

PATENTE DE INVENCION

SECCION TECNICA	Ref: SPA-028G/I.	20 JL
CLASIFICACION I. P. C.		
CLASE <u>E-07</u>	<u>A-61</u>	
SUBCLASE <u>C</u>	<u>H</u>	



371330

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la preparación de derivados
de 17β -acetoxi- 14α , 17α -metilendioxi-androstano.

=====

Solicitante: KONINKLIJKE NEDERLANDSCHE GIST- EN SPIRITUSFABRIEK
N.V. entidad holandesa, residente en Wateringseweg
1, DELFT, Holanda.

=====

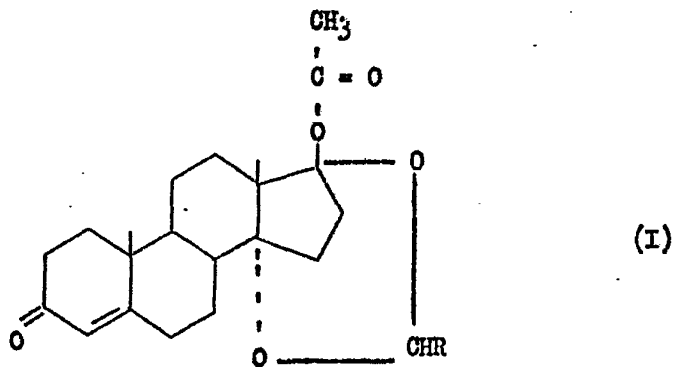
Este invento se refiere a un procedimiento
para preparar nuevos esteroides terapéuticamente
útiles de la serie del androstano.

Los esteroides del presente invento son los
5. nuevos derivados de 17β -acetoxi- 14α , 17α -metilen-

371330⁻²

20 JUN 1957

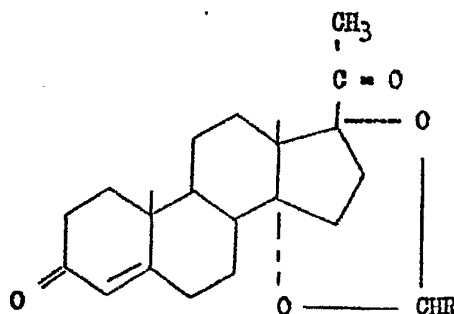
dioxi-androstano de fórmula general (I):



en la que R representa un grupo hidrocarburo alifático que tiene menos de 6 átomos de carbono o un grupo fenilo .

5. Los derivados del androstano de fórmula general (I) son compuestos terapéuticamente útiles que poseen actividad progestacional. Los compuestos dan resultados positivos en la prueba de inhibición de la ovulación, prueba de demora del embarazo y prueba de decíduoma. No obstante, algunos de los compuestos, a pesar de ser activos en las dos primeras pruebas mencionadas, no son activos en la última prueba. La disociación en actividades ha demostrado ser un aspecto muy interesante de este invento.
- 10.
15. Según el invento, los derivados del androstano de fórmula general (I) se preparan haciendo reaccionar 14 α , 17 α -dihidroxi-progesterona con un aldehído de fórmula RCHO, en la R tiene el significado arriba indicado, seguido de la conversión del derivado de 14 α , 17 α -metilendioxi-progesterona resultante de fórmula general (II):
- 20.

371330



II

5. en la que R tiene el significado arriba definido, al derivado 17β -acetoxi-androstano correspondiente. Los derivados de $14\alpha,17\alpha$ -metilendioxi-progesterona de fórmula general (II), se describen en nuestra solicitud de Patente copendiente No. 11.983/68 y eran todavía nuevos en la fecha de prioridad de la presente solicitud.

10. Con preferencia, la reacción de $14\alpha,17\alpha$ -dihidro-xiprogesterona con un aldehído de la fórmula RCHO, se lleva a cabo a temperatura ambiente, en presencia de un ácido fuerte como catalizador y, si se desea, de un medio orgánico inerte. Los catalizadores preferidos son ácido perclórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico. Son disolventes apropiados el dioxano, tetrahydrofurano, benceno y dimetilformamida.

