

304723



304723

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia, por:
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 3,20-DIOXO 19 NOR
4,9,11-PREGNATRIENO"

La presente invención tiene por objeto compuestos tetracíclicos insaturados así como un procedimiento de preparación de dichos compuestos.

Más particularmente, la invención tiene por objeto a título de nuevos productos industriales, el

5



21

3,20-dioxo 19-nor 4,9,11-pregnatrieno (ó 19-nor 9(10),
11(12) bis-dehidroprogesterona) y los compuestos que
sirven de intermediarios en su preparación, según el
procedimiento descrito más abajo.

5

El 3,20-dioxo 19-nor 4,9,11-pregnatrieno po-
see propiedades fisiológicas interesantes y principal-
mente está dotado de una acción progestomimética nota-
ble, por vía bucal, cinco veces superior a la de la
19-nor progesterona. Por vía subcutanea posee una ver-
dadera acción progestativa.

10

El procedimiento de preparación del 3,20-dio-
xo 19-nor 4,9,11-pregnatrieno, que es igualmente objeto
de esta invención, se halla resumido en el esquema de
reacción adjunto.

15

Dicho procedimiento se caracteriza esencial-
mente en que se condensa un cianuro alcalino con el
5-metoxi 17-oxo des-A 5,7,9-estratrieno, II, se somete
la cianhidrina resultante III, a la acción de un agente
deshidratante, se obtiene el 5-metoxi 17-ciano des-A
5,7,9,16-estratetraeno, IV, el que, bajo la acción de un
halogenuro de metilmagnesio seguido de hidrólisis, sumi-
nistras el 5-metoxi 20-oxo des-A 19-nor 5,7,9,16-pregnate-
traeno, V, que se reduce catalíticamente en 5-metoxi
20-oxo des-A 19-nor 5,7,9-pregnatrieno, VI, el que re-
ducido por un borohidruro alcalino da el derivado 20-hi-
droxilado correspondiente, VII, que se somete a una re-
ducción de acuerdo al método de Birch, se realiza una
hidrólisis ácida del producto reducido, se obtiene el

20

25

304723



5-oxo 20-hidroxi des-A 19-nor 9-pregneno, VIII, en el que se protege el hidroxilo en posición 20 en forma de un éster de ácido inferior IX, se forma la eno amina en posición 5 por la acción de una amina secundaria y principalmente con la pirrolidina, se obtiene el 5-pirrolidil 20-acetoxi des-A 19-nor 5(10), 9(11)-pregnadieno, X, se condensa este último con el 1,3-dicloro 2-buteno, se transforma el 3-cloro 5-oxo 4,5-seco 19-nor 2,9-pregnadieno, XI, que resulta en acetato de enol, se somete el 3-cloro 5,20-diacetoxi 4,5-seco 19-nor 2,5(10), 9(11)-pregnatrieno, XII, formado, a una bromuración en posición 11 seguida de debromhidratación, se obtiene el 3-cloro 5-oxo 4,5-seco 19-nor 2,9,11-pregnatrieno, XIII, del que se libera la función cetona en posición 3 por hidrólisis ácida, se somete el 3,5-dioxo 20-acetoxi 4,5-seco 19-nor 9,11-pregnadieno, XIV, a la acción de un agente alcalino de ciclación, se obtiene el 3-oxo 20-acetoxi 19-nor 4,9,11-pregnatrieno, XV, se saponifica el éster en posición 20 de este último compuesto, se somete el 3-oxo 20-hidroxi 19-nor 4,9,11-pregnatrieno resultante XVI, a la acción de un agente oxidante y se obtiene el 3,20-dioxo 19-nor 4,9,11-pregnatrieno, I, buscado.

La ejecución del procedimiento de la invención puede caracterizarse por los puntos siguientes:

- a) Se condensa el cianuro de potasio con el 5-metoxi 17-oxo des-A 5,7,9-estratrieno, II, operando en frío en el ácido acético;
- b) la deshidratación del 5-metoxi 17-ciano 17 β -hidro

304723



xi des-A 5,7,9-estratrieno, III, se realiza con ayuda de oxiclорuro de fósforo, se opera en la piridina;

5 -c) el halogenuro de metilmagnesio que se hace reaccionar con el 5-metoxi 17-ciano des-A 5,7,9,16-estratetraeno, IV, es el bromuro de metilmagnesio, se opera en el éter;

10 -d) se reduce el 5-metoxi 20-oxo des-A 19-nor 5,7,9,16-pregnatetraeno, V, por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador a base de paladio;

-e) se reduce el 5-metoxi 20-oxo des-A 19-nor 5,7,9-pregnatrieno, VI, con ayuda de borohidruro de potasio;

15 -f) la reducción del 5-metoxi 20-hidroxi des-A 19-nor 5,7,9-pregnatrieno, VII, se realiza por acción de litio en amoníaco líquido operando en éter y la misma es seguida de hidrólisis por un ácido mineral fuerte y principalmente por ácido clorhídrico;

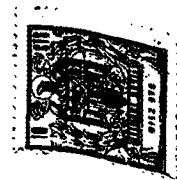
20 -g) se protege el hidroxilo en posición 20 del 5-oxo 20-hidroxi des-A 19-nor 9-pregneno, VIII, en forma de acetato, compuesto IX con $R = COCH_3$;

25 -h) se prepara la eno amina en posición 5 del 5-oxo 20-acetoxi des-A 19-nor 9-pregneno, compuesto IX con $R = COCH_3$, por acción de la pirrolidina calentando al reflujo y se obtiene el 5-pirrolidil 20-acetoxi des-A 19-nor 5(10), 9(11)-pregnadieno, X;

