

P.- 40.650

3.3 OA/5330-693

363150

22 FEB 1969

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de N.V. ORGANON

ASOCIACION TECNICA
INDUSTRIAL S. R. L.
CLASE <u>C07</u>
SUBCLASE <u>C</u>

entidad / de nacionalidad holandesa

con domicilio en Kloosterstraat 6, Oss, Holanda

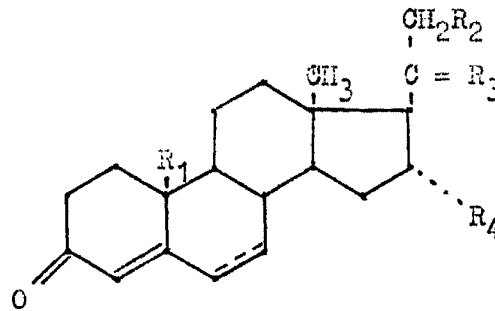
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
16 α -ALCOHILESTEROIDES" (Clase Internacional C07c)



Título: Nuevos 16 α -alquil-esteroides

La invención se refiere a la fabricación de nuevos 16 α -alquil-compuestos de las series del pregnano y del 19-nor-pregnano.

Más particularmente, la invención se refiere a la fabricación de compuestos de la fórmula:



, en la cual

R₁ = H ó CH₃,

R₂ = OH, OAcilo ó fluoro,

R₃ = H(OH), H(OAcilo) ó ceto,

R₄ = un grupo alcoholo con 2-4 átomos de carbono, y

C₅-C₇ = saturado o insaturado.

Los nuevos compuestos arriba mencionados han demostrado ser muy valiosos teniendo en cuenta sus intensas actividades progestativas, inhibitoras de la ovulación y mantenedoras de la gestación.

Es especialmente sorprendente que los presentes 16 α -alquil-compuestos tienen una actividad progestativa muy prolongada, que hasta ahora solamente podía obtenerse por esterificación de un hidroxi-esteroide con actividad de progesterona, por ejemplo, por esterificación de 17 α -hidroxi-progesterona con un ácido carboxílico alifático superior. Asimismo, es también sorprendente que los



16 α -metil derivados de los compuestos mencionados antes poseen solamente una actividad progestativa moderada n no-prolongada y son también menos activos en lo que se refiere a las otras actividades mencionadas.

5 Por tanto, la invención se refiere a la fabricación de los 16 α -alquil-derivados de las series arriba mencionadas, el grupo 16 α -alcohilo de los cuales posee 2-4 átomos de carbono.

10 La fabricación de estos compuestos tiene lugar partiendo de una 16 α -alquil-(19-nor)-progesterona o del correspondiente compuesto Δ^5 -3-hidroxi ó Δ^5 -3-aciloxi, agrupamiento que se convierte después en un grupo Δ^4 -3-ceto de una manera convencional, e introduciendo en tal producto de partida en posición 21 el grupo R₂ por cualquier
15 método conocido per se, seguido, si sedesea, por una reducción del grupo 20-ceto, esterificación del grupo 20-hidro-xilo así obtenido, y/o introducción de un enlace doble entre los átomos de carbono 6 y 7.

20 El grupo 21-hidroxiilo puede introducirse de diversas maneras, por ejemplo, por 21-acetoxilación directa con tetra-acetato de plomo en presencia de trifluoruro de boro, seguida por saponificación. Un método mejor consiste en que se prepara en primer lugar el compuesto 21-diyodu-
25 ro por tratamiento del compuesto (19-nor)-progesterona con yodo en presencia de cloruro cálcico, después de lo cual este compuesto se trata con una sal de metal alcalino de un ácido graso alifático inferior, seguido por saponificación del compuesto 21-aciloxi resultante.

