

23 MAR. 1965

P.- 28.767

Nº 927 E.



310879

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

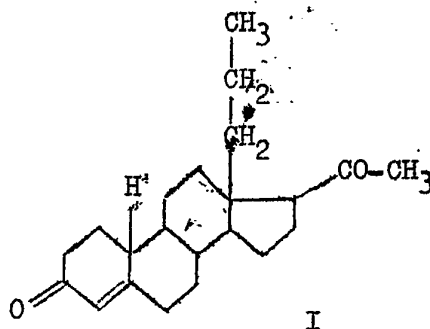
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, entidad francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA NUEVA BIS NOR-18,19 PROGESTERONA ALCOHILADA EN POSICION 13"

El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de una nueva bis nor-18,19 progesterona alcoholada en posición 13, a saber la n-propil-13beta-bis nor-18,19 progesterona, ópticamente activa, de fórmula (I),



10

10-III-65.



La n-propil-13beta bis nor-18,19 progesterona (I), de poder rotatorio $[\alpha]_D = + 149,5^{\circ} \pm 1$ (c = 0,47% de metanol), obtenida por el procedimiento del invento, presenta la configuración estereoquímica de los esteroi-
5 des naturales. Este compuesto posee propiedades fisiológicas interesantes.

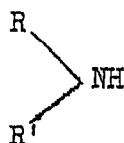
La n-propil-13beta bis nor-18,19 progesterona está desprovista de toda actividad progestomimetica en las dosis habituales por vía bucal; por contra, manifiesta un efecto anti-androgeno apreciable. Es así como, admi-
10 nistrada al mismo tiempo que un producto androgeno y anabolizante como el acetato de testosterona, reduce aproximadamente en un 50% los efectos de este último sobre los receptores sexuales sin modificar su efecto anabolizante.

El procedimiento de preparación de la n-propil-13beta bis nor-18,19 progesterona (I), objeto del invento, está caracterizado esencialmente por que se somete al metoxi-5 n-propil-13beta hidroxi-17beta des-A gonatrieno-5, 7,9 a la acción de un agente oxidante, se hace reaccionar
15 sobre el metoxi-5 n-propil-13beta oxo-17 des-A gonatrieno-5,7,9 (II) resultante a un agente de etinilación, se obtiene el metoxi-5 n-propil-13beta hidroxi-17beta etinil-17alfa des-A gonatrieno-5,7,9 (III), al que se esterifica por medio de un derivado funcional de un ácido orgánico carboxilico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono,
25 a metoxi-5 n-propil-13beta aciloxi-17beta etinil-17alfa des-A gonatrieno-5,7,9 (IV), del que se hidrata catalíticamente la función etinilo para llegar al metoxi-5 n-propil-13beta aciloxi-17beta acetil-17alfa des-A gonatrieno-
30 5,7,9 (V), al que se reduce por medio de un metal alcalino
10-III-65.

310879



en amoníaco líquido, y después se efectúa una hidrólisis
 ácida, se obtiene el oxo-5 n-propil-13beta hidroxí-20 bis
 nor-18,19 des-A pregneno-9 (VI), al que se somete a la ac-
 ción de un agente oxidante, se hace reaccionar al dioxo-5,20
 5 n-propil-13beta bis nor-18,19 des-A pregneno-9 (VII) resul-
 tante con una amina secundaria de fórmula general:



10 en la que, y en lo que sigue, R y R', iguales o diferen-
 tes, representan un alcohol de 1 a 8 átomos de carbono,
 o representan en conjunto una cadena alcoholeno que tie-
 ne de 4 a 5 átomos de carbono, o el grupo etileno-oxietie-
 leno, lo que conduce a la enamino-5 n-propil-13beta oxo-20
 15 bis nor-18,19 des-A pregnadieno-5 (10), 9 (11) (VIII), se
 condensa éste con un halo-1 cloro-3 buteno-2 para formar
 el cloro-3 dioxo-5,20 n-propil-13beta bis nor-18,19 seco
 -4-5 pregnadieno-2,9 (IX), se hace reaccionar a este últi-
 mo con un agente hidrolizante ácido, se obtiene el trio-
 20 xo-3,5,20 n-propil-13beta bis nor-18,19 seco-4,5 pregneno-9
 (X), al que se reduce por hidrogenación catalítica a trio-
 xo-3,5,20 n-propil-13beta bis nor-18,19 seco-4,5 pregnano
 (XI), se somete a éste último a la acción de un agente de
 ciclización ácido o básico, y se obtiene la n-propil-13be-
 25 ta bis nor-18,19 progesterona, (I) buscada.

La ejecución del procedimiento del invento pue-
 de ser caracterizada ventajosamente por los puntos si-
 guientes:

a) El agente oxidante a cuya acción se somete al meto-
 30 xi-5 n-propil-13beta hidroxí-17beta des-A gonatrie-
 10-III-65.