304723



- i) la condensación del 1,3-dicloro 2-buteno con el 5-pirrolidil 20-acetoxi des-A 19-nor 5(10), 9(11)-pregnadieno, X, se realiza en presencia de yoduro de potasio, se opera en la dimetilformamida, en la oscuridad a más o menos 0°C;
- j) el acetato de enol del 3-cloro 5-oxo 4,5-seco 20-acetoxi 19-nor 2,9-pregnadieno, XI, es obtenido por la acción del anhídrido acético en presencia de ácido p-toluenosulfónico en tolueno;
- k) la bromuración del 3-cloro 5,20-diacetoxi 4,5-seco 19-nor 2,5(10), 9(11)-pregnatrieno, XII, se obtiene por la acción del bromo en dimetilformamida y la debromohidratación por acción del par bromuro de litio-carbonato de litio en dimetilformamida;
- l) la hidrólisis del 3-cloro 5-oxo 20-acetoxi 4,5-seco 19-nor 2,9,11-pregnatrieno, XIII, se realiza con ayuda de un ácido mineral fuerte y principalmente por ácido sulfúrico; se opera en cloruro de metileno;
- m) la ciclación del 3,5-dioxo 20-acetoxi 4,5-seco 19-nor 9,11-pregnadieno, XIV, se obtiene por acción de un alcoholato terciario de metal alcalino y en especial el ter-amilato de sodio;
- n) la hidrólisis alcalina del 3-oxo 20-acetoxi 19-nor 4,9,11-pregnatrieno, XV, es realizada por la potasa en el metanol;
- o) la oxidación del 3-oxo 20-hidroxi 19-nor 4,9,11-pregnatrieno, XVI, es realizada por la mezcla sulfocró



5 mica.

El producto de partida del procedimiento descrito, el 5-metoxi 17-oxo des-A 5,7,9-estratrieno, II, puede obtenerse de acuerdo al método descrito en Bull. Soc. Chim. Fr. 1963, p. 1923 - 25.

El ejemplo siguiente ilustra la invención pero de ninguna manera la limita.

Ejemplo: Preparación del 3,20-dioxo 19-nor 4,9,11-pregnatrieno, I.

10 Etapa A: 5-metoxi 17 β -hidroxi 17 α -ciano des-A 5,7,9-estratrieno, III

Se disuelven 15 g de 5-metoxi 17-oxo des-A 5,7,9-estratrieno, II, en 400 cm³ de metanol y 100 cm³ de ácido acético, se introducen luego en veinticinco minutos a la temperatura de 10°C, 57 g de cianuro de potasio finamente dividido.

15 Durante dieciocho horas se agita a la temperatura ambiente, se vierte luego en agua, se agita, se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se obtienen 15,27 g (o sea un rendimiento de 91%) de 5-metoxi 17 β -hidroxi 17 α -ciano des-A 5,7,9-estratrieno, III, que se utiliza tal cual para la etapa siguiente.

20 Purificado, presenta las constantes siguientes: $F = 149^{\circ}C$, $\alpha_D^{20} = -57^{\circ},4$ ($c = 0,5\%$, cloroformo).

25 El producto es incoloro, insoluble en agua y poco soluble en éter isopropílico.

Este compuesto no está descrito en la literatura

3.1720



7 tura.

Etapa B: 5-metoxi 17-ciano des-A 5,7,9,16-es-
tratetraeno, IV

5 Se disuelven 20,5 g de 5-metoxi 17 β -hidroxi
17 α -ciano des-A 5,7,9-estratrieno, III, en 70 cm³ de pi-
ridina anhidra, se introducen luego lentamente 20 cm³ de
oxicloruro de fósforo y se calienta a reflujo durante
seis horas y media.

10 Se enfría a la temperatura ambiente y se vier-
te en agua helada, se añade cloruro de metileno, se acidi-
fica la mezcla por adición de ácido sulfúrico y se decan-
ta la fase acuosa.

15 La fase orgánica se lava con agua hasta obtener
neutralidad de las aguas de lavado, se seca, y la solu-
ción obtenida se pasa sobre una columna de silicato de
magnesio, se evapora a sequedad en vacío y se obtiene 16
g de producto.

20 El producto obtenido es recrystalizado en éter
isopropílico y da 12,1 g de 5-metoxi 17-ciano des-A 5,7,
9,16-estratetraeno, IV, P = 103^o,5C, / $d_D^{20} = + 116^{\circ},2$
(c = 0,5%, metanol).

El producto es insoluble en agua, en ácidos y
álcalis diluídos acuosos, éter isopropílico, soluble en
cloruro de metileno.

25 Este compuesto no está descrito en la litera-
tura.

Etapa C: 5-metoxi 20-oxo des-A 19-nor 5,7,9,16-
pregnatetraeno, V.

A 30 cm³ de una solución etérea de bromuro de me

304723



tilmagnesio 2,6 N, bajo atmósfera de nitrógeno, se añade una solución de 1,9 g de 5-metoxi 17-ciano des-A 5,7,9, 16-estratetraeno, IV, en 20 cm³ de éter anhidro.

Se calienta a reflujo, agitando, durante noventa horas, se enfría hasta 10°C y muy lentamente se vierte en agua helada.

Por espacio de diez minutos, se introducen 20 cm³ de ácido acético y se calienta suavemente durante tres horas, sin sobrepasar la temperatura de 80-85°C.