15. La conversión del derivado de $14\alpha,17\alpha$ -metilendioxi-xiprogesterona de fórmula (II), así obtenido, al derivado correspondiente 17β -acetoxi-androstano de fórmula (I), se lleva a cabo en las cinco etapas subsiguientes de reacción:

20. a) protección del grupo 3-ceto; esta protección

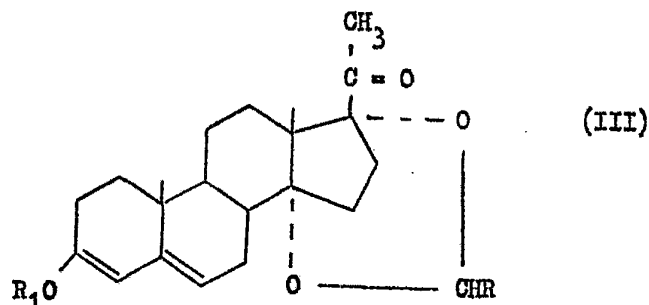
371330

20 JUN



puede obtenerse por ejemplo haciendo reaccionar un derivado de progesterona de fórmula (II) con un ortoformato de trialquilo de fórmula $(R_1O)_3CH$, en la que R_1 representa un grupo alquilo que tiene menos de 5 átomos de carbono, para dar un derivado de 3-alcoxi-14 α ,17 α -metilendioxi-3,5-pregnadieno-20-ona de fórmula general (III):

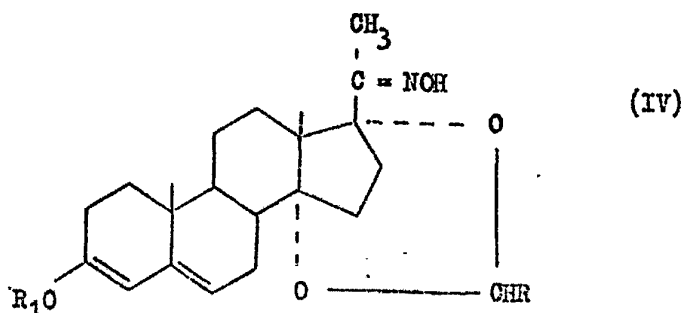
5.



en la que R y R_1 tienen los significados arriba definidos. La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico inerte, como es el dioxano, en presencia de una pequeña cantidad de un ácido fuerte, como es el ácido p-toluenosulfónico, a temperatura ambiente.

10.

b) el compuesto de fórmula (III) se convierte entonces con hidroxilamina al derivado 20-oximino correspondiente de fórmula general (IV):



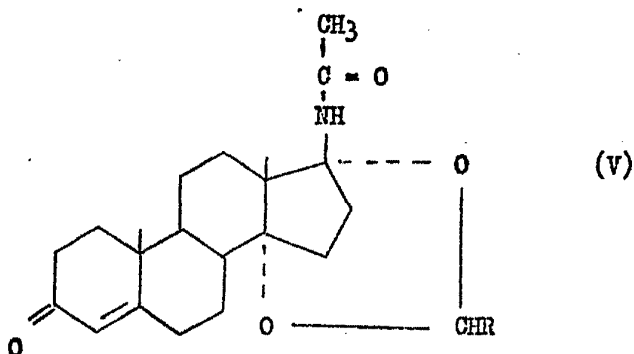
371330 2



en la que R y R₁ tienen los significados arriba definidos. La reacción se lleva a cabo preferentemente en una solución acuosa, de un hidróxido alcalino a temperatura ambiente.

5. c) el compuesto 3-alcoxi de fórmula (IV) se convierte de nuevo al derivado 3-ceto correspondiente, por ejemplo mediante tratamiento con un ácido fuerte, como puede ser el ácido clorhídrico, en un disolvente apropiado, como es el metanol.