30 Otro método que se adopta frecuentemente y que parte de un Δ^5 -3-hidroxi-esteroide que se convierte des-



pués de una manera convencional en el Δ^4 -3-ceto-esteroi-
de deseado, consiste en la reacción de un 20-ceto-(19-nor)-
pregnano con un alquiloalil-compuesto, por ejemplo, etil-
oxalato para, preparar el correspondiente compuesto de
21-etoxalilo, a partir del cual se prepara de una manera
convencional el 21-mono-yodo-esteroide, esteroide que se
convierte en el compuesto 21-acetoxi por tratamiento con,
por ejemplo, acetato potásico, compuesto que se convierte
en el 21-hidroxil-compuesto libre, si se desea.

El 21-yodo-compuesto puede obtenerse también por
bromación directa de un Δ^5 -3-aciloxi-20-ceto-(19-nor)-preg-
neno para obtener el 5,6,21-tribromo-compuesto correspon-
dientes, que se convierte en el Δ^5 -3-aciloxi-20-ceto-21-
yodo-compuesto por tratamiento con un yoduro de metal al-
calino.

Si la bromación se efectúa en presencia de bromu-
ro cúprico, sólo se introduce bromo en la posición 21.
El 21-bromo-compuesto así obtenido puede utilizarse tam-
bién para la preparación del 21-aciloxi-compuesto corres-
pondiente.

Los 16 α -alquil-21-hidroxi-compuestos según la
invención pueden esterificarse por cualquier método cono-
cido per se con un ácido orgánico o inorgánico, o con un
derivado funcional de los mismos.

Preferentemente se aplica un ácido orgánico car-
boxílico con 1-18 átomos de carbono.

La introducción de un átomo de flúor en posi-
ción 21 puede llevarse a cabo también de diversas maneras.
Un método preferido consiste en que el 21-hidroxil-com-
puesto de referencia se trata primeramente con un haluro



de ácido sulfónico, usualmente el cloruro, después de lo cual se trata el 21-sulfonato así obtenido con un yoduro de un metal alcalino y se hace reaccionar el 21-mono-yodo-compuesto resultante con fluoruro de plata u otro fluoruro metálico, tal como fluoruro potásico.

5

El 21-yodo-compuesto puede obtenerse también por bromación, seguida por tratamiento con, por ejemplo, yoduro sódico.

10

Es posible también convertir el 21-sulfonato, por ejemplo, el 21-tosilato ó 21-mesilato, directamente en el 21-fluoruro por tratamiento con un fluoruro metálico.

Otro método se refiere a la reacción del 21-alquil-oxalil-compuesto, cuya preparación se ha descrito arriba, con PClO_3 .

15

La introducción del enlace Δ^6 puede tener lugar antes o después de la introducción del sustituyente en posición 21, por ejemplo por tratamiento del esteroide en cuestión con una quinona, tal como cloranil, 1,2-naftaquinona y 1,4-naftaquinona, si se requiere, en presencia de un ácido.

20

Análogo al método descrito arriba es el procedimiento en el que se toma como material de partida un compuesto Δ^5 -3-hidroxi ó Δ^5 -3-aciloxi en lugar de un compuesto Δ^4 -3-ceto-compuesto, agrupamiento que se convierte de una manera conocida en un grupo Δ^4 -3-ceto ó en un grupo $\Delta^{4,6}$ -3-ceto mediante una oxidación de Wettstein-Oppenauer después de la introducción del sustituyente en la posición 21.

25

Los 20-hidroxi o aciloxi-compuestos según la invención pueden obtenerse por reducción parcial del grupo

30



20-ceto en los compuestos Δ^4 -3,20-diceto-16 α -alquil-21-sustituídos, preparados por los métodos descritos arriba, y, si se desea, por esterificación del grupo 20-hidroxilo o reducción del grupo 20-ceto después de la introducción del sustituyente deseado en la posición 21 en un Δ^5 -3- α aciloxi-16 α -alquil-20-ceto-compuesto, y esterificación del compuesto 20-hidroxilo resultante, después de lo cual el grupo Δ^5 -3-aciloxi, si se requiere, después de hidrólisis parcial del grupo 3-acilo, se convierte de una manera convencional en el grupo Δ^4 -3-ceto, tras de lo cual el grupo 20-aciloxi puede hidrolizarse y más tarde esterificarse nuevamente, si se desea.