310879



no-5,7,9, es preferentemente el anhídrido cromoico, y se opera en presencia de ácido sulfúrico en medio acetónico;

- 5 b) El agente de etinilación al que se hace actuar sobre el metoxi-5 n-propil-13beta oxo-17 des-A gonatrieno-5,7,9 (II) es el acetiluro de litio en un medio de benceno-tetrahidrofurano;
- 10 c) Se esterifica el metoxi-5 n-propil-13beta hidroxil-17 beta etinil-17alfa des-A gonatrieno-5,7,9 (III) por medio de un derivado funcional de un ácido orgánico carboxílico tal como el anhídrido acético, en presencia de un catalizador a base de un ácido fuerte, tal como el ácido p-toluen sulfónico;
- 15 d) Se hidrata la función etinilada del metoxi-5 n-propil-13 beta aciloxi-17beta etinil-17alfa des-A gonatrieno-5,7,9 (IV), en medio hidro-alcohólico, en presencia de un catalizador tal como la sal de mercurio de paratolueno sulfonamida o de una resina utilizada como soporte de cationes mercurícos;
- 20 e) Se reduce al metoxi-5 n-propil-13beta aciloxi-17beta acetil-17alfa des-A gonatrieno-5,7,9 (V) por medio de litio en amoníaco líquido en presencia de éter, y después de metanol, estando seguido este tratamiento reductor de una hidrólisis por un ácido fuerte;
- 25 f) El agente oxidante a cuya acción se somete al oxo-5 n-propil-13beta hidroxil-20 bis nor-18,19 des-A pregneno-9 (VI), es el anhídrido cromoico y se opera en presencia de ácido sulfúrico en medio acetónico;
- 30 g) La amina secundaria con la que se hace reaccionar al dioxo-5,20 n-propil-13beta bis nor-18,19 des-A preg-

10-III-65.

310879



1965

nen-9 (VII) es la pirrolidina, y se opera a temperatura elevada;

- 5 h) El halo-1 cloro-3 buteno-2 al que se condensa con el enamino-5 n-propil-13beta oxo-20 bis nor-18,19 des-A pregnadieno-5 (10) 9 (11) (VIII) es el dicloro-1,3 buteno-2, y se opera en dimetilformamida en presencia de yoduro de potasio;
- 10 i) El agente hidrolizante ácido a cuya acción se somete al cloro-3 dioxo-5,20 n-propil-13beta bis nor-18,19 seco-4,5 pregnadieno-2,9 (IX) es un ácido fuerte tal como el ácido sulfúrico;
- 15 j) La hidrogenación catalítica del trioxo-3,5,20 n-propil-13beta bis nor-18,19 seco-4,5 pregneno-9 (X) se efectúa en un disolvente hidroxilado, tal como etanol, en presencia de una pequeña cantidad de un derivado básico, como la trietilamina, y utilizando como catalizador el negro paladiado;
- 20 k) El agente de ciclización a cuya acción se somete al trioxo-3,5,20 n-propil-13beta nor-18,19 seco-4,5 pregnano (XI) es el ácido clorhídrico, y se opera en medio acético;
- 25 l) El agente de ciclización es la pirrolidina, lo que tiene como efecto hacer aparecer un compuesto intermedio, el pirrolidil-3 n-propil-13 beta oxo-20 bis nor-18,19 pregnadieno-3,5 (XII), cuya hidrolisis conduce a la n-propil-13beta bis nor-18,19 progesterona.

El producto de partida del procedimiento descrito, o metoxi-5 n-propil-13beta hidroxil-17beta des-A gona-10-III-65.



trieno-5,7,9 puede ser preparado según el procedimiento descrito en la patente española nº. 263.631.

El ejemplo siguiente ilustra el invento, pero sin limitarlo.

5

Ejemplo

Etapa I: Metoxi-5 n-propil-13beta oxo-17 des-A gonatrieno-5,7,9 (II):

Se enfría a + 2°C una solución de 24 g. de meto
 10 xi-5 n-propil-13beta hidroxil-17beta des-A gonatrieno-5,7,9
 en 480 cm³ de acetona pura y se introduce en un espacio de
 5 minutos la solución siguiente:

| | | |
|----|-----------------------------|----------------------|
| | Anhidrido crómico | 7,65 g. |
| | Agua | 76,5 cm ³ |
| 15 | Acido sulfúrico concentrado | 7,6 cm ³ |

Se agita entonces la mezcla reaccionante durante
 3 horas a 20°C, se introducen seguidamente 8,5 cm³ de eta
 nol, se agita durante otros 15 minutos, y se vierte des-
 pués en 4750 cm³ de agua. Se extrae por cloruro de metile
 20 no, se lava con una solución acuosa saturada de bicarbona
 to de sodio y después con agua hasta la neutralidad, y se
 seca. Se evapora a sequedad bajo vacío y se cristaliza el
 residuo sólido obtenido, en eter isopropílico. Se aislan
 así, después de filtrado con succión y secado, 19,2 g de
 25 metoxi-5 n-propil-13 beta oxo-17 des-A gonatrieno-5,7,9
 (II) que se presenta bajo forma de cristales incoloros,
 que funde a 95°C, $[\alpha]_D^{20} = + 67,7^{\circ}$ (c = 0,5%, metanol).

El producto es insoluble en agua, soluble en ace
 tona, benceno y cloruro de metileno.

30 Este compuesto no está descrito en la bibliogra
 10-III-65.

310879



fía.

Etapa II: Metoxi-5 n-propil-13beta hidroxi-17beta etinil-17alfa des-A gonatrieno-5, 7,9 (III).