10. Se obtiene un derivado de 3-ceto-17β-acetilamino-androstano de fórmula general (V)



en la que R tiene el significado arriba definido, mediante una transposición de Beckmann. La reacción se lleva a cabo preferentemente con oxiclорuro fósforo en piridina, a una temperatura algo menor que la temperatura ambiente, por ejemplo de 5 a 10°C.

15.

d) Finalmente, el derivado de 17β-acetilamino-androstano de fórmula (V) se convierte al derivado correspondiente de 17β-acetoxi-androstano de fórmula (I). La

20.

conversión puede efectuarse con un agente nitrosante como



es el cloruro de nitrosilo. La reacción se lleva a cabo preferentemente en un medio que contenga ácido acético y anhídrido acético en presencia de acetato de potasio, a una temperatura algo inferior a la temperatura ambiente, por ejemplo de 5 a 10°C.

5.

Todos los compuestos de fórmulas generales (III), (IV) y (V) son nuevos y como tales forman una característica del invento.

EJEMPLO I

10.

a) Se preparó una suspensión de 2,5 g de 14 α ,17 α -dihidroxi-progesterona en una mezcla de 50 ml de acetaldehído y 0,25 ml de ácido perclórico (70 %); la suspensión se agitó a temperatura ambiente. El esteroide se disolvió completamente en el plazo de una hora. Se añadieron en

15.

la reacción 150 ml de metilisobutilcetona; la solución se neutralizó con una solución de 1,5 g de bicarbonato sódico en 30 ml de agua. Esta solución se lavó tres veces con agua y el disolvente se eliminó completamente mediante destilación a presión reducida. El residuo se cristalizó en una mezcla 1:1 de acetona y agua. Rendimiento:

20.

2,0 g de 14 α ,17 α -etilidendioxi-progesterona.

Punto de fusión: 178 - 181°C.

R.M.N. (en CDCl₃) : δ = 0,83, 1,19, 1,36 (doblete), 2,17, 5,16 (cuadruplete) y 5,74 ppm.

25.

b) Se agitó a temperatura ambiente, durante una hora, una mezcla de 0,5 ml de ortoformato de trietilo, 0,03 g de ácido p-toluenosulfónico y 6,5 ml de dioxano y después se añadió 1,0 g de 14 α ,17 α -etilidendioxi-progesterona y 0,5 ml de ortoformato de trietilo y se continuó agitando

30.

la mezcla durante una hora. Después se neutralizó la mez-

- 7 371330



- cla con piridina (0,8 ml) y se vertió en 12 ml de agua para obtener, como un precipitado cristalino, 0,9 g de 3-etoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-3,5-pregnadien-20 ona.
- Punto de fusión : 146,5 - 150°C.
5. I.R. (en CHCl₃) : ν_{\max} = 1711, 1651, 1628, 1169 y 1116 cm⁻¹.
- c) Se añadió 0,8 g de 3-etoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-3,5-pregnadien-20-ona a una solución de 2,0 g de hidrocioruro de hidroxilamina en 16 ml de una solución
10. de hidróxido de sodio al 5 % en agua; se añadió etanol (48 ml) hasta que se obtuvo una solución transparente. Se refluó la solución durante 10 minutos, se diluyó con agua y se enfrió. Rendimiento : 0,6 g de 3-etoxi-20-oximino-14 α ,17 α -etilidendioxi-3,5-pregnadieno.
15. Punto de fusión : 169 - 185°C.
- I.R. (en CHCl₃) : ν_{\max} = 3587, 1651, 1625, 1404, 1382, 1169 y 1114 cm⁻¹.
- d) Una solución de 0,54 g de 3-etoxi-20-oximino-14 α ,17 α -etilidendioxi-3,5-pregnadieno en 30 ml de metanol,
20. se trató con 0,3 ml de ácido clorhídrico 2N y se refluó durante 10 minutos. La solución se diluyó con 60 ml de agua y se enfrió en un refrigerador. Rendimiento : 0,51 g de 20-oximino-14 α ,17 α -etilidendioxi-4-pregnen-3-ona cristalina.
25. Punto de fusión : 227 - 230°C.
- I.R. (en CHCl₃) : ν_{\max} = 3588, 1662, 1645, 1613 y 1115 cm⁻¹.
- e) Se trató lentamente una solución de 20-oximino-14 α ,17 α -etilidendioxi-4-pregnen-3-ona en 20 ml de piridina mientras se agitaba a 5 - 10°C con una solución de 10
- 30.

