

PATENTE DE INVENCION

=====
Case 1504-Spain.
=====

Memoria Descriptiva

sobre:

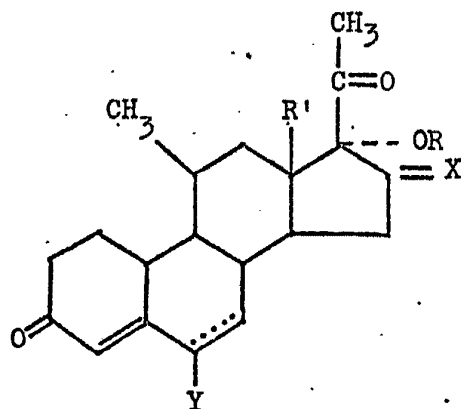
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
17ALFA-ACILOXI-11BETA-METIL-19-NORPREGN-4-ENO-
-3,20-DIONAS.

361100

Solicitante: G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana,
residente en: P.O. Box 5110, CHICAGO,
ILLINOIS 60680, EE.UU. de A.

La presente invención se relaciona con 17alfa-
aciloxi-11beta-metil-19-norpregn-4-3no-3,20-dionas, com-
puestos afines y procedimientos para su preparación. Es-
tos compuestos se representan por la siguiente fórmula
general:

5.



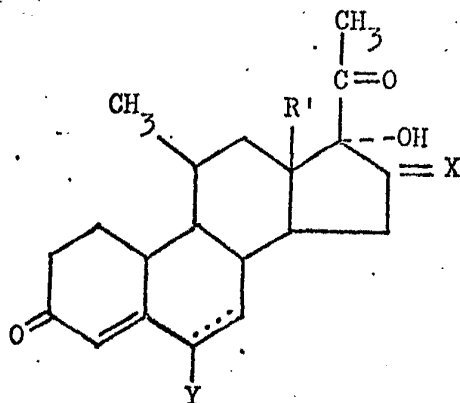
(I)

5. en la que R es un átomo de hidrógeno o un radical alcanoílo en el que la porción alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; R' es un radical alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; X es H₂ o un radical metileno; Y es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o cloro; y la línea discontinua indica un doble enlace discrecional 6(7).

10. Ilustrativos de los radicales alquilos abarcados por la anterior representación estructural, son los grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y los grupos isómeros de los mismos, de cadenas ramificadas.

15. Típicos de los radicales alcanoílos representados en dicha fórmula, son el formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproílo, heptanoílo y sus isómeros de cadenas ramificadas.

20. Los compuestos 17-aciloxilos de fórmula (I) se preparan convenientemente mediante la acilación de los correspondientes compuestos 17-hidroxilos de fórmula general:



- en la que R', X e Y tienen los mismos significados, en esta fórmula y a lo largo de la descripción, que se describen anteriormente. Esta acilación puede realizarse por métodos convencionales utilizando el adecuado anhídrido ácido o haluro ácido en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo, ácido p-tolueno-sulfónico. Bajo tales condiciones, es posible que se forme algo de acetato 3-enólico en la reacción. Para mejorar la producción obtenida por estos métodos convencionales, puede disolverse el producto de reacción obtenido en un alcohol, tal como metanol, y tratarlo con una pequeña cantidad de un ácido mineral concentrado, tal como ácido clorhídrico concentrado, efectuándose así la reconversión del acetato 3-enólico al sistema 3-ceto- Δ^4 . Como esta reacción secundaria puede ocurrir al usarse esos métodos convencionales de acilación, es preferible emplear un método de acilación que sea conocido de los expertos en el arte para evitar esta conversión del acetato enólico. Tal método es el que comprende el uso de un complejo formado de una combinación de un haluro de metaloide (por
- 5.
- 10.
- 15.
- 30.



