmósfera inerte a una solución 1,6 M de n-butillitio en hexano (1,9 ml; 3,04 mmol). La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 20 minutos y, a continuación, se añade una solución de 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5-estren-17-ona y 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10)-estren-17-ona (3a) (558 mg; 1,5 mmol) en 3,6 ml de tetrahidrofurano anhidro sucesivamente. La agitación continúa durante unos 40' adicionales, a continuación, se añaden sucesivamente difenildisulfuro (393 mg; 1,8 mmol) y 1,2 ml de hexametilfosfortriamida (HMPTA). La mezcla de reacción se ajusta hasta temperatura ambiente y se agita durante 3 horas y a continuación se vierte en 50 ml de una mezcla que consiste en acetato de etilo y HCl al 10 % (1/1 vol./vol.). La fase orgánica se separa, se lava con una solución saturada de bicarbonato (15 ml), se deshidrata sobre sulfato de sodio, se filtra y concentra a vacío para producir un residuo oleoso que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (1/20 peso/peso): el 16ξ-fenilsulfuro-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5-estren-17-ona y 16ξ-fenilsulfuro-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10)-estren-17-ona (4a) se recupera como un aceite (432 mg, 0,9 mmol; 60 % de rendimiento) mediante elución con hexano/acetato de etilo 7/3.

50 Análisis de fragmentación de masas (m/z): 482 (m+1); 481 (m+.); 372 (m-109); 370 (m-127)

Ejemplo 4

Preparación de 16ξ-fenilsulfoxido-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5-estren-17-ona y 16ξ-fenilsulfoxido-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10)-estren-17-ona (5a) a partir de 16ξ-fenilsulfuro-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5-estren-17-ona y 16ξ-fenilsulfuro-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10)-estren-17-ona (4a)

- Los 16ξ-fenilsulfuro-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5-estren-17-ona y 16ξ-fenilsulfuro-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10)-estren-17-ona (274 mg; 0,57 mmol) (4a) se disuelven con agitación a temperatura ambiente en diclorometano anhidro (13,5 ml); la mezcla de reacción se enfría hasta -70 °C y, se añade en 15', una solución de ácido m-cloroperbenzoico (113 mg) en diclorometano (5 ml).
- La mezcla de reacción se agita a -70 °C durante 4 horas; se vierte con agitación a temperatura ambiente en una mezcla que consiste en éter etílico (50 ml) y 10 % sulfito de sodio acuoso (50 ml). A continuación, la fase orgánica se lava con bicarbonato de sodio (40 ml), con agua, se deshidrata sobre sulfato de sodio, se filtra y concentra para producir un residuo que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (1/20 peso/peso): el 16ξ-fenilsulfoxido-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5-estren-17-ona y 16ξ-fenilsulfoxido-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10)-estren-17-ona (84 mg, 0,17 mmol; 30 % de rendimiento) (5a), las propiedades fisicoquímicas del cual son similares a las indicadas en el ejemplo 2, se recupera mediante elución con hexano/acetato de etilo 1/1.

Ejemplo 5

Preparación de 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5,15-estradien-17-ona y 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10),15-estradien-17-ona (6a) a partir de 16ξ-fenilsulfoxido-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5-estren-n-ona y 16ξ-fenilsulfoxido-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10)-estren-17-ona (5a)