371330



- ml de oxiclорuro de fósforo en 30 ml de piridina y después se continuó agitando durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua de hielo, se neutralizó con ácido clorhídrico 4N y se extractó con cloroformo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente produjo un aceite, que se cromatografió en alúmina, eluyendo con benceno/acetato de etilo para obtener un aceite que al cristalizarse en benceno, dió 3,2 g de 14 α ,17 α -etilidendioxi-17 β -acetilamino-4-androsten-3-ona.
5. Punto de fusión 123 - 125°C.
I.R. (en CHCl₃) : ν_{\max} = 3439, 1694, 1664, 1615, 1568, 1495 y 1113 cm⁻¹.
10. f) Se trató una mezcla de 5,4 g de 14 α ,17 α -etilidendioxi-17 β -acetilamino-4-androsten-3-ona, 180 ml de ácido acético y 60 ml de anhídrido acético, con 16 g de acetato de potasio anhidro, se enfrió a 7°C y después se añadieron, gota a gota, 50 ml de cloruro de nitrosilo en anhídrido acético. Se agitó la mezcla durante 2 horas a una temperatura comprendida entre 5°C y 10°C y después durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua de hielo, se neutralizó con hidróxido de sodio 4N y se extractó con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente para obtener un residuo que se trituró con 12 ml de metanol frío. El material cristalizado se filtró y se lavó con metanol frío para obtener 1,5 g de 14 α -hidroxi-4-androsten-3,17-diona. Se combinaron el filtrado y los lavados, se evaporó el disolvente y el residuo se cromatografió en alumina, eluyendo con benceno/acetato de etilo.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



lo (2:1) para obtener, como un sólido amorfo, 1,1 g de 14 α ,17 α -etilidendioxi-17 β -acetoxi-4-androsten-3-ona.

λ_{max} (en metanol) = 240; $E_{1\%}^{1cm} = 360$.

I.R. (en CHCl₃) : $\nu_{max} = 1794, 1665, 1614, 1406,$

5. 1369 y 1108 cm⁻¹.

R.M.N. (en CDCl₃) : $\delta = 1,00, 1,18, 1,33$ (doblete), 2,05, 5,20 (cuadruplete) y 5,72 ppm.

Cresta de ión molecular en el espectro de masa:

Calculado para C₂₃H₃₂O₅: 388, hallado: 388.

10.

EJEMPLO 2

a) Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1a, se convirtió 14 α ,17 α -dihidroprogesterona con n-pentanal en 14 α ,17 α -pentilidendioxi-17 β -acetoxi-4-androsten-3-ona.

Punto de fusión : 87,5 - 89°C.

15.

I.R. (en CHCl₃) : $\nu_{max} = 1712, 1670, 1616, 1358$ y 1112 cm⁻¹.

b) Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1b, se convirtió 14 α ,17 α -pentilidendioxi-17 β -acetoxi-4-androsten-3-ona en 3-etoxi-14 α ,17 α -pentilidendioxi-3,5-pregnadien-20-ona.

20.

Punto de fusión : 85 - 89°C.

I.R. (en CHCl₃) : $\nu_{max} = 1706, 1648, 1622, 1348$ y 1108 cm⁻¹.

c) Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1c, se convirtió 3-etoxi-14 α ,17 α -pentilidendioxi-3,5-pregnadien-20-ona en 3-etoxi-20-oximino-14 α ,17 α -pentilidendioxi-3,5-pregnadieno.

25.

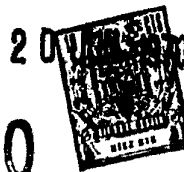
Punto de fusión : 147 - 150°C.