Otro método característico de los 16 α -alquil-19-nor-pregnanos según la invención, consiste en que se toma como material de partida Δ^5 -3-aciloxi-16 α -alquil-20-ceto-pregnano, el cual se convierte por un método conocido per se para la preparación de 19-nor-esteroides en un 3-aciloxi-5 α -halo-6,19-óxido-16 α -alquil-20-ceto-pregnano, que se convierte en el correspondiente 21-acetoxi-compuesto por bromación en la posición 21- y tratamiento con, por ejemplo, acetato potásico, después de lo cual el agrupamiento 3-aciloxi-5 α -halo-6,19-óxido se convierte de una manera convencional en un agrupamiento Δ^4 -3-ceto-19-nor. Por hidrólisis, seguida, si se requiere, de esterificación se pueden obtener los compuestos Δ^4 -3,20-diceto-16 α -alquil-21-hidroxi(o aciloxi)-19-nor-pregnano deseados, los cuales pueden convertirse en los 20-hidroxi (aciloxi), 21-fluoruro y/o Δ^6 -derivados por los métodos descritos arriba.

La invención se ilustra ulteriormente por los



ejemplos siguientes:

Ejemplo I

5 A una solución de 5 g de 16 α -etil-progesterona y 2,5 g. de cloruro cálcico en 50 ml. de etanol se añadieron 5 g. de hidróxido cálcico. Se añadió con cuidado a esta mezcla, en atmósfera de nitrógeno y a una temperatura de 25°C, una solución de 8,1 g. de yodo y 2,5 g. de cloruro cálcico en 25 ml. de metanol.

10 Después de agitar la mezcla de reacción durante 15 minutos, se vertió en una solución de 3,75 g. de tiosulfato sódico en 7,5 ml. de ácido acético y 375 ml. de agua helada.

15 El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se disolvió en 260 ml. de acetona. Se añadió después una solución de 15 g. de acetato potásico en 20 ml. de agua y 10 ml. de ácido acético mientras se mantuvo en agitación y en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 3 horas y se llevó a reflujo, enfriándose después.
20 Se separó la capa orgánica. Se agitó esta capa energicamente durante 1 hora junto con 1,25 g. de polvo de zinc. Se separó el zinc y se evaporó el filtrado hasta un volumen de 200 ml. Se añadieron después 100 ml. de agua y se evaporó la acetona.

25 Se añadió una solución de 25 g. de carbonato potásico en 300 ml. de metanol a una solución de 12,4 g. del producto crudo así obtenido en 100 ml. de metanol, después de lo cual se agitó la mezcla durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno y a una temperatura de 40°C. Se enfrió
30 luego la mezcla, se acidificó con ácido acético hasta un



pH de 6,5 y se diluyó seguidamente con 750 ml. de agua. Se destiló el metanol en el vacío, y el precipitado se filtró y se lavó con agua hasta reacción neutra. Los cristales resultantes se disolvieron en benceno y se cromatografiaron sobre 100 g. de gel de sílice. Los eluatos con benceno/éter 7:3 contienen la 16 α -etil-21-hidroxi-progesterona, que después de recristalización en cloruro de metileno-éter tiene un punto de fusión de 171-172,5 $^{\circ}$ C.

$$[\alpha]_D = +144,7^{\circ} \text{ (1\% en CHCl}_3\text{)}.$$

Se prepararon del mismo modo la 16 α -propil-21-hidroxi-progesterona, la 16 α -etil-21-hidroxi-19-nor-progesterona, y la 16 α -butil-21-hidroxi-19-nor-progesterona.

Ejemplo II

A una solución de 4,5 g. de 16 α -etil-21-hidroxi-progesterona en 45 ml. de piridina se añadieron 22,5 ml. de anhídrido acético. Se mantuvo la mezcla a la temperatura ambiente durante 8 horas y se vertió luego en agua helada. Se filtró el precipitado y se recristalizó en éter para obtener el 21-acetato de 16 α -etil-21-hidroxi-progesterona. Punto de fusión: 132,5-133 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D = +148,7^{\circ}$ (1% en CHCl₃).