5 Se prepara una solución de acetiluro de litio en un medio de benceno-tetrahidrofurano, haciendo barbotear acetileno, durante 3 horas a 30-35°C, en una mezcla de 1560 cm³ de tetrahidrofurano y de 1560 cm³ de una solución bencénica normal de butil-litio.

10 Se lleva a esta solución a 50°C y se introducen en un espacio de 5 minutos 12,5 g. de metoxi-5 n-propil-13beta oxo-17 des-A gonatrieno-5,7,9 (II), disueltos en 175 cm³ de tetrahidrofurano.

15 Se calienta a reflujo durante 2 horas, después se enfría a 0°C y se introducen en un espacio de 30 minutos, sin pasar de 20°C, 3000 cm³ de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio.

20 Se decanta, se extrae con eter la fase acuosa, se lavan con agua las fases orgánicas reunidas, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad.

25 Se obtiene así una resina a la que se disuelve en cloruro de metileno y se cromatografía sobre gel de sílice; se separan por elución con cloruro de metileno al 2% de acetona, 12,17 g. de metoxi-5 n-propil-13beta hidroxi-17beta etinil-17alfa des-A gonatrieno-5,7,9 (III), al que se utiliza tal como está para la etapa siguiente.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

30 Etapa III: Metoxi-5 n-propil-13beta acetoxi-17beta etinil-17alfa des-A gonatrieno-
10-III-65.

310879



-5,7,9 (IV) (con Ac = CH₃CO):

5 A una solución de 12,11 g. de metoxi-5 n-propil-13beta hidroxil-17beta etinil-17alfa des-A gonatrieno-5,7,9 (III) en 121 cm³ de anhídrido acético, se añaden a 25°C 6,055 g. de ácido para-tolueno sulfónico monohidratado. Se agita entonces durante 20 horas a 20-25°C, después se introducen en la mezcla reaccionante 600 cm³ de agua y se agita durante 2 horas a 20-25°C. Se extrae por cloruro de metileno, se lavan las fases orgánicas reunidas, sucesivamente con agua, después con una solución saturada de bicarbonato sódico y finalmente con agua hasta la neutralidad, y se seca sobre sulfato de sodio. Se evapora hasta sequedad bajo vacío y se obtiene una resina a la que se disuelve en cloruro de metileno y se cromatografía sobre gel de sílice; se separan por elución con cloruro de metileno al 1% de acetona, 11,91 g. de metoxi-5 n-propil-13beta acetoxil-17beta etinil-17alfa des-A gonatrieno-5,7,9 (IV con Ac = CH₃CO) al que se utiliza tal como está para la etapa siguiente.

20 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa IV: Metoxi-5 n-propil-13beta acetoxil-17beta acetil-17alfa des-A gonatrieno-5,7,9 (V) (con Ac = CH₃CO):

25 La resina mercúrica catalizadora de hidratación es preparada de la forma siguiente: 400 cm³ de resina Dowex 50, forma ácida, que ha sido sometida ya a varios ciclos, 1600 cm³ de agua y 43 cm³ de ácido sulfúrico concentrado, son agitados durante 30 minutos; se decanta entonces, se lava con varias repeticiones con agua hasta la 30 10-III-65.

310879



ausencia de iones sulfato y se introduce la resina así la
vada en 1660 cm³ de agua que contiene en solución 5 g. de
acetato mercúrico. Se agita durante 10 minutos, se decanta,
se lava después con agua hasta la ausencia de iones mercú-
5 ricos. Se filtran 196 cm³ de esta resina mercúrica que son
introducidos en una solución de 11,9 g. de metoxi-5 n-pro-
pil-13beta acetoxi-17beta etinil-17alfa des-A gonatrieno-
-5,7,9 (IV) (con Ac = CH₃CO) en 95 cm³ de etanol; se aña-
den otros 200 cm³ de etanol y se calienta a reflujo duran-
10 te 6 horas agitando. Se filtra con succión en caliente,
se lava la resina por dos veces con 200 cm³ de etanol hir-
viente cada vez y se reúnen los diferentes filtrados. Es-
tos son diluídos con 2360 cm³ de cloruro de metileno y son
lavados después 5 veces con 400 cm³ de agua. Las fases or-
15 gánicas son reunidas y secadas sobre sulfato de sodio. Se
evapora hasta sequedad bajo vacío y se obtiene una resina
a la que se hace pasar sobre una columna de gel de sílice.
Se separan por elución con cloruro de metileno al 1% de
acetona, 10,97 g. de metoxi-5 n-propil-13beta acetoxi-17be-
20 ta acetil-17alfa des-A gonatrieno-5,7,9 (V) (con Ac =
CH₃CO), al que se utiliza tal como está para la etapa si-
guiente.

Este compuesto no está descrito en la bibliogra-
fía.

25 Etapa V: Dioxo-5, 20 n-propil-13beta bis nor-18,
19 des-A pregneno-9 (VII):

Se condensan 625 cm³ de amoníaco anhidro a la
temperatura de -75°C y se introducen en el espacio de 15
minutos 1,75 g. de litio cortado en pequeños trozos. Se
30 agita durante 30 minutos a - 70°C y se añaden después, en
10-III-65.