Se añade trietilamina (0,5 ml) con agitación en una atmósfera inerte a una solución de compuesto (5a) (0,5 g, 1,0 mmol) en o-xileno (10 ml). La mezcla de reacción se somete a reflujo (138°C) en una atmósfera inerte durante 2,5 horas. Después de este periodo, se añade tolueno (20 ml) a la mezcla de reacción que se ha enfriado hasta temperatura ambiente, a continuación, se lava la fase orgánica con agua (3 x 20 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml). A continuación, la fase orgánica se deshidrata sobre sulfato de sodio, se filtra y concentra hasta un residuo a presión reducida. El producto bruto (0,48 g) se purifica mediante cromatografía en sílice (12 g): se obtienen 0,23 g de compuesto (5a) (un 61 % a partir del compuesto 3a mediante la ruta del ejemplo 2) mediante elución con éter de petróleo/acetato de etilo 9/1.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 0,74 (t, J=7 Hz, 1,2H, CH₃-18); 0,77 (t, J=7 Hz, 1,8H, CH₃-18); 0,86 (s, 1,2H, CH₃-C); 0,90 (s, 1,8H, CH₃-C); 1,01 (s, 1,8H, CH₃-C); 1,08 (s, 1,2H, CH₃-C); 3,40-3,70 (m, 4H, CH₂O); 5,50 (m, 0,4H, CH=); 5,99 (dd, J=2,8 y 5,6 Hz, 1H, CH=); 7,47 (D, J=5,6 Hz, 0,6H, CH=); 7,54 (D, J=5,6 Hz, 0,4H, CH=).

Análisis de fragmentación de masas (m/z): 372 (m+1); 371 (m+/-); 341 (m-30). IR (1 % de KBr)= 3454,0 cm⁻¹, 2951,3 cm⁻¹, 2863,7 cm⁻¹, 1706,0 cm⁻¹ (C=O st).

Análisis elemental calculado para C₂₄H₃₄O₃: teoría: C=77,80 %; H=9,25 %; O=12,95 %; real: C=77,65 %; H=9,19 %; O=12,84 %

Punto de fusión: 115-125°C

Ejemplo 6

Preparación de 17α-etinil-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5,15-estradien-17β-ol y 17α-etinil-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10)-estradien-17β-ol (7) a partir de 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5,15-estradien-17-ona y 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10)-estradien-17-ona (6a)

Se añade acetilida de litio formando un complejo con etilendiamina (0,18 g, 1,98 mmol) a 0 °C en nitrógeno a una solución de compuesto (6a) (0,16 g, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml). La reacción se realiza a 0 °C en nitrógeno durante 1 hora. Después de este periodo, se añade una solución de ácido clorhídrico 1 N hasta que se alcanza pH 6 (3,5 ml) y la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (15 ml). La fase orgánica se lava con agua (3x15 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y los disolventes se evaporan a presión reducida. Se obtiene el compuesto (7) (0,16 g, 94 % de rendimiento).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 0,82 (t, J=7 Hz, 1,35H, CH₃-CH₂); 0,85 (s, 1,35H, CH₃-CH₂); 0,86 (t, J=7 Hz, 1,65H, CH₃-C); 0,90 (s, 1,65H, CH₃-C); 1,00 (s, 1,65H, CH₃-C); 1,06 (s, 1,35H, CH₃-C); 2,60 (s, 1,35H, CH-21); 2,61 (s, 1,65H, CH-21); 3,40-3,70 (m, 4H, CH₂O); 5,46 (m, 0,55H, CH=); 5,67 (dd, J=3,5 y 5,6 Hz, 1H, CH=); 5,90 (dd, J=1,7 y 5,6 Hz, 0,55H, CH=); 5,99 (dd, J=1,7 y 5,6 Hz, 0,45H, CH=).

Análisis de fragmentación de masas (m/z): 398 (m+1); 397 (m+/-); 380 (m-17); 355 (m-42).

ES 2 542 845 T3

Análisis elemental calculado para $C_{26}H_{36}O_3$: teoría: C=78,75 %; H=9,15 %; O=12,10 %; real: C=78,63 %; H=9,10 %; O=11,98 %

DSC (5°C/min) = presencia de dos endotermas de fusión con picos a 174 y 192°C.