De la misma manera se prepararon los 21-ésteres de la 16 α -etil-21-hidroxi-progesterona, derivados de los ácidos valérico, trimetil-acético y succínico, así como los 21-ésteres de la 16 α -propil-21-hidroxi-progesterona, derivados del ácido acético y del ácido caproico, los 21-ésteres de la 16 α -etil-21-hidroxi-19-nor-progesterona, derivados del ácido acético, del ácido butírico y del ácido enántico, y los 21-ésteres de la 16 α -butil-21-hidroxi-



19-nor-progesterona, derivados del ácido acético, ácido propiónico y ácido valérico.

Ejemplo III

5 Se añadieron cuatro mililitros de cloruro del
ácido fenilpropiónico a una solución de 4 g. de 16 α -etil-
21-hidroxi-progesterona en 20 ml. de piridina a 0°C. Se
agitó la mezcla durante 4 horas, se diluyó luego con 5 ml.
de agua y se agitó después nuevamente durante 45 minutos.
10 Posteriormente se vertió en 200 ml. de agua de hielo y
se extrajo con cloruro de metileno. Se lavó el extracto con
una solución diluída de NaOH, ácido sulfúrico diluído y agua
hasta neutralidad. Se secó el extracto sobre sulfato só-
dico, después de lo cual se expulsó el disolvente por des-
15 tilación a vacío. El producto crudo se cromatografió sobre
gel de sílice. Después de disolución con benceno/éter 9:1
se obtuvo el 21-fenilpropionato de 16 α -etil-21-hidroxi-
progesterona. Punto de fusión: 104-107°C; $[\alpha]_D = 123,5^{\circ}$
(1% en CHCl₃).

20 De la misma manera se prepararon los 21-ésteres
derivados de los ácidos enántico, cáprico, palmítico y ci-
clohexil-propiónico. Se prepararon ulteriormente los éste-
res de la 16 α -propil-21-hidroxi-progesterona, derivados
de los ácidos fenil-propiónico y cáprico, los ésteres de
25 la 16 α -etil-21-hidroxi-19-nor-progesterona, derivados de
los ácidos fenilpropiónico y láurico, y los ésteres de la
16 α -butil-21-hidroxi-19-nor-progesterona, derivados de
los ácidos caprílico, fenil-propiónico y palmítico.

30



Ejemplo IV

Una solución de 5 g. de 16α -etil-21-acetoxi-
progesterona, 5 g. de cloruro de aluminio y 80 ml. de t-butanol se
calentó a reflujo durante 1 hora y se evaporó luego bajo
vacío hasta ocupar un pequeño volumen. Se tomó el residuo
en cloruro de metileno, se lavó con una solución diluída
de hidróxido sódico y con agua hasta reacción neutra.

Se expulsó el disolvente por destilación a vacío
y se cromatógrafió el residuo sobre gel de sílice para ob-
tener la Δ^6 - 16α -etil-21-acetoxi-progesterona.

De la misma manera, la 16α -etil-21-hidroxi-19-
nor-progesterona y el 21- fenilpropionato de 16α -butil-21-
hidroxi-19-nor-progesterona se convirtieron en los deriva-
dos Δ^6 correspondientes.

Ejemplo V

A una solución de 20 g. de 16α -etil-21-hidro-
xi-progesterona en 135 ml. de piridina se añadieron 5,3 ml.
de cloruro de metano-sulfonilo a 0°C. Después de agitar la
mezcla de reacción durante 1 1/2 horas, se vertió ésta so-
bre 1,35 litros de agua de hielo, después de lo cual se
separó el precipitado por filtración, se lavó con agua y
se secó.

Una solución de 11,15 g. de yoduro sódico en
400 ml. de acetona se añadió a una solución de 23,9 g. de
este producto crudo en 750 ml. de acetona, después de lo
cual se calentó la mezcla a reflujo durante 10 minutos.