310879



el espacio de 10 minutos, 125 cm³ de éter anhidro. Se aña
de seguidamente en el espacio de 10 minutos una solución
de 2,5 g. de metoxi-5 n-propil-13beta acetoxi-17beta ace-
til-17alfa des-A gonatrieno-5,7,9 (V) (con Ac = CH₃CO) en
5 125 cm³ de eter anhidro. Se añaden finalmente, en el espa-
cio de 10 minutos, 125 cm³ de eter anhidro y se somete a
la mezcla reaccionante a una agitación enérgica durante 2
horas a -70°C y después durante 3 horas a -40°C. Se aña-
den entonces, en el espacio de 30 minutos a -40°C, 75 cm³
10 de metanol. Se destila el amoníaco, se deja subir la tempe-
ratura a + 20°C y se añaden agitando, 625 cm³ de cloruro
de metileno y después 250 cm³ de agua. Se deja decantar y
se lava con tres repeticiones la fase orgánica con 250
cm³ de agua.

15 Se añaden entonces 5 cm³ de una mezcla, de 2/1
en volumen, de metanol y de ácido clorhídrico concentrado,
y se calienta hasta + 70°C para expulsar el eter y el clo-
ruro de metileno. Se mantiene a + 70°C durante 10 minutos,
se enfría a la temperatura ambiente y se añade una solu-
20 ción acuosa de bicarbonato de sodio. Se extrae por cloru-
ro de metileno, se lava con agua, se seca y se evapora has-
ta sequedad bajo vacío. Se obtienen así 2,34 g. de una re-
sina a la que se disuelve bajo nitrógeno en 42,5 cm³ de me-
tanol; se añaden 4,7 cm³ de ácido clorhídrico concentrado
25 y se lleva a reflujo durante 10 minutos. Se enfría a la
temperatura ambiente y se vierte en una solución acuosa
saturada de bicarbonato de sodio. Se extrae con cloruro
de metileno, se lava con agua y se seca.

Se evapora hasta sequedad y se obtiene una resi-
30 na a la que se disuelve en 43,6 cm³ de acetona pura. A es-
10-III-65.

310879



ta solución enfriada a 0°C, se añade en un espacio de 3 minutos la solución siguiente:

| | | |
|---|-----------------------------|----------------------|
| | Anhidrido crómico | 665 mg. |
| | Acido sulfúrico concentrado | 0,66 cm ³ |
| 5 | Agua | 6,6 cm ³ |

Se agita la mezcla reaccionante durante 3 horas a 20-25°C. Se introducen entonces 7,4 cm³ de metanol y se agita durante 5 minutos. Se vierte la mezcla en 400 cm³ de agua. Se extrae con cloruro de metileno, se lava con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, después con agua y se seca. Se evapora hasta sequedad bajo nitrógeno y se obtienen 1,15 g. de resina.

A la fase acuosa ya extraída por el cloruro de metileno, se añaden 250 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se extrae de nuevo por cloruro de metileno. Por un tratamiento idéntico se separan otros 0,85 g. de resina.

Los dos extractos resinosos son reunidos por disolución en 4 cm³ de eter isopropílico llevado al reflujo. Se separan 440 mg. de cristales, los cuales, recristalizados en isopropanol, dan 370 mg. de dioxo-5,20 n-propil-13beta bis nor-18,19 des-A pregneno-9 (VII), p. de f. = 167°C, $[\alpha]_D^{20} = + 46,6^{\circ} \pm 0,5$ (c = 0,8%, metanol).

El producto se presenta bajo forma de cristales incoloros, insolubles en agua, poco solubles en isopropanol en caliente, y solubles en cloruro de metileno.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa VI: Pirrolidil-5 n-propil-13beta_oxo-20
30 bis nor-18,19 des-A pregnadieno-5 (10),
10-III-65.

310879



9 (11), (VIII) (con $\begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}$ N = $\begin{matrix} \square \\ \square \end{matrix}$ N-):

Una mezcla de 200 mg. de dioxo-5,20 n-propil-13 beta bis nor-18,19 des-A pregneno-9, (VII) y de 0,4 cm³ de pirrolidina es calentada durante 10 minutos a 88°C. Se enfría entonces a 0°C, se diluye con 2 cm³ de metanol, se hiela, se filtra con succión y se lavan los cristales con un poco de metanol helado. Después del secado bajo vacío se obtienen 200 mg. de producto que es recristalizado en dimetil formamida. Se aislan finalmente 113 mg. de pirrolidil-5 n-propil-13beta oxo-20 bis nor-18,19 des-A pregnadieno-5(10),9(11), (VIII) (con $\begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}$ N- = $\begin{matrix} \square \\ \square \end{matrix}$ N-), p. de f. = 171°C, $\int d \int_D = + 213^\circ \pm 1$ (c = 0,66%, benceno).