Luego de enfriamiento, se vierte en una solución saturada de bicarbonato de sodio, se deja durante una hora en un baño de hielo, se filtra con succión, se lava en agua, se seca y se obtiene 1,895 g de producto.

El producto cristaliza en éter isopropílico y conduce a 1,465 g de 5-metoxi 20-oxo des-A 19-nor 5,7,9, 16-pregnatetraeno, V, F. = 106°C, / $\frac{D}{20} = + 177^{\circ}, 4$ (c = 0,5%, metanol).

A partir de las aguas madres se obtiene luego 0,130 g del mismo compuesto.

El producto es amarillo, insoluble en agua, en ácidos y álcalis diluidos acuosos, poco soluble en éter isopropílico y soluble en cloruro de metileno.

Este compuesto no está descrito en la literatura.

Etapa D: 5-metoxi 20-oxo des-A 19-nor 5,7,9-pregnatrieno, VI.

Se introducen 2 g de 5-metoxi 20-oxo des-A 19-nor 5,7,9,16-pregnatetraeno, V, en 30 cm³ de acetato de etilo anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno.

Se añade 1 g de negro paladiado al 15% de pala-

304723



5 dio, se hace luego pasar una corriente de hidrógeno durante una media hora.

Se filtra con succión, se seca en vacío y se obtiene 1,96 g de producto.

5 El producto obtenido se disuelve en hexano caliente, se hiela a -20°C y se ceba la cristalización por raspado. Se filtra con succión, se seca y se obtiene 1,515 g de 5-metoxi 20-oxo des-A 19-nor 5,7,9-pregnatrieno, VI, $F = 50^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20} = + 91^{\circ}$ ($c = 0,5\%$, metanol).

10 El producto es blanco, insoluble en agua, ácidos y álcalis diluidos acuosos, poco soluble en hexano, soluble en los alcoholes, éter, acetona, benceno y cloroformo.

Análisis : $\text{C}_{17} \text{H}_{22} \text{O}_2 = 258,35$

Calculado : C% 79,04 H% 8,58

15 Hallado : 79,1 8,4

Este compuesto no está descrito en la literatura.

Etapa E: 5-metoxi 20-hidroxi des-A 19-nor 5,7,9-pregnatrieno, VII

20 Se disuelven 11,95 g de 5-metoxi 20-oxo des-A 19-nor 5,7,9-pregnatrieno, VI, en 600 cm^3 de etanol y se agrega una solución de 11,95 g de borohidruro de potasio en 240 cm^3 de agua, se agita luego la mezcla de reacción durante dos horas y media a temperatura ambiente.

25 Se vierte en agua helada y se deja una noche en la heladera.

Se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se obtienen 11,5 g de producto que se recristaliza en éter isopropílico.

30 Se obtienen 8,74 g de 5-metoxi 20-hidroxi des-A



19-nor 5,7,9-pregnatrieno, VII, F. = 124°C / $d_{20}^D = 0.9$
 ($c = 0.5\%$, metanol).

El producto se presenta en forma de prismas blancos, insolubles en agua, en ácidos y álcalis acuosos, solubles en los alcoholes, éter, acetona, benceno y cloroformo.

Análisis: $C_{17} H_{24} O_2 = 260.36$
 Calculado: C% 78,41 H% 9,29
 Hallado: 78,1 9,4

Este compuesto no está descrito en la literatura.

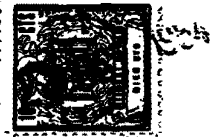
Etapa F: 5-oxo 20-hidroxi des-A 19-nor 9-pregne-
no, VIII

Se condensan 2,43 litros de amoníaco anhidro a la temperatura de -75°C, se introducen, bajo atmósfera de nitrógeno en el espacio de cincuenta minutos, 5,74 g de litio recientemente cortado en trozos pequeños, se agita durante quince minutos, se introducen luego por espacio de cuarenta y cinco minutos 435 cm³ de éter etílico anhidro. Se agrega a continuación, muy lentamente una solución de 8,74 g de 5-metoxi 20-hidroxi des-A 19-nor 5,7,9-pregnatrieno, VII, en 435 cm³ de éter anhidro.

La mezcla de reacción se agita durante cuatro horas, durante las cuales se vuelve a añadir alrededor de 400 cm³ de éter, luego se introduce, en el espacio de una hora aproximadamente 1 litro de etanol.

El amoníaco se evapora. Se agregan a continuación 900 cm³ de ácido clorhídrico humeante, se expulsa el éter, se calienta durante quince minutos a 65-70°C, se enfría a la temperatura ambiente, se vierte en agua y se ex

304723



trae con cloruro de metileno.

Se lavan los extractos con agua, se seca, se filtra con succión se evapora a sequedad y se obtienen 8,431 g de residuo que cristaliza en el hexano.

Se obtienen 6,972 g de 5-oxo 20-hidroxi des-A 19-nor 9-pregнено, VIII, $F = 104^{\circ}\text{C}$, $d_{\text{D}}^{20} = -30^{\circ},6$ ($c = 0,5\%$, metanol).

El producto se presenta en forma de prismas incoloros, insolubles, en agua, en ácidos y álcalis diluídos acuosos, solubles en los alcoholes, éter, acetona y cloroformo.

Análisis: $\text{C}_{16} \text{H}_{24} \text{O}_2 = 248,35$

Calculado: C% 77,87 H% 9,74

Hallado: 77,3 9,7

Este compuesto no está descripto en la literatura.