Se separó el precipitado por filtración y se
evaporó el filtrado hasta alcanzar un volumen de 600 ml.,
diluyéndose luego con 1,2 litros de agua moderadamente ca-



liente (50°C), tras de lo cual se recogieron los cristales formados, se lavaron con agua y se secaron.

5 A una solución de 9,8 g. de este producto crudo en 130 ml. de nitrilo acético se añadieron 16 ml. de fluoruro de plata al 25%. Después de agitar la mezcla de reacción durante 22 horas a 65°C en atmósfera de nitrógeno, se enfrió y se separó por filtración el fluoruro de plata.

10 Se lavó el filtrado con 1 1/2 litros de agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se lavó el extracto con agua y se secó sobre sulfato sódico. Se evaporó el disolvente a vacío. El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice para obtener la 16 α -etil-21-fluoro-progesterona. Punto de fusión: 156-156,5°C; $[\alpha]_D = +160,9^\circ$ (1% en CHCl₃).

15 De la misma manera, la 16 α -propil-21-hidroxi-progesterona, la 16 α -etil-21-hidroxi-19-nor-progesterona, la 16 α -butil-21-hidroxi-19-nor-progesterona y la Δ^6 -16 α -etil-21-hidroxi-19-nor-progesterona se convirtieron en los correspondientes 21-fluoruros.

20

Ejemplo VI

25 Una suspensión de 73 g. de Δ^5 -3 β -acetoxi-16 α -etil-20-ceto-pregneno en 1,3 litros de éter dietílico se enfrió a 13°C, después de lo cual se añadieron 42 g. de dibromo-dimetilhidantoína, con agitación. Se añadieron después 16,7 ml. de una solución de ácido perclórico al 70% en agua, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Se agitó, luego la mezcla durante media hora, después de lo cual se agregó una solución de sulfito sódico al 10% en agua. Se separó la capa orgánica y se lavó sucesivamen-

30



te con sulfito sódico al 5%, agua, bicarbonato sódico al 5% y agua hasta neutralidad. Después de la evaporación de la solución etérea a 250 ml. y de la adición de 75 ml. de hexano, se obtuvieron 60 g. de 3-acetato de 3 β , 6 β -di-
5 hidroxí-5 α -bromo-16 α -etil-20-ceto-pregnano.

Se calentó a reflujo una suspensión de 158 g. de tetra-acetato de plomo y 18 g. de yodo en 2,5 litros de ciclohexano durante 10 minutos, después de lo cual se agregaron 74 g. del esteroide obtenido arriba y 4,6 g de
10 azo-di-isobutironitrilo.

Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas, se enfrió y se filtró. Se lavó el filtrado, se secó con sulfato sódico y se evaporó a sequedad a vacío.

Se añadió al residuo cloruro de metileno, después de lo cual se evaporó la solución resultante a 300
15 ml. Se reemplazó luego el cloruro de metileno por metanol a presión normal, después de lo cual se mantuvo la solución a -10°C durante 16 horas. Se separaron por filtración los cristales resultantes, se lavaron con metanol y se se-
20 caron a vacío a 45°C para obtener 49 g. de 3 β -acetoxi-5 α -bromo-6 β , 19-epoxi-16 α -etil-20-ceto-pregnano.

Una solución de 45 g. de este compuesto en 330 ml. de dicloroetano y 640 ml. de metanol se hidrolizó con 7 g. de hidróxido de potasio en 56 ml. de metanol a 12°C,
25 durante 3 1/2 horas, convirtiéndose en el 3 β -hidroxí-com-
puesto correspondiente.

Una suspensión de 40 g. de este compuesto en 320 ml. de metanol se trató con 12,5 ml. de una solución de HBr 4N/metanol, después de lo cual se añadieron gota
30 a gota 105 ml. de una solución de bromo 0,82 N, con agita-



5 ción. Se continuó la agitación durante otros 15 minutos, después de lo cual se agregó una solución de acetato sódico al 20% en agua. Se añadieron luego 800 ml. de agua para obtener el 3 β -hidroxi-5 α ,21-dibromo-6 β ,19-epoxi-16 α -etil-pregnano como precipitado.