Ejemplo 7

- 5 Preparación de gestodeno (1) a partir de 17 α -etinil-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5,15-estradien-17 β -ol y 17 α -etinil-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10),15-estradien-17 β -ol(7)

10 Se añade una solución de ácido clorhídrico 6 N (0,1 ml) a una solución de compuesto (7) (0,16 g, 0,404 mmol) en acetona (3 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos, a continuación, se añade una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio hasta que se obtiene un pH neutro y el disolvente orgánico se evapora a presión reducida. La mezcla obtenida se extrae con acetato de etilo (2x2 ml) y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y concentra hasta un residuo a presión reducida. El residuo resultante (0,12 g) se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (1 g): Se recuperan 0,113g de gestodeno (0,36 mmol; 90 % de rendimiento) mediante elución con éter de petróleo/acetato de etilo 9/1.

15 RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,90 (t, J=7 Hz, 3H, CH_3-CH_2); 2,62 (s, 1H, H-21); 3,40-3,70 (m, 4H, CH_2O); 5,71 (dd, 1H, CH=16); 5,84 (m, 1 H, CH=4); 5,93 (dd, 1 H, CH=15) DSC (5°C/min) = pico a 199,75 °C (aparición a 198,90°C) IR (1 % de KBr)= 3313,7 cm^{-1} (OH st), 3233,4 cm^{-1} (=CH st), 1699,9 cm^{-1} (C=O).

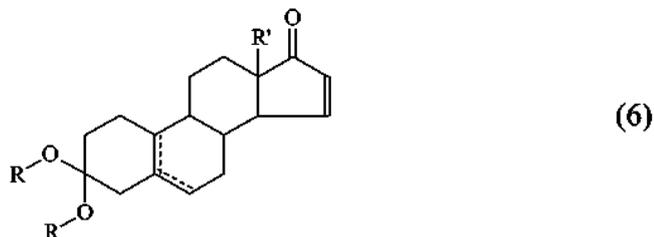
Análisis de fragmentación de masas (m/z): 312 (m+2); 311 (m+1); 310 (m+/.); 293 (m-17).

$[\alpha]_D = -187,8$ (c=1 CH_2Cl_2)

20 Análisis elemental calculado para $C_{26}H_{36}O_2$: teoría: C=81,21 %; H=8,44 %; O=10,31 %; real C=80,99 %, H=8,47 %; O=10,50 %.

REIVINDICACIONES

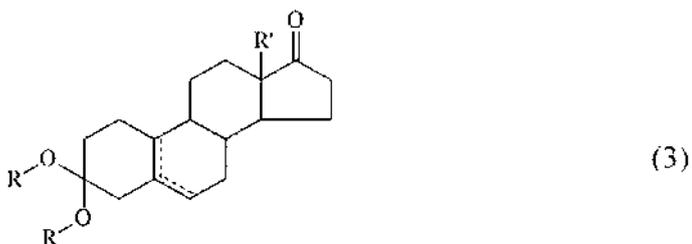
1. Un procedimiento para la preparación de Δ^{15-16} -17-oxoesteroides de fórmula



en la que

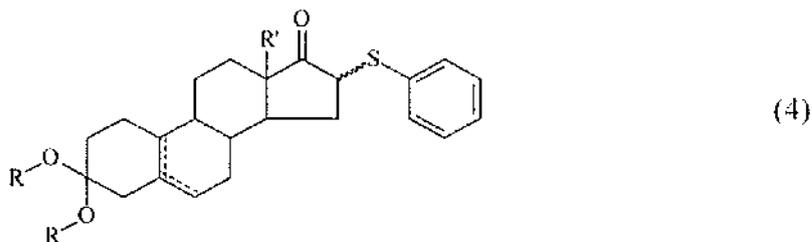
5 R' representa hidrógeno, metilo o etilo, los dos grupos R representan conjuntamente un grupo divalente $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ y la línea discontinua representa un doble enlace 5-6 o 5-10, o una mezcla de los mismos que comprende:

a) la reacción de un 17-oxoesteroide de fórmula



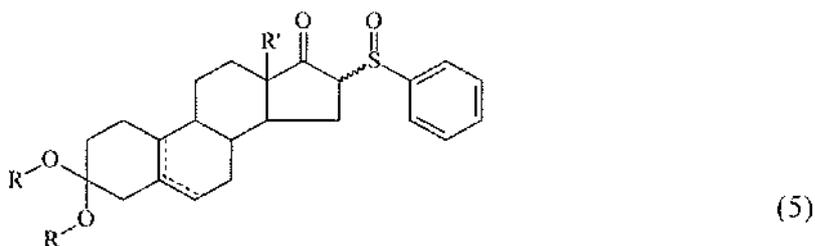
10

en la que R, R' y la línea discontinua tienen los significados indicados anteriormente, con difenildisulfuro en presencia de una base fuerte para producir el compuesto de fórmula



en la que R, R' y la línea discontinua tienen los significados indicados anteriormente,

15 b) la reacción de oxidación posterior del compuesto de fórmula (4) para producir el compuesto de fórmula

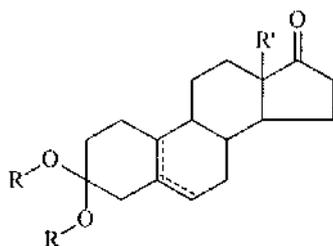


en la que R, R' y la línea discontinua tienen los significados indicados anteriormente, y

c) la reacción de eliminación del compuesto de fórmula (5) para producir el compuesto Δ^{15-16} -17-oxoesteroide de fórmula (6), en la que dicha reacción de eliminación se realiza en presencia de una base orgánica en un disolvente aprótico de alto punto de ebullición seleccionado de entre xileno, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o se realiza en condiciones de catálisis heterogénea básica.

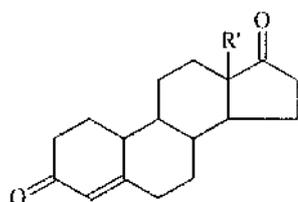
5 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que los dos grupos R representan conjuntamente $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, R' es etilo y la línea discontinua tiene el significado indicado anteriormente.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 que comprende adicionalmente la preparación del cetal de fórmula



(3)

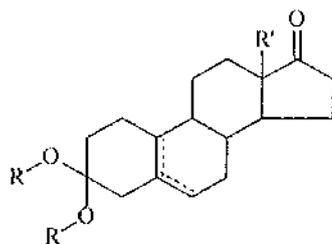
10 en la que R, R' y la línea discontinua tienen los significados mencionados anteriormente, mediante cetalización selectiva en posición 3 del 3,17-dioxoesteroide correspondiente de fórmula



(2)

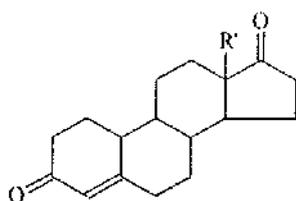
con un diol de fórmula $\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$, $\text{HO}-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$, $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, en presencia de un catalizador ácido adecuado.

15 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho cetal de fórmula



(3a)

en la que los dos grupos R representan conjuntamente $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ y R' es etilo, se prepara mediante cetalización selectiva en posición 3 del 3,17-dioxoesteroide correspondiente de fórmula



(2a)

20 en la que R' es etilo,

realizándose dicha cetalización con 2,2-dimetilpropanodiol, ortoformiato de trietilo en presencia de ácido p-toluensulfónico.

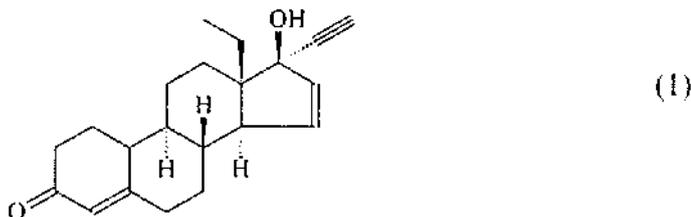
5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que:

-la etapa a) se realiza en presencia de una base fuerte seleccionada de entre t-butilato de potasio, t-butilato de sodio, hidruro de sodio, n-butillitio y diisopropilamidas de litio, en un disolvente aprótico seleccionado de entre tetrahidrofurano, dioxano, dimetilsulfóxido, diglima y éter etílico;

5 -la etapa b) se realiza con un agente oxidante seleccionado de entre ácido m-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno, metaperyodato de sodio, dimetildioxirano e hidroperóxido de terc-butilo;

-la etapa c) se realiza en presencia de una base orgánica seleccionada de entre trietilamina, piridina y lutidina, en un disolvente aprótico de alto punto de ebullición seleccionado de entre xileno, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, preferentemente con trietilamina en o-xileno.

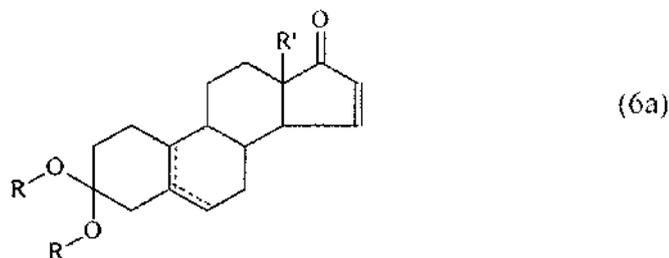
10 6. Un procedimiento para la preparación de gestodeno de fórmula



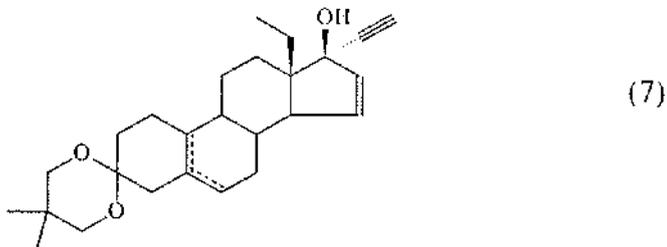
que comprende uno de los procedimientos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. El procedimiento para la preparación de gestodeno de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende adicionalmente:

15 -la reacción de etinización del compuesto de fórmula



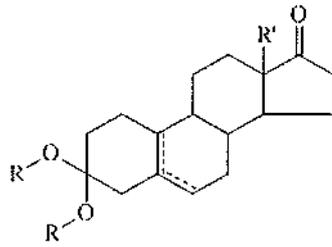
en la que los dos grupos R representan conjuntamente $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ y R' es etilo, para producir el intermedio de fórmula



y

20 -desprotección ácida posterior para producir el gestodeno (1).

8. Un compuesto de fórmula



(3a)

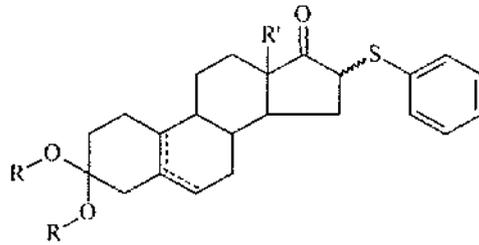
en la que

R' representa etilo,

los dos grupos R representan conjuntamente $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, y la línea discontinua representa un doble enlace 5-6 o 5-10.

5

9. Un compuesto de fórmula



(4)

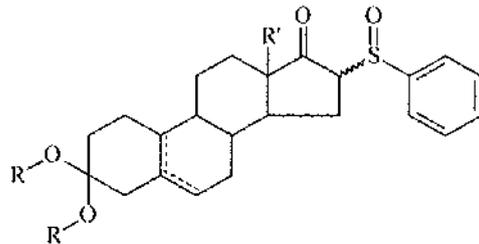
en la que

R' representa hidrógeno, metilo o etilo, y los dos grupos R representan conjuntamente un grupo divalente $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ y la línea discontinua representa un doble enlace 5-6 o 5-10.

10

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R' representa etilo y los dos grupos R representan conjuntamente $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$.