Etapa G: 5-oxo 20-acetoxi des-A 19-nor 9-pregнено, IX. (R = COCH₃)

Se disuelve 1 g de 5-oxo 20-hidroxi des-A 19-nor 9-pregнено, VIII, en 4 cm³ de piridina, se agregan 2 cm³ de anhídrido acético y se calienta a 60°C agitando bajo atmósfera de nitrógeno durante una hora.

Se enfría y se vierte en agua helada. Se extrae con cloruro de metileno, y se lavan los extractos, sucesivamente con ácido clorhídrico N, con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego con agua.

Luego de secado, se obtienen 1,173 g de 5-oxo 20-acetoxi des-A 19-nor 9-pregнено, IX, que se utiliza tal cual para la etapa siguiente de la síntesis.

Este compuesto no está descripto en la literatura

201723



ra.

Etapa H: 5-pirrolidil 20-acetoxi des-A 19-nor
5(10),9(11)-pregnadieno, X.

Se disuelven 2,338 g de 5-oxo 20-acetoxi des-A
5 19-nor 9-pregнено, IX (R = COCH₃), en 11,5 cm³ de pirroli-
dina anhidra y se calienta a reflujo bajo atmósfera de ni-
trógeno, destilando una parte de la pirrolidina, durante
una hora.

10 Luego de enfriamiento a 0°C, se agrega metanol
anhidro, se hiela, se filtra con succión, se seca en la
obscuridad y se obtienen 2,074 g de 5-pirrolidil 20-aceto-
xi des-A 19-nor 5(10), 9(11)-pregnadieno, X, F = 138°C.

15 El producto se presenta en forma de prismas in-
solubles en agua, poco solubles en los alcoholes, solubles
en acetona, benceno y cloroformo.

Este compuesto no está descrito en la literatu-
ra.

Etapa I: 3-cloro 5-oxo 20-acetoxi 4,5-seco 19-nor
2,9-pregnadieno, XI

20 En la obscuridad se introducen 2,072 g de 5-pi-
rrolidil 20-acetoxi des-A 19-nor 5(10), 9(11)-pregnadieno,
X, en 8,4 cm³ de una solución de yoduro de potasio en la
dimetil formamida, con un título de 11,95 g/cm³ y se en-
fría aproximadamente a 0°C.

25 Se agita durante quince minutos, se agrega
0,786 cm³ de 1,3-dicloro 2-butenno anhidro conservando en
la oscuridad y se agita durante dos horas y media bajo
atmósfera de nitrógeno.

30 Se agrega 1,6 cm³ de agua destilada, se calien-
ta aproximadamente a 90°C durante una media hora y se man-



tiene esta temperatura durante dos horas agitando bajo atmósfera de nitrógeno.

Se enfría a la temperatura ambiente, se extrae con cloruro de metileno, se lavan los extractos con agua, se seca, se filtra, se evapora a sequedad en vacío y se cromatografía el residuo obtenido sobre gel de sílice. Se eluye con cloruro de metileno al 2,5% y al 5% de acetona, y se obtienen 2,167 g de 3-cloro 5-oxo 20-acetoxi 4,5-seco 19-nor 2,9-pregnadieno, XI, que se utiliza tal cual para la etapa siguiente de la síntesis. Cl% = 9,6 (teoría: 9,36)

Este compuesto no está descrito en la literatura.

Etapa J: 3-cloro 5,20-diacetoxi 4,5-seco 19-nor 2,5(10), 9(11)-pregnatrieno, XII.

Se introducen 971 mg de 3-cloro 5-oxo 20-acetoxi 4,5-seco 19-nor 2,9-pregnadieno, XI, en 25 cm³ de tolueno anhidro, se agregan 3,9 cm³ de anhídrido acético y 39 mg de ácido p-tolueno-sulfónico, se calienta luego al reflujo durante cinco horas y media bajo atmósfera de nitrógeno.

Se enfría a la temperatura ambiente y se añade lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio.

Se agita durante una hora a la temperatura ambiente, se decanta, se lava la fase toluénica con agua hasta obtener neutralidad de las aguas de lavado.

Se seca, se filtra y se trata el filtrado con negro animal. Se filtra, se evapora a sequedad en vacío y se obtiene 1,08 g de 3-cloro 5,20-diacetoxi 4,5-seco 19-

304723

-nor 2,5(10), 9(11)-pregnatrieno, XIII, que se utiliza tal cual para la etapa siguiente de la síntesis.

Este compuesto no está descrito en la literatura.

5 Etapa K: 3-cloro 5-oxo 20-acetoxi 4,5-seco
19-nor 2,9,11-pregnatrieno, XIII.

Bromuración:

Se disuelven 2,33 g de 3-cloro 5,20-diacetoxi 4,5-seco 19-nor 2,5(10), 9(11)-pregnatrieno, XII, en 23 cm³ de dimetilformamida anhidra, se agrega agitando bajo atmósfera de nitrógeno 1,795 g de acetato de sodio anhidro fundido, luego, en el espacio de cuatro horas, 12,9 cm³ de una solución de bromo a la dimetilformamida con un título de 9,6 g por cien cm³.

15 Se agita la mezcla de la reacción durante una hora luego se vierte en agua helada.

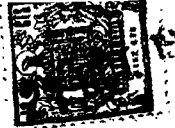
Se extrae con cloruro de metileno, se lava hasta obtener neutralidad el cloruro de metileno por una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, luego con agua.

20 Se seca, se evapora a sequedad en vacío y se obtiene un producto bromado que se utiliza tal cual para la continuación de la síntesis.

Debromhidratación:

25 Durante dieciocho horas se calientan a 110° bajo atmósfera de nitrógeno, 2,33 g de bromuro de litio anhidro fundido, 2,33 g de carbonato de litio anhidro y el producto bromado obtenido más arriba, en 39 cm³ de dimetilformamida anhidra.