I.R. (en CHCl₃) : $\nu_{max} = 3593, 1649, 1623, 1165$ y 1105 cm⁻¹.

30.

d) Según el procedimiento del ejemplo 1d, se con-

371330



virtió 3-etoxi-20-oximino-14 α , 17 α -pentilidendioxi-3,5-
-pregnadien-20-ona en 20-oximino-14 α , 17 α -pentilidendioxi-3,5-pregnen-3-ona.

Punto de fusión : 91 - 92°C.

5. I.R. (en CHCl₃) : ν_{\max} = 3598, 1665, 1613 y 1107 cm⁻¹

e) Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1e, se convirtió 20-oximino-14 α , 17 α -pentilidendioxi-4-pregnen-3-ona a 14 α , 17 α -pentilidendioxi-17 β -acetil-amino-4-androsten-3-ona amorfa.

10.

λ_{\max} (en metanol) = 240 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 345.

I.R. (en CHCl₃) : ν_{\max} = 3440, 1709, 1665 y 1610 cm⁻¹.

15.

f) Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1f, se convirtió 14 α , 17 α -pentilidendioxi-17 β -acetilamino-4-androsten-3-ona a 14 α , 17 α -pentilidendioxi-17 β -acetoxi-4-androsten-3-ona amorfa.

λ_{\max} (en metanol) = 242 nm; $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 325.

20.

I.R. (en CHCl₃) : ν_{\max} = 1750, 1662, 1612, 1362, 1160, 1121, 1105, 1050, 1000, 938, 890 y 860 cm⁻¹.

R.M.N. (en CDCl₃) : δ = 0,90 (triplete), 1,00, 1,18, 2,05, 5,02 (triplete) y 5,75 ppm.

Cresta de ión molecular en el espectro de la masa:

Calculado para C₂₆H₃₈O₅ : 430; hallado: 430.

25.

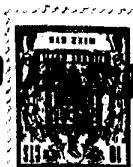
EJEMPLO 3

a) Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1a, se convirtió 14 α , 17 α -dihidroxiprogesterona con benzaldehído a 15 α , 17 α -bencilidendioxiprogesterona.

Punto de fusión: 182,5° - 185,5°C.

30.

I.R. (en CHCl₃) : ν_{\max} = 1715, 1668, 1620, 1452,



371330

1360 y 1020 cm^{-1} .

b) Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1b, se convirtió 14 α ,17 α -bencilidendioxiprogesterona con ortoformato de trimetilo a 3-metoxi-14 α ,17 α -bencilidendioxi-3,5-pregnadien-20-ona.

5.

Punto de fusión: 136° - 141°C.

I.R. (en CHCl_3): ν_{max} = 2843, 1705, 1650, 1623, 1166 cm^{-1} .

c) Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1c, se convirtió 3-metoxi-14 α ,17 α -bencilidendioxi-3,5-pregnadien-20-ona a 3-metoxi-20-oximino-14 α ,17 α -bencilidendioxi-3,5-pregnadieno.

10.

Punto de fusión: 180° - 200°C.

I.R. (en CHCl_3): ν_{max} = 3590, 2845, 1653, 1627, 1085 y 983 cm^{-1} .

15.

d) Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1d, se convirtió 3-metoxi-20-oximino-14 α ,17 α -bencilidendioxi-3,5-pregnadieno a 20-oximino-14 α ,17 α -bencilidendioxi-4-pregnen-3-ona.

20.

Punto de fusión: 238 - 243°C.

I.R. (en CHCl_3): ν_{max} = 3590, 1663, 1612, 1085 y 985 cm^{-1} .

e) Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1e, se convirtió 20-oximino-14 α ,17 α -bencilidendioxi-4-pregnen-3-ona a 14 α ,17 α -bencilidendioxi-17 β -acetilamino-4-androsten-3-ona.

25.

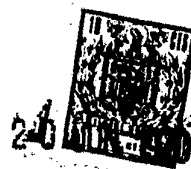
Punto de fusión: 147,5 - 150,5°C.