- ejemplo, pentacloruro de fósforo o de antimonio), un haluro ácido orgánico y un disolvente alifático halogenado (por ejemplo, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, tricloroetileno y análogos) bajo condiciones anhidras. La reacción se efectúa adecuadamente añadiendo el esteroide al complejo en un disolvente nitroparafínico inferior que tenga una elevada constante dieléctrica (por ejemplo, nitrometano) y manteniendo la mezcla de reacción a temperaturas refrigeradas, preferiblemente de 0 a 5°C. Una ilustración específica de este procedimiento preferido de acilación es la formación del complejo mediante la combinación de 1,1,2-triclorotrifluoroetano, pentacloruro de antimonio y cloruro de acetilo, a la que se añade nitrometano, seguido de 17alfa-hidroxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona. Después de su reacción a 0-5°C durante 15 minutos y mantenimiento de la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos, el producto obtenido es 17alfa-acetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona.
5. Las 17alfa,20-dihidroxi-11beta-metil-19-norpregn-4-en-3-onas, que son útiles precursores del 17alfa-hidroxi y subsiguientes compuestos 17alfa-aciloxilos de fórmula (I), pueden prepararse mediante el siguiente esquema sintético a partir de materiales iniciales ya descritos, tales como 3-alcoxi-17alfa-etil-17-beta-hidroxi-11beta-metilgona-1,3,5(10)-trieno. La operación inicial consiste en la deshidratación del citado material inicial con un reactivo tal como cloruro de tionilo en piridina, para dar el correspondiente compuestos 17(20)-dehidro. Esta sustancia es hidroxilada, adecuadamente con
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- tetraóxido ósmico en piridina, para dar el 17alfa,20-diol, que es sometido a la reducción de Birch, utilizando litio en amoníaco líquido, para producir el éter 3-enólico de 2,5(10)-dieno. La hidrolisis de este éter enólico produce el correspondiente compuesto intermedio 3-ceto- Δ^4 , que sirve de material inicial para la reacción de oxidación con reactivo de Jones, que proporciona los compuestos 17alfa-hidroxiolos de fórmula (I). La acilación produce luego los compuestos 17alfa-aciloxilos de fórmula (I), completándose así el esquema sintético. Esta secuencia de reacciones se ilustra específicamente por la deshidratación del éter 3-metílico de 17alfa-etil-11beta-metilestra-1,3,5-(10)-trieno-3,17beta-diol con cloruro de tionilo en piridina para producir éter 3-metílico de 11beta-metil-19-norpregna-1,3,5(10),17(20)-tetraen-3-ol, que es hidroxilado con tetraóxido ósmico en piridina, para producir éter 3-metílico de 11beta-metil-19-norpregna-1,3,5(10)-trieno-3,17alfa,20-triol.

- La reducción de Birch de esta sustancia, utilizando litio en amoníaco líquido, produce éter 3-metílico de 11beta-metil-19-norpregna-2,5(10)-dieno-3,17alfa,20-triol, que es hidrolizado con ácido clorhídrico diluido en metanol, produciéndose así la 17alfa,20-dihidroxi-11beta-metil-19-norpregn-4-en-3-ona.

- El método anteriormente expuesto para la preparación de los diversos 6-derivados de fórmula (I) es adecuado no sólo para la preparación directa de los derivados 17-aciloxilos de fórmula (I), sino igualmente para los compuestos 17-hidroxiolos que pueden utilizarse como precursores de los compuestos 17-aciloxilos en el preferido método



de acilación de esta invención.

- Los presentes compuestos, en los que el grupo 13beta-alquilo contiene más de un átomo de carbono, se obtienen como dl-mezclas. La resolución de estos compuestos dl para proporcionar los enantiomorfos individuales d y l, se efectúa convenientemente por esterificación de un grupo hidroxilo con un anhídrido ácido dibásico, tal como anhídrido succínico o ftálico, para producir el correspondiente éster ácido, que es resuelto por medio de una amina ópticamente activa, tal como brucina, morfina, quinina, quinidina, estriquina, etc.
- 5.
- 10.