10 A una solución de 30 g. de este 21-bromuro en 300 ml. de acetona se añadieron 12 g. de acetato potásico, 12 g. de yoduro potásico y 4 ml. de ácido acético. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 15 minutos y se calentó luego a reflujo durante 4 horas.

15 Después de enfriar a 5 $^{\circ}$ C, se precipitó el esteroide con 0,65 litros de agua helada que contenía 0,5 g. de sulfito sódico. Se separó por filtración el precipitado y se lavó con agua. La sustancia sólida se secó para obtener 28 g. de 21-acetato de 3 β -21-dihidroxi-5 α -bromo-6,19-epoxi-16 α -etil-20-ceto-pregnano.

20 A una solución de 29 g. de este compuesto en 400 ml. de cloroformo se añadieron a 40 $^{\circ}$ C 110 ml. de CrO₃ 4N. Se agitó luego la mezcla durante 4 1/2 horas y se enfrió a 20 $^{\circ}$ c. Se añadieron después 150 ml. de agua. Se separó la capa orgánica, se neutralizó con 10 g. de bicarbonato sódico, se secó con sulfato sódico y se filtró. Se añadieron al filtrado 8 ml. de piridina, después de lo cual se evaporó a sequedad a vacío. Se tomó el residuo en 25 120 ml. de piridina, se calentó en un baño de vapor durante 30 minutos y se vertió luego en agua. Después de extracción con cloroformo, evaporación del extracto y cristalización del residuo en acetona/éter de petróleo, se obtuvieron 30 17 g. de Δ^4 -3,20-diceto-6 β ,19-epoxi-16 α -etil-21-acetoxi-pregnano.



Una solución hirviente de 17 g. del esteroide arriba mencionado en 80 ml. de ácido acético se añadió a una suspensión activada e hirviente de 80 g. de zinc en 235 ml. de ácido acético y 80 ml. de agua.

5 La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 minutos mientras se agitó energicamente, después de lo cual se separó el zinc por filtración. Se vertió el filtrado en agua helada, después de lo cual se extrajo la mezcla acuosa con cloroformo, se lavó el extracto con agua
10 y se evaporó a sequedad, y el residuo se cristalizó en acetona/éter de petróleo para obtener 12 g. de 21-acetato de Δ^4 -3,20-diceto-16 α -etil-19,21-dihidroxi-pregneno.

Se disolvieron nueve gramos de este compuesto en 80 ml. de cloroformo a 40°C, después de lo cual se añadieron 30 ml. de CrO₃ 4H en atmósfera de nitrógeno. Se agitó después la mezcla durante 3 horas a 40°C, después de lo cual se enfrió a la temperatura ambiente. Se agregaron luego 35 ml. y la capa orgánica se separó y se neutralizó con 3 g. de bicarbonato sódico. Se adicionó más tarde sulfato sódico, y se filtró. Se evaporó el filtrado a sequedad bajo vacío y se cristalizó el residuo en metanol a -20°C para obtener 8 g. de Δ^4 -3,20-diceto-10-formil-16 α -etil-21-acetoxi-pregneno.
15
20

De este compuesto se suspendieron 7,5 g. en 40 ml. de metanol, después de lo cual se añadieron 150 ml. de una solución de hidróxido sódico al 5% en metanol.
25

Seguidamente se neutralizó la solución con 12 ml. de ácido acético y se vertió en agua de hielo, tras de lo cual se separó por filtración el precipitado resultante,
30 se cromatografió sobre gel de sílice y se recristalizó en

22 FEB 1961



acetona/éter de petróleo para obtener 5 g. del Δ^4 -3,20-diceto-16 α -etil-21-hidroxi-19-nor-pregneno. Punto de fusión: 130-133°C [α]_D = +99° (CHCl₃).

De la misma manera se prepararon la 16 α -propil y la 16 α -butil-21-hidroxi-19-nor-progesterona.