30 Se enfría y se vierten en la mezcla de 75 cm³



de agua helada, 38 cm³ de cloruro de metileno y 4 cm³ de ácido acético, se agita durante cinco minutos, se lleva luego el pH a 7 por adición de 2 cm³ de ácido acético.

Se decanta el cloruro de metileno, se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno, se lavan con agua los extractos hasta la neutralidad, se seca, se filtra, se evapora a sequedad en vacío y se obtiene una resina que se cromatografía sobre silicato de magnesio.

Se eluye con cloruro de metileno al 0,5% de acetona y se obtiene 1,234 g de 3-cloro 5-oxo 20-acetoxi 4,5-seco 19-nor 2,9,11-pregnatrieno, XIII, que se utiliza tal cual para la etapa siguiente de la síntesis.

Este compuesto no está descrito en la literatura.

Etapa L: 3,5-dioxo 20-acetoxi 4,5-seco 19-nor 9,11-pregnadieno, XIV

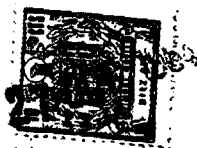
A 6 cm³ de ácido sulfúrico puro 66°Bé, colocado bajo atmósfera de nitrógeno y enfriado hasta 0°C, se añade una solución de 1,214 g de 3-cloro 5-oxo 20-acetoxi 4,5-seco 19-nor 2,9,11-pregnatrieno, XIII, en 1,2 cm³ de cloruro de metileno.

Se agita la solución durante veinte minutos, luego se la precipita en la mezcla siguiente:

- solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio 50 cm³
- cloruro de metileno 55 cm³
- agua helada 30 cm³

Se neutraliza por adición de bicarbonato de sodio, se decanta el cloruro de metileno, se lava la fase orgánica hasta la neutralidad por una solución acuosa sa-

304723



turada de cloruro de sodio, se seca, se filtra, se desti-
la a sequedad en vacío y se obtiene un producto que se cro-
matografía sobre silicato de magnesio.

Se cluye con cloruro de metileno al 2,5% de ace-
tona y se obtienen 565 mg de 3,5-dioxo 20-acetoxi 4,5-se-
co 19-nor 9,11-pregnadieno, XIV, que se utiliza tal cual
para la etapa siguiente de la síntesis.

Este compuesto no está descrito en la literatu-
ra.

Etapa M: 3-oxo 20-acetoxi 19-nor 4,9,11-pregna-
trieno, XV.

Preparación del ter-amilato de sodio

Se introducen 2,8 g de sodio en 40 cm³ de tolu-
eno anhidro, se calienta a reflujo, se añaden en una sola
vez 12,5 cm³ de alcohol ter-amílico anhidro y se mantiene
el reflujo durante diecisiete horas treinta minutos, agi-
tando bajo atmósfera de nitrógeno.

Se enfría y se obtiene una solución 2,1N de
ter-amilato de sodio.

Ciclación:

Se introducen 525 mg de 3,5-dioxo 20-acetoxi
4,5-seco 19-nor 9,11-pregnadieno, XIV, en 5,3 cm³ de to-
lueno anhidro, con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno,
se añaden a aproximadamente 5°C, 0,36 cm³ de una solución
2,1 N de teramilato de sodio y 7 cm³ de tolueno anhidro.

La mezcla de reacción se agita a + 5°C durante
seis horas y se introduce a continuación la mezcla siguien-
te:

-ácido acético	0,05 cm ³
-tolueno	6,5 cm ³



se extrae con cloruro de metileno y se lavan los extractos con agua hasta la neutralidad.

Se seca, se filtra, se evapora a sequedad en vacío y se obtiene un producto que se cromatografía sobre silicato de magnesio, se eluye con cloruro de metileno al 1,5% de acetona y se obtienen 369 mg de 3-oxo 20-acetoxi 19-nor 4,9,11-pregnatrieno, IV, que es utilizado así para la etapa siguiente de la síntesis.

Este compuesto no está descrito en la literatura.

Etapa N: 3-oxo 20-hidroxi 19-nor 4,9,11-pregnatrieno, XVI

Se disuelven 9,5 mg de hidroquinona y 954 mg de 3-oxo 20-acetoxi 19-nor 4,9,11-pregnatrieno, XV, en 5 cm³ de metanol anhidro.

Se agrega, agitando, y bajo atmósfera de nitrógeno, 0,5 cm³ de potasa metálica a 11g % cm³ y se calienta durante tres horas a reflujo.

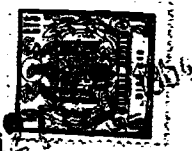
Se enfría y se vierte en agua helada, se extrae con cloruro de metileno.

Se lava con agua la fase orgánica hasta neutralidad de las aguas de lavado, se extraen luego dichas aguas con cloruro de metileno y se lava con agua.

Se reúnen las fases orgánicas que se secan y se evaporan a sequedad en vacío a la temperatura de 50°C. Se obtiene una resina que se cromatografía sobre silicato de magnesio, se eluye con cloruro de metileno al 2,5% de acetona y se obtienen 511 mg de producto.

Se lo ompasta en 4 cm³ de éter isopropílico, se calienta a reflujo, se hiela, se filtra con succión, se

30472



seca en vacío y se obtienen 371 mg de 3-oxo 20-hidroxi 19-nor 4,9,11-pregnatrieno, XVI, F. = 184°C.