11. Un compuesto de fórmula



(5)

15 en la que

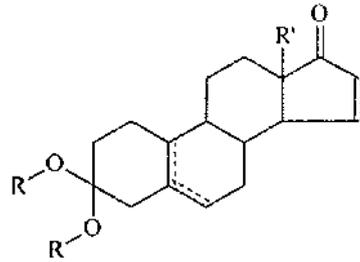
R' representa hidrógeno, metilo y etilo,

los dos ejemplos de R representan conjuntamente un grupo divalente $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, y la línea discontinua representa un doble enlace 5-6 o 5-10.

20

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en el que R' representa etilo y los dos grupos R representan conjuntamente $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$.

13. Uso de los compuestos de fórmula (3), (4) o (5) para la preparación de Δ^{15-16} -17-oxoesteroides de fórmula



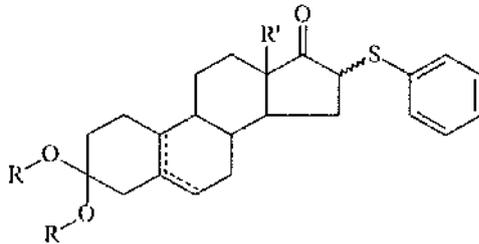
(6)

en la que

R' representa hidrógeno, metilo o etilo,

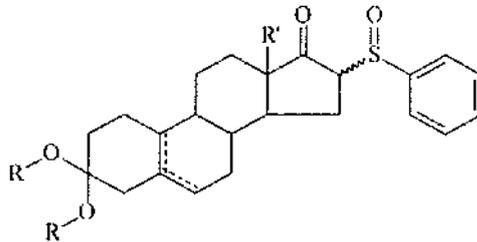
5 los dos grupos R representan conjuntamente un grupo divalente $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ y la línea discontinua representa un doble enlace 5-6 o 5-10.

14. Uso de los compuestos de fórmula (3a),



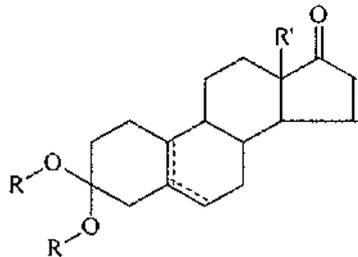
(4a)

o



(5a)

para la preparación de un compuesto de fórmula

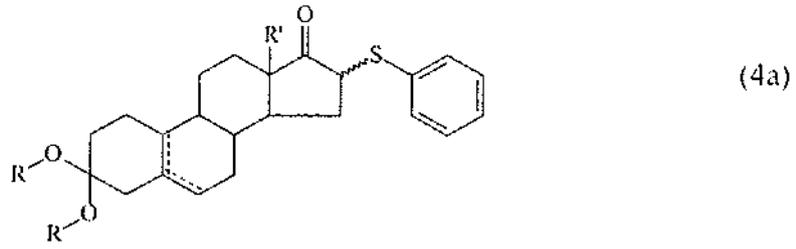


(6a)

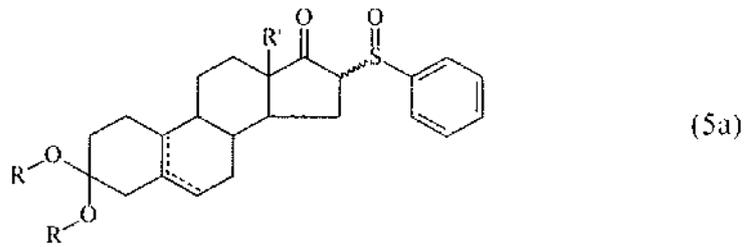
10

en la que los dos grupos R representan conjuntamente $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, la línea discontinua representa un doble enlace 5-6 o 5-10 y R' es etilo.

15. Uso de los compuestos de fórmula (3a),



o



en la que los dos grupos R representan conjuntamente $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, la línea discontinua representa un doble enlace 5-6 o 5-10 y R' es etilo para la preparación de gestodeno (1).