I.R. (en CHCl_3): ν_{max} = 3433, 1740, 1698, 1668 y 1613 cm^{-1}

30.

f) Según el procedimiento descrito en el ejemplo 1f;

371330



se convirtió 14 α ,17 α -bencilidendioxi-17 β -acetilamino-4-androsten-3-ona a 14 α ,17 α -bencilidendioxi-17 β -acetoxi-4-androsten-3-ona.

Punto de fusión: 113 - 116°C.

5. λ_{\max} (en metanol) = 240 nm; $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 420.

I.R. (en CHCl₃): ν_{\max} = 1750, 1665, 1612 y 1368 cm⁻¹.

R.M.N. (en CDCl₃): δ = 1,08, 1,22, 2,06, 5,74, 6,02 y 7,4-7,6 (multiplete) ppm.

10. Cresta de ión molecular en el espectro de masa:

Calculado para C₂₈H₃₄O₅: 450; hallado: 450.

El invento comprende dentro de su alcance preparados farmacéuticos que contienen, como ingrediente activo, al menos uno de los compuestos terapéuticamente activos de la fórmula general (I) asociado con un vehículo

15. apropiado para fines farmacéuticos. Los preparados pueden adoptar cualquiera de las formas normalmente empleadas para administración de sustancias terapéuticamente activas, pero los tipos preferidos son aquellos idóneos para administración por vía oral, especialmente tabletas, incluyendo la tableta de dilución lenta, píldoras y cápsulas que comprenden la sustancia y aquéllas apropiadas para administración por vía parenteral. Las tabletas y píldoras pueden formularse del modo usual con uno o más

20. diluyentes o excipientes apropiados para fines farmacéuticos y comprenden materias de naturaleza lubricante. Las cápsulas hechas de materia absorbible como es la gelatina, pueden contener la sustancia activa sólo o mezclada con un diluyente sólido o líquido. Los preparados líquidos

25. pueden adoptar la forma de suspensiones, emulsiones, jara

30.



371330

bes o elixires de la sustancia activa en agua u otro medio líquido comúnmente utilizado para elaborar formulaciones farmacéuticas apropiadas para administración por vía oral.

5. Las sustancias activas pueden prepararse también en una forma apropiada para administración por vía parenteral, v.g. en forma de suspensión o emulsión en agua estéril o en un líquido orgánico normalmente empleado para preparar los inyectables, por ejemplo un aceite vegetal como puede ser el aceite de maíz o de oliva, o una solución estéril en agua o en un disolvente orgánico.
- 10.

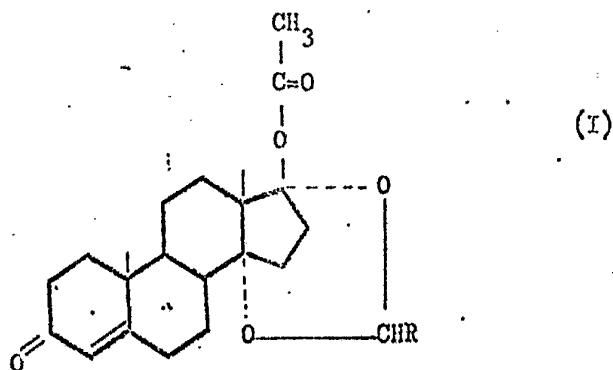
- N O T A -

15. 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. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Inglaterra, con fecha 11 de septiembre de 1968, bajo el número 43.295/68, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invencción por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 17 β -ACETOXI-14 α , 17 α -METILEN DIOXI-ANDROSTANO; caracterizándose por lo siguiente:
- 20.
- 25.