El producto se presenta en forma de agujas prismáticas, insolubles en agua, ácidos y álcalis diluidos acuosos, solubles en los alcoholes, éter, acetona, benceno y cloroformo.

Este compuesto no está descrito en la literatura.

Etapa 0: 3,20-dioxo 19-nor 4,9,11-pregnatrieno,

I.

Con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelven 300 mg de 3-oxo 20-hidroxi 19-nor 4,9,11-pregnatrieno, XVI, en 33 cm³ de acetona anhidra.

La solución se enfría a + 2°C, se añaden 150 mg de Kiesolgühr, se introduce luego en el espacio de media hora, 0,9 cm³ de una solución sulfocrómica preparada a partir de:

- anhidrido crómico 103 mg
- ácido sulfúrico concentrado 66° Bé 0,1 cm³
- agua 1 cm³

Se agita durante hora y media a más o menos 0°C, luego se vierte en 150 cm³ de agua adicionada de 10 cm³ de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio.

Se extrae con cloruro de metileno, se filtra la fase orgánica, luego se la lava con agua hasta la neutralidad.

Las aguas de lavado se vuelven a extraer con cloruro de metileno y se lava con agua hasta la neutralidad.

Se reúnen las fases orgánicas que se secan, se

304723



filtran, se llevan a sequedad en vacío y se obtienen 280 mg de producto.

El producto obtenido se cromatografía sobre sílicado de magnesio, se eluye con cloruro de metileno al 2% luego al 2,5% de acetona y se obtienen 126 mg de producto.

Se lo disuelve en éter isopropílico caliente, se hiela durante una noche, se filtra con succión, se seca y se obtienen 97 mg de 3,20-dioxo 19-nor 4,9,11-progna trieno, I, F. = 94°C.

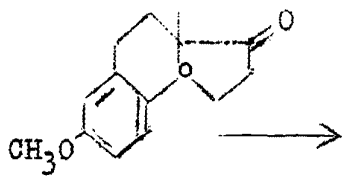
La purificación de este producto por cromatografía con elución en cloruro de metileno al 1,5% de acetona, conduce a una muestra que funde a 98°C, $d_{20}^{20} = + 84,3$ ($c = 0,5 \%$, metanol), que se presenta en forma de agujas prismáticas, insolubles en agua, ácidos y álcalis diluidos acuosos, solubles en los alcoholes, éter, acetona, benceno y cloroformo.

Análisis: $C_{20} H_{24} O_2 = 296,39$

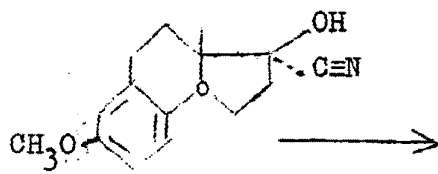
Calculado: C% 81,04 H% 8,16

Hallado: 81,2 8,4

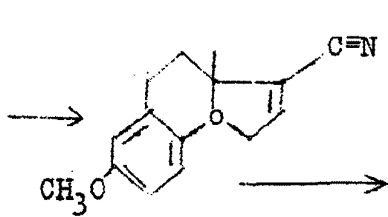
Este compuesto no está descrito en la literatura.