El producto se presenta bajo forma de cristales amarillos, insolubles en agua y metanol, solubles en benceno.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa VII: Cloro-3 dioxo-5,20 n-propil-13beta bis nor-18,19 seco-4,5 pregnadieno-2,9 (IX):

Operando al abrigo de la luz, y a la temperatura de 0°C, se añaden 500 mg. de pirrolidil-5 n-propil-13 beta oxo-20 bis nor-18,19 des-A pregnadieno-5(10),9(11) (VIII) a 2 cm³ de una solución de yoduro potásico en dimetil formamida, de título 11,5 g. % cm³. Se mantiene durante 15 minutos a 0°C y se introducen después 0,21 cm³ de dicloro-1,3 buteno-2 recientemente destilado. Se agita durante 4 horas a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden entonces 0,4 cm³ de agua y se lleva la temperatura hasta 90°C en el espacio de 30 minutos, y se mantiene esta temperatura

10-III-65.

310879



ra durante 2 horas. Se enfría a la temperatura ambiente, se diluye con 20 cm³ de agua, se extrae por cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. Se disuelve el residuo en cloruro de metileno y se
 5 lo purifica por paso sobre florisil, y se obtienen, después de evaporación, 500 mg. de producto.

Después de recristalización en éter isopropílico, se aislan 335 mg. de cloro-3 dioxo-5,20 n-propil-13beta
 ta bis nor-18,19 pregnadieno-2,9 (IX), p. de f. \equiv 134°C,
 10 $[\alpha]_D^{25} = +43,7^\circ$ (c = 0,5%, metanol).

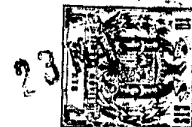
El producto se presenta bajo forma de cristales incoloros insolubles en agua, solubles en etanol y cloruro de metileno.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.
 15

Etapa VIII: Trioxo-3,5,20 n-propil-13beta bis nor-18,19 seco-4,5 pregneno-9 (X):

Se enfría a 0°C una solución de 200 mg. de cloro-3 dioxo-5,20 n-propil-13beta bis nor-18,19 seco-4,5
 20 pregnadieno-2,9 (IX) en 0,3 cm³ de cloruro de metileno, y se añade 1 cm³ de ácido sulfúrico concentrado agitando. Se mantiene seguidamente la mezcla reaccionante, bajo agitación, a 18°C durante 15 minutos. Se introducen entonces rápidamente 10 cm³ de agua y de hielo, se extrae por cloruro
 25 de metileno, se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después con agua hasta neutralidad, y se seca.

Se evapora hasta sequedad y empasta el residuo cristalizado con eter isopropilico. Se obtienen así 120
 30 mg. de trioxo-3,5,20 n-propil-13beta bis nor-18,19 seco-
 10-III-65.



-4,5 pregneno-9, (X), p. de f. = 97°C, $\alpha_D^{20} = + 40,1^\circ$
(c = 0,5%, metanol).

5 El producto se presenta bajo forma de cristales
incoloros insolubles en agua, solubles en etanol y cloru-
ro de metileno.

Este compuesto no está descrito en la bibliogra-
fía.

Etapa IX: Trioxo-3,5,20 n-propil-13 beta bis
nor-18,19 seco-4,5 pregnano (XI):

10 En un aparato para hidrogenar, se coloca una so-
lución de 285 mg. de trioxo-3,5,20 n-propil-13beta bis
nor-18,19 seco-4,5 pregneno-9 (X) en 5,7 cm³ de etanol al
95%. Se introducen seguidamente bajo nitrógeno 20 mg. de
negro paladiado y 0,12 cm³ de trietilamina. Se elimina el
15 nitrógeno y se agita la mezcla reaccionante en una atmós-
fera de hidrógeno durante 3 horas a 25°C. Después de la re-
ducción se filtra con succión, se lava el catalizador con
etanol y se evaporan los filtrados bajo vacío. Se obtiene
una resina a la que se empasta con eter isopropilico. Se
20 aislan así, bajo forma de cristales incoloros, 230 mg. de
trioxo-3,5,20 n-propil-13beta bis nor-18,19 seco-4,5 preg-
nano (XI), p. de f. = 118°C, $\alpha_D^{20} = + 92,5^\circ$ (c = 0,5%,
metanol).

25 El producto es insoluble en agua, y eter isopro-
pilico, bastante soluble en etanol e isopropanol.

Este compuesto no está descrito en la bibliogra-
fía.

Etapa X: Pirrolidil-3 n-propil-13beta oxo-20
bis nor-18,19 pregnadieno-3,5 (XII):

30 Se mantiene bajo nitrógeno, a la temperatura de
10-III-65.

310879



87°C, durante 15 a 20 minutos, una mezcla de 1,25 cm³ de pirrolidina y de 125 mg. de trioxo-3,5,20 n-propil-13beta bis nor-18,19 seco-4,5 pregnano, (XI). Se expulsa seguidamente el exceso de pirrolidina con una corriente de nitrógeno y se enfría. Se empasta el residuo cristalizado así
5 obtenido en 2,5 cm³ de metanol, se hiela y se filtra con succión.