Por el procedimiento descrito en los ejemplos II y III, se convirtieron estos compuestos en cierto número de 21-ésteres derivados de ácidos carboxílicos alifáticos, aromáticos y aralifáticos, tales como el 21-acetato, 21--enantato, 21-laurato, 21-fenilpropionato, 21-ciclopentil-propionato y 21-hexadidrobenczoato.

EJEMPLO VII

A una solución de 4 g. de 16 α -etil-21-hidroxi-19-norprogesterona en 28 ml. de piridina se añadieron 1,6 ml. de cloruro de metano-sulfonilo, después de lo cual se agitó la mezcla durante 2 ½ horas a -20°C, se vertió en 280 ml. de agua de hielo y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con ácido sulfúrico 2N y agua. Después de secado con sulfato sódico y evaporación a sequedad, se obtuvieron: 5 g. de Δ^4 -3,20-diceto-16 α -etil-21-hidroxi-19-nor-pregneno.

Se pasó este compuesto a una solución de 3,2 g. de yoduro sódico y 70 ml. de acetona, después de lo cual la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a vacío, a 43°C, hasta 95 ml. Mientras se mantuvo la agitación a 50°C, se añadieron 675 ml. de agua. Seguidamente se enfrió la mezcla a 20°C y los cristales resultantes se separaron por filtración y se secaron a vacío para obtener 4,8 g. de Δ^4 -3,20-diceto-16 α -etil-21-yodo-19-nor-pregneno.

22 FEB



Una solución de este producto en 125 ml. de nitrilo acético se añadió a 16 ml. de una solución de fluoruro de plata al 25% en agua. Seguidamente se agitó la mezcla durante 24 horas a 65°C en atmósfera de nitrógeno. A continuación se enfrió la mezcla a 20°C y se separó por filtración el fluoruro de plata. Se concentró a vacío el filtrado hasta 120 ml. y se vertió el residuo en agua helada. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con agua, se secó y se disolvió en 75 ml. de acetona, se filtró y se evaporó, después de lo cual se añadieron 12 g. de acetato potásico y 2 ml. de ácido acético. Se calentó a reflujo la mezcla durante 4 horas con agitación y se vertió después sobre agua, se extrajo y se evaporó a sequedad. Se tomó el residuo en 75 ml. de metanol, después de lo cual se añadió una mezcla de 0,3 de hidróxido sódico, 0,6 ml. de agua y 12 ml. de metanol. Se mantuvo entonces la mezcla a 10°C durante 30 minutos y seguidamente se trató como se describe arriba para obtener un residuo que, después de cromatografía y cristalización en éter/éter de petróleo, produjo el Δ^4 -3,20-diceto-16 β -etil-21-fluoro-19-nor-pregneno, Punto de fusión: 157-159°C $[\alpha]_D = +122^\circ$ (CHCl₃).

De la misma manera la 16 -propil y la 16 -butil-21-hidroxi-19-nor-progesterona se convirtieron en los correspondientes 21-fluoro-derivados.

EJEMPLO VIII

Una suspensión de 5 g. de 16 α etil-21-hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregneno-3,20-diona en 5 ml. de etanol, 4,2 ml. de ortoformiato de trietilo y 20 mg. de ácido p-tolueno-sulfónico se agitó durante 60 minutos a 5°C. Se desdobló la reacción con 0,2 ml. de piridina. Se separaron los cris-



tales por aspiración y se lavaron con etanol, que contenía unas cuantas gotas de piridina.

4,5 g. del 3-enoléter crudo se disolvieron en 170 ml. de metanol y se redujeron con 0,5 g. de NaBH_4 a 2°C durante 1 1/2 horas. El exceso de NaBH_4 se descompuso con ácido acético y la mezcla de reacción se vertió sobre agua. Se extrajo la mezcla con cloroformo, se lavó con agua hasta neutralidad y se evaporó para obtener un residuo que se tomó en 50 ml. de acetona y 0,5 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a la temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se separó por filtración la mezcla cruda de isómeros 20-hidroxi. A partir de esta mezcla se obtuvo la 16 α -etil-20 β , 21-dihidroxi- Δ^4 -19-nor-pregнено-3-ona por cristalización, del cual se obtuvo el correspondiente 20,21-diéter por esterificación con cloruro de fenilpropionilo en piridina.