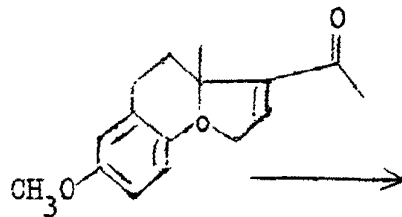
II



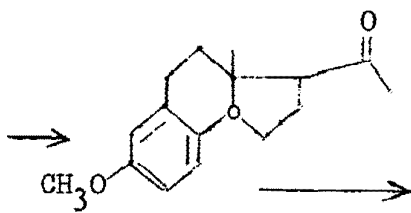
III



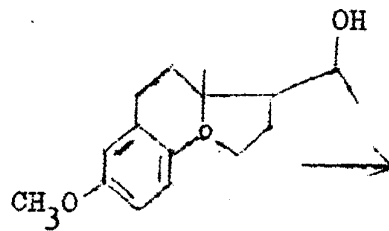
IV



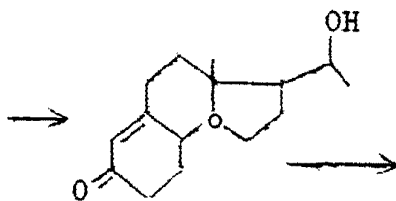
V



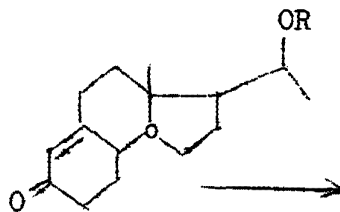
VI



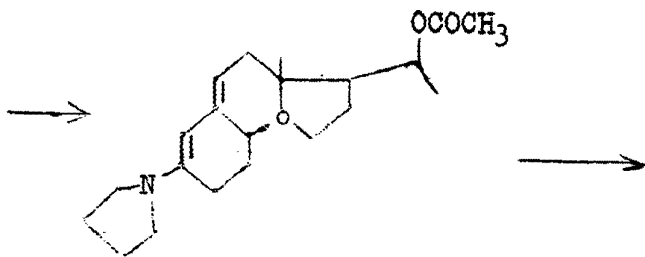
VII



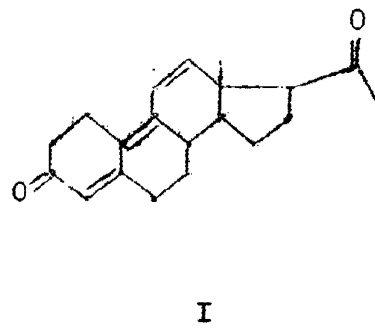
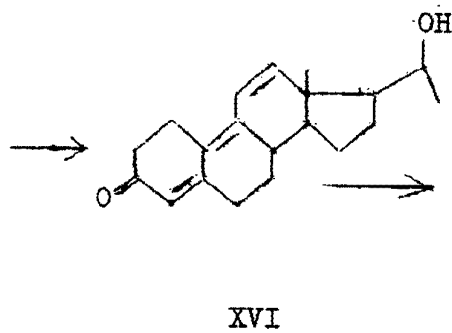
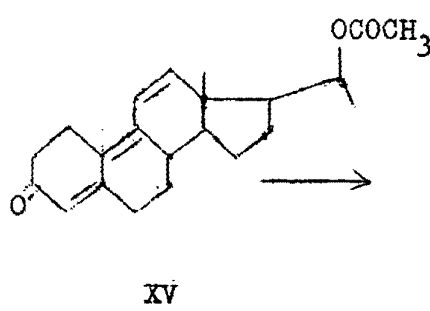
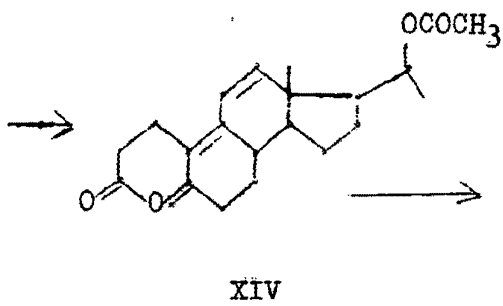
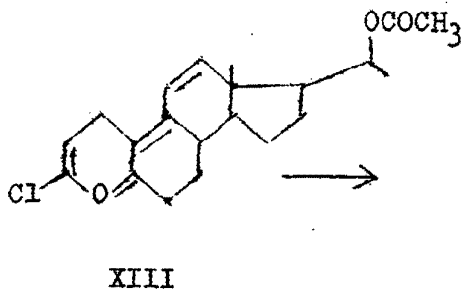
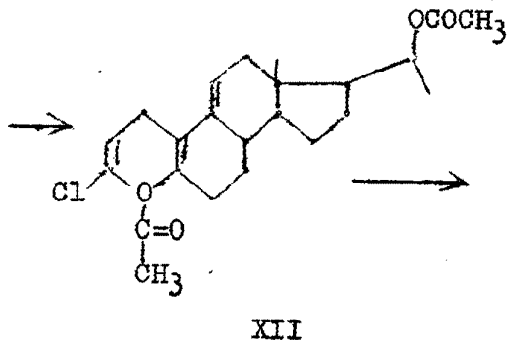
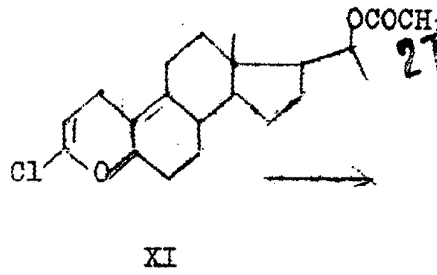
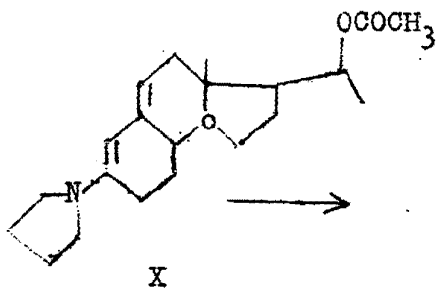
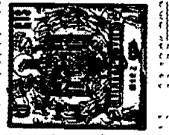
VIII



IX



X



304723

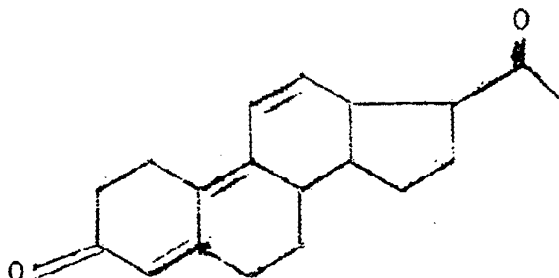


La presente solicitud que corresponde a la pre-
 sentada en Francia, el 8 de Octubre de 1.963, bajo el núme-
 ro P.V. 949.929, se acoge a los beneficios del artículo
 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

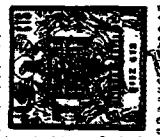
N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se
 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
 te de Invención en España, por VEINTE años, son los si-
 guientes:

1.- Un procedimiento de preparación del 3,20-
 dioxo 19-nor 4,9,11-pregmatrieno, de fórmula:

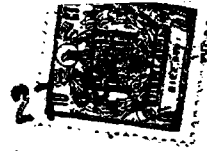


principalmente caracterizado porque se condensa un cianu-
 ro alcalino con 5-metoxi 17-oxo des-A 5,7,9-estratrieno,
 se somete la cianhidrina resultante a la acción de un
 agente deshidratante, se obtiene el 5-metoxi 17-ciano
 des-A 5,7,9,16-estratetraeno, el cual bajo la acción de
 un halogenuro de metilmagnesio seguido de hidrólisis, su-
 ministra el 5-metoxi 20-oxo des-A 19-nor 5,7,9,16-pregna-
 tetraeno que se reduce catalíticamente en 5-metoxi 20-oxo