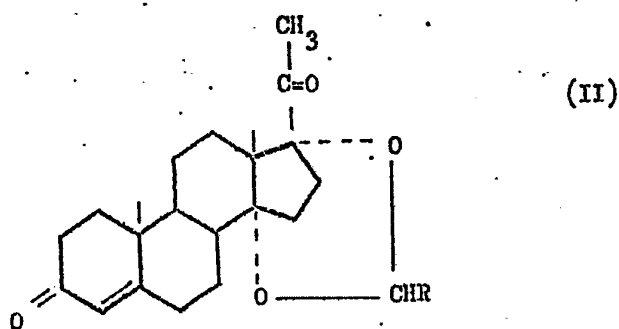
1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de 17 β -acetoxi-14 α , 17 α -metilendioxi-androstano, de fórmula general (I):

30.

371330



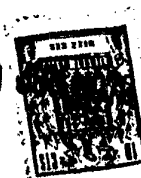
5. en la que R se elige entre un grupo hidrocarburo alifático que tiene menos de 6 átomos de carbono y un grupo fenilo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar $14\alpha, 17\alpha$ -dihidroxiprogesterona con un aldehído de fórmula $RCHO$, en la que R tiene el significado arriba definido; convertir el derivado así obtenido de $14\alpha, 17\alpha$ -metilendioxiprogesterona de fórmula general (II):



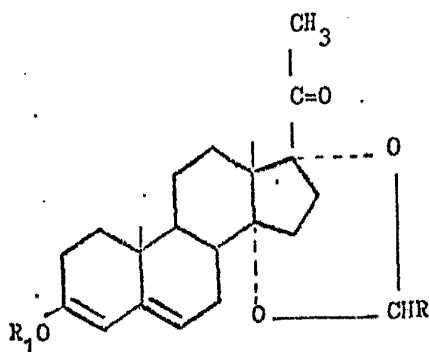
10. en la que R tiene el significado arriba definido, con un ortoformato de trialquilo de fórmula $CH(OR_1)_3$, en la que R_1 representa un grupo alquilo con menos de 5 átomos de carbono; reaccionar el derivado resultante de 3-alcoxi- $14\alpha, 17\alpha$ -metilendioxi-3,5-pregnadieno-20-ona de fórmula

371330

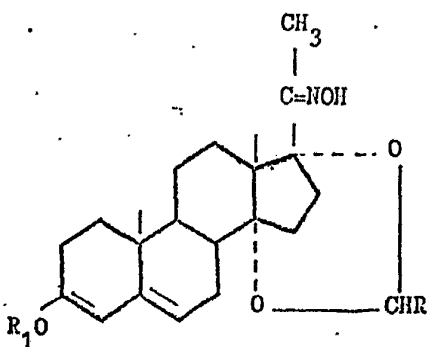
20



general (III):

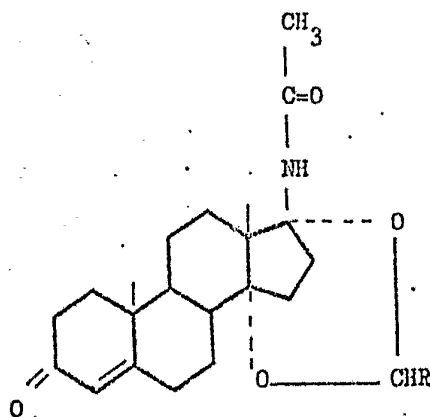


en la que R y R₁ se definen como anteriormente, con hidroxilamina, para obtener el correspondiente derivado 20-oximino de fórmula general (IV):



5. en la que R y R₁ se definen como anteriormente, y, después de convertir un compuesto así obtenido de nuevo al correspondiente derivado 3-ceto, someterlo a una transposición de Beckmann, y convertir el derivado resultante de 3-ceto-17β-acetilamino-androstano de fórmula general (V):

37 1330



en la que R es como antes, con un agente de nitrosación en los compuestos de fórmula (I).

5. 2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de 17β-acetoxi-14α,17α-metilendioxi-androstano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

20 JUN 1970

10. KONINKLIJKE NEDERLANDSCHE GIET- EN SPIRITUSFABRIEK N.V.

GOMEZ ACEBO Y MODEI
a. a. Firmado: F. Hernández Ruiz