- Los compuestos de esta invención son útiles como resultado de sus valiosas propiedades farmacológicas. Por ejemplo, son potentes agentes progestacionales y estrógeno-inhibidores. La actividad farmacológica de los nuevos compuestos de fórmula (I) se ilustra específicamente por la actividad progestacional de una especie representativa, la 17alfa-acetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona, cuando se ensaya en el conejo, de acuerdo con el ensayo de Clauberg, en dosis subcutáneamente administradas y que varían entre 0,0002 y 0,05 mg. Respecto al patrón standard, es decir, la progesterona, posee una potencia de 10-20 x 10³%. La actividad antiestrógena de los compuestos de fórmula (I) se ilustra también específicamente por la especie representativa anteriormente mencionada que, al ensayarse de acuerdo con el método de Edgren y Calhoun, "Proc. Soc. Exp. Biol. Med.", 94, 537 (1957), en el ratón, en dosis subcutáneamente administradas que varían entre 0,001 y 0,1 mg, exhibió una potencia del 10.000% aproximadamente, respecto al patrón
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



standard, es decir, la progesterona.

- En los siguientes ejemplos, que pretenden ilustrar y no limitar la presente invención, las temperaturas se dan en grados centígrados ($^{\circ}\text{C}$) y las cantidades de materiales se expresan en partes en peso, salvo indicación en contrario. La relación entre partes en peso y partes en volumen es la misma que hay entre gramos y mililitros.
- 5.

EJEMPLO 1 -

10. 17alfa-acetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona
- A 7 partes de 1,1,2-triclorotrifluoroetano, se añaden con agitación 1,76 partes de pentacloruro de antimonio y esta mezcla se enfría a $0-5^{\circ}\text{C}$, en cuyo momento se añade a gotas 0,5 parte de cloruro de acetilo. Se continúa la agitación a esta temperatura durante unos 15 minutos, al término de cuyo tiempo se añaden 8 partes de nitrometano. Al resultante sistema bifásico se añade luego 0,68 parte de 17alfa-hidroxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona y se agita esta mezcla de reacción
- 15.
20. durante 15 minutos a $0-5^{\circ}\text{C}$ y luego durante 45 minutos a temperatura ambiente. La solución es enfriada de nuevo a $0-5^{\circ}\text{C}$ y se añade una solución de 3 partes de acetato sódico en 8 partes de agua. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante unos 30 minutos, al cabo de cuyo tiempo se extracta la mezcla con cloroformo. La capa clorofórmica es separada, lavada sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso diluído y agua, secándose luego sobre sulfato sódico anhidro. La destilación de esta solución bajo presión reducida da el producto crudo, que
- 25.
30. es purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice,



- seguido de elución con un 10% de acetato etílico en benceno. La evaporación del producto de la elución hasta su secamiento produce un sólido, que es adicionalmente purificado mediante recristalización a partir de éter, produciéndose así 17alfa-acetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona cristalina, que funde a 190-191,5°C aproximadamente.
- 5.

- El empleo de una cantidad molecular equivalente del adecuado compuesto 17-hidroxilo en lugar del material inicial usado en el anterior procedimiento de acilación, proporciona de acuerdo con los detalles anteriormente señalados, los siguientes productos de fórmula (I).
- 10.

- El uso de 17alfa-hidroxi-11beta-metil-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona produce 17alfa-acetoxi-11beta-metil-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona.
- 15.

- Análogamente, la 6-cloro-17alfa-hidroxi-11beta-metil-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona reacciona en el anterior procedimiento de acilación para producir 17alfa-acetoxi-6-cloro-11beta-metil-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona.
- 20.

La acilación de 6alfa-cloro-17alfa-hidroxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona produce 17alfa-acetoxi-6alfa-cloro-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona.

- La reacción de 17alfa-hidroxi-6alfa,11beta-dimetil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona, en el anterior procedimiento, produce 17alfa-acetoxi-6alfa,11beta-dimetil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona.
- 25.

- Igualmente, el uso de 17alfa-hidroxi-6,11beta-dimetil-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona, produce 17alfa-
- 30.



acetoxi-6,11beta-dimetil-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona.