De la misma manera, Δ^4 -16 α -etil-20-fluoro-pregнено y 19-nor-pregнено se convirtieron en los correspondientes 20-hidroxi-compuestos y luego se convirtieron en 20-ésteres, derivados de los ácidos acético, enéntico y fenilpropiónico.

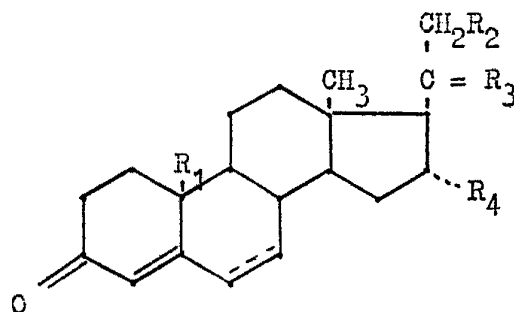
Esta solicitud que corresponde a la presentda en Holanda el 1 de febrero de 1.968, con el número 68-P1449, se acoge lo primero a los beneficios del artículo 51 sobre Propiedad Industrial.



REIVINDICACIONES

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:

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos 16 α -alcohol-esteroides, caracterizado por el hecho de que se preparan nuevos compuestos de la fórmula:



, en la cual

$R_1 = H \text{ ó } CH_3$

$R_2 = OH, OAcilo \text{ ó } fluoro,$

$R_3 = H(OH), H(OAcilo) \text{ ó } ceto,$

$R_4 = \text{un grupo alcoholo con 2-4 átomos de carbono, y}$
 $C_6-C_7 = \text{saturado o insaturado,}$

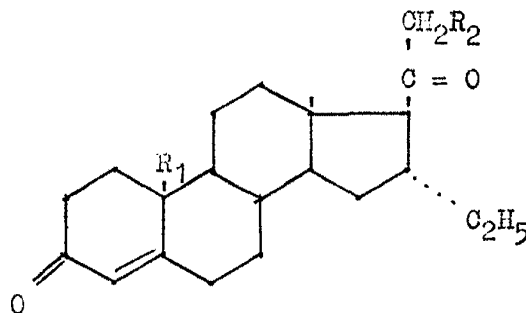
a partir de una 16 α -alquil-(19-nor)-progesterona, o del compuesto Δ^5 -3-hidroxi-(aciloxi) correspondiente, agrupación que se convierte después en un grupo Δ^4 -3-ceto de una manera convencional, y por introducción en un tal producto de partida, en la posición 21, del grupo R_2 por cualquier método conocido per se, seguida, si se desea, por reducción del grupo 20-ceto, esterificación del grupo 20-hidroxilo así obtenido, y/o introducción de un doble enlace entre los átomos de carbono 6 y 7.

22 FEB



2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que para la fabricación de los compuestos de acuerdo con la fórmula de la reivindicación 1, en los cuales $R_1 = H$, se toma como material de partida un Δ^5 -3-hidroxi-(aciloxi)- 16α -alquil-20-cetopregнено, el cual se convierte en un Δ^4 -3,20-diceto- 16α -alquil-21-hidroxi-(aciloxi)-19-nor-pregнено, por cualquier método conocido per se, a través del 3-aciloxi- 5α -halo-6,19-óxido- 16α -alquil-20-ceto-pregnano, bromación en la posición 21, seguida por aciloxilación en la posición 21 y conversión en un Δ^4 -3-ceto-19-nor-pregнено.

3.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que se preparan nuevos compuestos que tienen la fórmula



, en la cual

$R_1 = H$ ó CH_3 , y
 $R_2 = OH$, OAcilo, o fluoro.

4.- Procedimiento para la preparación de nuevos 16α -alcohilesteroides.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

22 FEB



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

Madrid, 22 FEB

P.A.

Alfonso de Eizabara
1972