Después del secado bajo vacío se obtienen, bajo forma de cristales que funden a 192°C, 118 mg. de pirrolidil-3 n-propil-13beta oxo-20 bis nor-18,19 pregnadieno-3,5
10 (XII) al que se utiliza tal como está para la etapa siguiente.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

15 Etapa XI: N-propil-13beta bis nor-18,19 progesterona (I):

Se disuelven 118 mg. de pirrolidil-3 n-propil-13 beta oxo-20 bis nor-18,19 pregnadieno-3,5 (XII) en 0,12 cm³ de ácido acético; se deja en reposo durante 5 minutos y después se añaden 1,2 cm³ de agua y se mantiene la mezcla reaccionante a 20-25°C durante una hora. Se añaden entonces 0,17 cm³ de lejía de sosa; se forma un precipitado al que se filtra con succión, se lava hasta neutralidad y se seca bajo vacío. Este precipitado es cristalizado en
20 eter isopropilico; se aislan así 78 mg. de n-propil-13beta bis nor-18,19 progesterona (I), bajo forma de cristales incoloros que funden a 156°C. La purificación de este compuesto, por recristalización en eter isopropilico, conduce a una muestra que funde a 156°C, $[\alpha]_D^{20} = +149,5^{\circ}$
25 ± 1 ($c = 0,47\%$, metanol).

10-III-65.



El producto es insoluble en agua, soluble en etanol.

Análisis: $C_{22}H_{32}O_2 = 328,48$

Calculado: C% 80,44 H% 9,82

5 Encontrado: 80,40 9,70

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 25 de Marzo de 1.964, bajo el número P.V. 968659, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20

1.- Un procedimiento de preparación de una nueva bis nor-18,19 progesterona alcoholada en posición 13, caracterizado por que se somete al metoxi-5 n-propil 13beta-hidroxi-17 beta des-A gonatrieno-5,7,9 a la acción de un agente oxidante, se hace reaccionar sobre el metoxi-5 n-propil-13beta oxo-17 des-A gonatrieno-5,7,9 resultante, a un agente de etinilación, se obtiene el metoxi-5 n-propil-13beta hidroxi-17beta etinil-17alfa des-A gonatrieno-5,7,9, al que se esterifica por medio de un derivado funcional de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 2 a

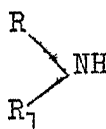
30

10-III-65.

310879



7 átomos de carbono, a metoxi-5 n-propil-13beta aciloxi-17
 beta etinil-17alfa des-A gonatrieno-5,7,9, del que se hi-
 drata catalíticamente la función etinilo para llegar al me
 toxi-5 n-propil-13beta aciloxi-17 beta-acetil-17 alfa
 5 des-A gonatrieno-5,7,9, al que se reduce por medio de un
 metal alcalino en amoníaco líquido, después se efectúa
 una hidrolisis ácida, se obtiene el oxo-5 n-propil-13beta
 hidroxil-20 bis nor-18,19 des-A pregneno-9 al que se somete
 a la acción de un agente oxidante, se hace reaccionar el
 10 dioxo-5,20 n-propil-13beta bis nor-18,19 des-A pregneno-9
 resultante, con una amina secundaria de fórmula general



15 en la que, y en lo que sigue, R y R₁, iguales o diferen-
 tes, representan un alcohol de 1 a 8 átomos de carbono,
 o representan en conjunto una cadena alcoholeno que tie-
 ne de 4 a 5 átomos de carbono o el grupo etilen-oxi-etile
 no, lo que conduce a la enamino-5 n-propil-13 beta oxo-20-
 20 bis nor-18,19 des-A pregnadieno-5 (10), 9 (11) se condensa
 éste con un halo-1 cloro-3 buteno-2, para formar el cloro-3
 dioxo-5,20 n-propil-13beta nor-18,19 seco-4,5 pregnadieno
 -2,9, se hace reaccionar a este último con un agente hidro
 lizante ácido, se obtiene el trioxo-3,5,20 n-propil-13beta
 25 bis nor-18,19 seco-4,5-pregнено-9, al que se reduce por hi
 drogénación catalítica a trioxo-3,5,20 n-propil-13beta
 bis nor-18,19 seco-4,5 pregnano, se somete a este último
 a la acción de un agente de ciclización ácido o básico y
 se obtiene la n-propil-13beta bis nor 18,19-progesterona
 30 buscada.

10-III-65.



2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el agente oxidante a cuya acción se somete al metoxi-5 n-propil-13 beta hidroxil-17 beta des-A gonatrieno-5,7,9 es preferentemente el anhídrido crómico, y se opera en presencia de ácido sulfúrico en medio acético.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el agente de etinilación que se hace actuar sobre el metoxi-5 n-propil-13 beta oxo-17 des-A gonatrieno-5,7,9 es el acetiluro de litio en un medio de benceno-tetrahidrofurano.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se esterifica el metoxi-5 n-propil-13 beta hidroxil-17 beta etinil-17 alfa des-A gonatrieno-5,7,9 por medio de un derivado funcional de un ácido orgánico carboxílico, tal como el anhídrido acético, en presencia de un catalizador a base de un ácido fuerte, tal como el ácido p-toluensulfónico.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se hidrata la función etinilo del metoxi-5 n-propil-13 beta aciloxi-17 beta etinil-17 alfa des-A gonatrieno 5,7,9 en medio hidro-alcohólico en presencia de un catalizador tal como la sal de mercurio de paratolueno sulfonamida o de una resina utilizada como soporte de cationes mercúricos.

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se reduce el metoxi-5 n-propil-13 beta aciloxi-17 beta acetil-17 alfa des-A gonatrieno-5,7,9 por medio de litio en amoníaco líquido en presencia de éter, y después de metanol, estando seguido este tratamiento.