5. La acilación de 17alfa-hidroxi-11beta-metil-16-metileno-19-norpregn-4-eno-3,20-diona, produce 17alfa-acetoxi-11beta-metil-16-metileno-19-norpregn-4-eno-3,20-diona.

10. El empleo de una cantidad molecular equivalente de cloruro de n-butilo en lugar del cloruro de acetilo usado en el anterior procedimiento, produce 17alfan-butiriloxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona.

EJEMPLO 2 -

17alfa-acetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona

15. Se disolvió 1 parte de 17alfa-hidroxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona en 52,5 partes de ácido acético. A esta solución se añadieron 10,8 partes de anhídrido acético y 1 parte de ácido p-toluenosulfónico monohidrato. La resultante mezcla de reacción fue agitada hasta que se hubo disuelto todo el ácido p-toluenosulfónico y se mantuvo seguidamente a temperatura ambiente

20. durante 24 horas. Luego se vertió la solución en 500 partes de agua y se agitó durante 2 horas. El resultante producto solidificado fue filtrado, disuelto en 180 partes de acetato etílico, lavado sucesivamente con solución diluida de bicarbonato sódico y agua, secado sobre sulfato sódico y destilado hasta su secamiento,

25. para dar el producto crudo, 17alfa-acetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona, que se caracteriza por unos máximos infrarrojos en cloroformo, de 5,80; 5,82, 6,02 y

30. 6,20 micras aproximadamente. Para mejorar la producción facilitando una completa conversión de todo acetato 3-

- 3 SEP. 1967



enólico formado en la reacción, puede destilarse el producto de reacción crudo en metanol y tratarse con una pequeña cantidad de ácido clorhídrico concentrado, durante un período de 2 a 3 horas, a temperatura ambiente.

5.

- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

10.

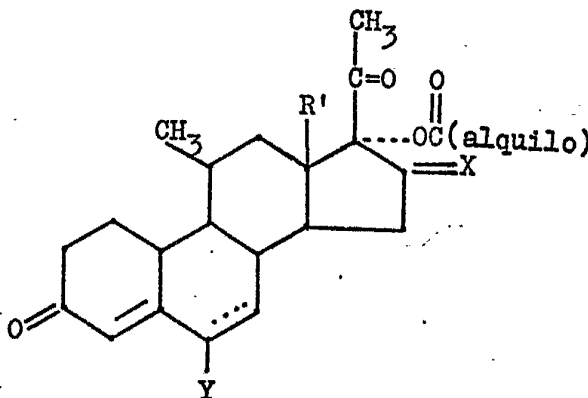
También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica, con fecha 8 de diciembre de 1967, bajo el nº Ser. 688.988, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden

15.

los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 17ALFA-ACILOXI-11BETA-METIL-19-NORPREGN-4-ENO-3,20-DIONAS, caracterizándose por lo siguiente:

20.

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de 17alfa-aciloxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-dionas, de fórmula general:





5. en la que R' es un radical alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; X es H₂ o un radical metileno; Y es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o cloro; y la línea de puntos indica un doble enlace opcional 6(7), caracterizado porque se afila el compuesto correspondiente 17alfa-hidroxi.

10. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el agente de afilación es el complejo formado de un haluro no metálico, haluro de ácido orgánico y disolvente alifático halogenado y en el que la reacción se conduce en presencia de una nitroparafina inferior que tiene una elevada constante dieléctrica en conducciones anhidras.

15. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque para la preparación del 17alfa-acetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona se afila la 17alfa-hidroxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona con anhídrido acético en presencia de ácido p-tuenuensulfónico monohidratado y ácido acético y seguido de un tratamiento con ácido clorhídrico del material crudo resultante.

20. 4ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de 17alfa-aciloxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-dionas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25. Esta Memoria consta de once hojas, escritas a máquina por una sola cara.

A large, stylized handwritten signature in black ink, overlapping the text of the signature block.

Madrid, - 3 SEP. 1970
G.D. SEARLE & CO.,

L. GOMEZ ACEBO Y MODES
D. P. Firmado: F. Hernández Rola