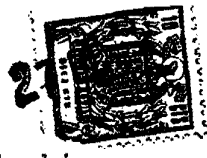


des-A 19-nor 5,7,9-pregnatrieno, éste, reducido por un bo
rohidruo alcalino, da el derivado 20-hidroxiado corres-
pondiente que se somete a una reducción según el método de
Birch, se efectúa una hidrólisis ácida del producto reduci-
do, se obtiene el 5-oxo 20-hidroxi des-A 19-nor 9-pregneno
del cual se protege el hidroxilo en posición 20 bajo la
forma de un éster de ácido inferior, se forma la eno amina
en posición 5 por acción de una amina cíclica secundaria
y principalmente con la pirrolidina, se obtiene el 5-pi-
rrolidil 20-acetoxi des-A 19-nor 5(10), 9(11)-pregnadiono,
se condensa este último con 1,3-dicloro 2-buteno, se trans-
forma al 3-cloro 5-oxo 4,5-seco 19-nor 2,9-pregnadieno re-
sultante en acetato de enol, se somete el 3-cloro 5,20-dia-
cetoxi 4,5-seco 19-nor 2,5(10),9(11)-pregnatrieno formado
a una bromuración en posición 11 seguida de debromhidrata-
ción, se obtiene el 3-cloro 5-oxo 4,5-seco 19-nor 2,9,11-
pregnatrieno del cual se libera la función cetona en posi-
ción 3 por hidrólisis ácida, se somete el 3,5-dioxo 20-ace-
toxi 4,5-seco 19-nor 9,11-pregnadieno a la acción de un
agente alcalino de ciclación, se obtiene el 3-oxo 20-ace-
toxi 19-nor 4,9,11-pregnatrieno, se saponifica el éster en
posición 20 de este último compuesto, se somete el 3-oxo
20-hidroxi 19-nor 4,9,11-pregnatrieno resultante a la ac-
ción de un agente oxidante y se obtiene el 3,20-dioxo
19-nor 4,9,11-pregnatrieno buscado.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1
caracterizado por los puntos siguientes, tomados aislada-
mente o combinados: a) se condensa el cianuro de potasio
con 5-metoxi 17-oxo des-A 5,7,9-estratrieno operando en
frío en ácido acético; b) la deshidratación del 5-metoxi



17 α -ciano 17 β -hidroxi des-A 5,7,9-estratrieno es realiza-
da con ayuda del oxiclорuro de fósforo, se opera en la pi-
ridina; c) el halogenuro del metilmagnesio que se hace
reaccionar con 5-metoxi 17-ciano des-A 5,7,9,16-estrate-
5 traeno es el bromuro de metilmagnesio, se opera en el éter,
d) se reduce el 5-metoxi des-A 19-nor 5,7,9,16-prognate-
traeno por hidrogenación catalítica, en presencia de un
catalizador con base de paladio; e) se reduce el 5-metoxi
10 20-oxo des-A 19-nor 5,7,9-pregnatrieno con ayuda de boro-
hidruro de potasio; f) la reducción del 5-metoxi 20-hidro-
xi des-A 19-nor 5,7,9-pregnatrieno se efectúa por la ac-
ción de litio en amoníaco líquido operando en éter y la
misma es seguida de hidrólisis por un ácido mineral fuer-
te y especialmente por ácido clorhídrico; g) se protege el
15 hidroxilo en posición 20 del 5-oxo 20-hidroxi des-A 19-nor
9-pregneno en forma de acetato; h) se prepara la eno amina
en posición 5 del 5-oxo 20-acetoxi des-A 19-nor 9-pregne-
no por la acción de pirrolidina, calentando a reflujo y
se obtiene el 5-pirrolidil 20-acetoxi des-A 19-nor 5(10),
20 9(11)-pregnadieno; i) la condensación de 1,3-dicloro
2-buteno con 5-pirrolidil 20-acetoxi des-A 19-nor 5(10),
9(11)-pregnadieno se realiza en presencia de yoduro de
potasio, se opera en dimetilformamida, en la oscuridad,
aproximadamente a 0°C; j) el acetato de enol del 3-cloro
25 5-oxo 4,5-seco 20-acetoxi 19-nor 2,9-pregnadieno es obte-
nido por acción del anhídrido acético en presencia de áci-
do p-toluenosulfónico en tolueno; k) la bromuración del
3-cloro 5,20-diacetoxi 4,5-seco 19-nor 2,5(10),9(11)-prog-
natrieno se obtiene por la acción del bromo en dimetilfor-
30 mamida y la debromhidratación por acción del par bromuro



de litio-carbonato de litio en dimetilformamida, l) la hi
 drólisis del 3-cloro 5-oxo 20-acetoxi 4,5-seco 19-nor
 2,9,11-pregnatrieno se realiza con ayuda de un ácido mino
 ral fuerte y principalmente por medio de ácido sulfúrico,
 5 se opera en cloruro de metileno; m) la ciclación del
 3,5-dioxo 20-acetoxi 4,5-seco 19-nor 9,11-pregnadieno es
 obtenida por acción de un alcoholato terciario de metal
 alcalino y principalmente el ter-amilato de sodio; n) la
 10 hidrólisis alcalino del 3-oxo 20-acetoxi 19-nor 4,9,11-preg
 natrieno es efectuada por la potasa en metanol; o) la oxi
 dación del 3-oxo 20-hidroxi 19-nor 4,9,11-pregnatrieno se
 efectúa por la mezcla sulfocrómica.

3.- Un procedimiento de preparación del 3,20-dio
 xo 19 nor 4,9,11-pregnatrieno.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
 tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticinco hojas escri-
 tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 OCT. 1964

P. A.

304723