10-III-65.

310879



miento reductor por una hidrolisis con un ácido fuerte.

5 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el agente oxidante a cuya acción se somete el oxo-5 n-propil-13 beta hidroxil-20 bis nor-18,19 des-A pregneno-9 es el anhídrido cromoico y se opera en presencia de ácido sulfúrico en medio acetónico.

10 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la amina secundaria con la que se hace reaccionar el dioxo-5,20 n-propil-13 beta bis nor-18,19 des-A pregneno-9 es la pirrolidina, y se opera a temperatura elevada.

15 9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el halo-1 cloro-3 buteno-2 al que se condensa con la enamino-5 n-propil-13 beta-oxo-20 bis nor-18,19 des-A pregnadieno-5 (10), 9 (11) es el dicloro-1,3 buteno-2, y se opera en dimetilformamida en presencia de yoduro potásico.

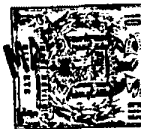
20 10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el agente hidrolizante ácido a cuya acción se somete al cloro-3 dioxo-5,20 n-propil-13 beta nor-18,19 seco-4,5 pregnadieno-2,9 es un ácido fuerte, tal como el ácido sulfúrico.

25 11.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la hidrogenación catalítica del trioxo-3,5,20 n-propil-13 beta bis nor-18,19 seco-4,5 pregneno-9 se efectúa en un disolvente hidroxilado tal como etanol en presencia de una pequeña cantidad de un derivado básico, tal como la trietilamina y utilizando como catalizador el negro paladiado.

30 12.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
10-III-65.

310879

23



caracterizado por que el agente de ciclización a cuya acción se somete al trioxo-3,5,20 n-propil-13 beta nor-18,19 seco-4,5 pregnano es el ácido clorhídrico y se opera en medio acético.

5 13.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el agente de ciclización es la pirrolidina, lo que tiene como efecto hacer aparecer un compuesto intermedio, el pirrolidil-3 n-propil-13 beta oxo-20 bis nor-18,19 pregnadieno-3,5, cuya hidrólisis conduce a
10 la n-propil-13 beta bis nor-18,19 progesterona.

14.- Un procedimiento de preparación de una nueva bis nor-18,19 progesterona alcoholada en posición 13.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.
15

Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

23 MAR 1965

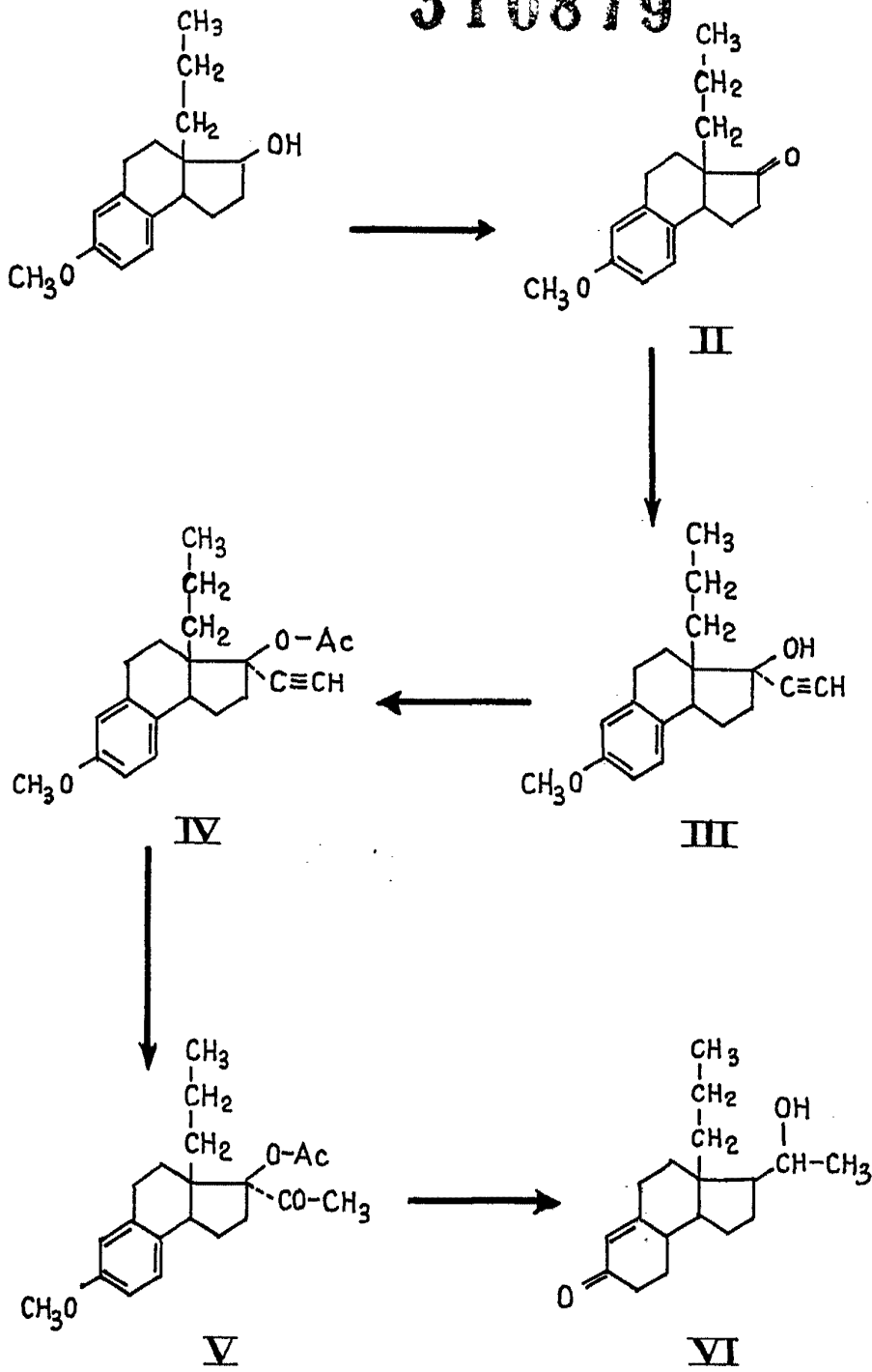
Alberto de Echeburu
Por Encomienda

G.D.S.

10-III-65.



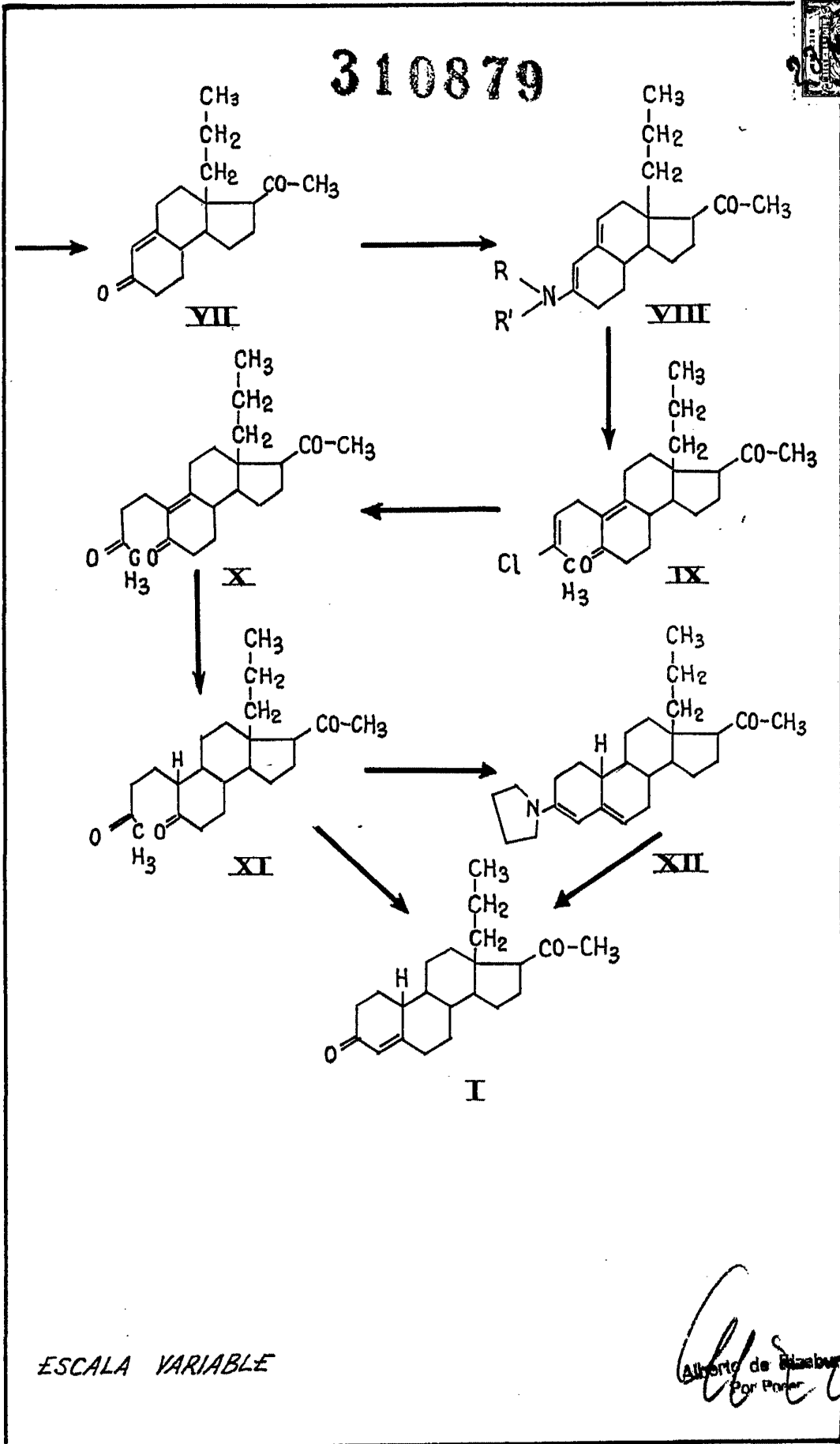
310879



ESCALA VARIABLE

310879 de Escalera
Borlan

310879



ESCALA VARIABLE

Alberto de Blasburo
Por Profer