

1970

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>Ab1</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>B</u>

PATENTE DE INVENCION

Ref: SPA-030G/I.

371332

Memoria Descriptiva

sobre:

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

=====

Solicitante: KONINKLIJKE NEDERLANDSCHE GIST- EN SPIRITSFABRIEK 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 estrano.

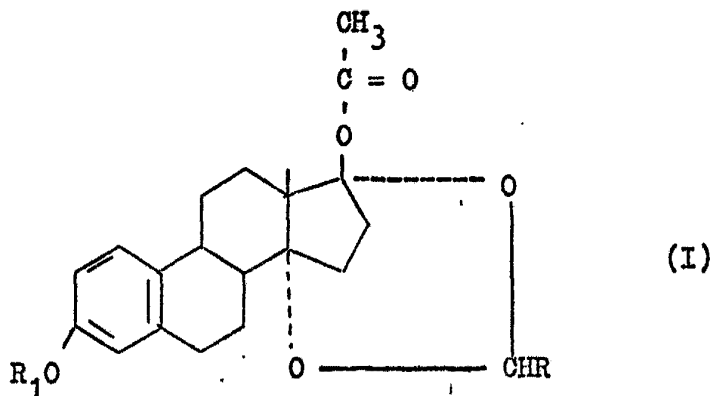
Los esteroides del presente invento son los nuevos derivados de 17 β -acetoxi-14 α , 17 α -metilen-

5.

- 2 -
371332



dioxi-estrano de fórmula general (I):

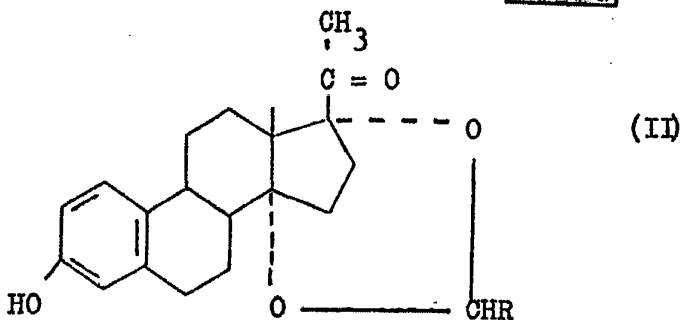


5. en la que R representa un grupo hidrocarburo alifático que tiene menos de 6 átomos de carbono o un grupo fenilo, y R₁ representa un grupo alquilo que tiene menos de 5 átomos de carbono. R₁ representa preferiblemente un grupo butilo terciario.

Los derivados de estrano de fórmula (I) son compuestos terapéuticamente útiles que poseen actividades estrógenas e hipocolesterolémicas.

10. Según el invento los derivados de estrano de fórmula general (I) se preparan haciendo reaccionar 3, 14 α , 17 α -trihidroxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona con un aldehído de la fórmula RCHO, en la que R tiene el significado anteriormente definido, seguido de la conversión
15. del derivado de 14 α , 17 α -metilendioxi de fórmula general (II):

371332



en la que R tiene el significado anteriormente definido, al correspondiente derivado 17 β -acetoxi-estrano.

5. De preferencia, la reacción de 3,14 α ,17 α -trihidroxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona con un aldehído de fórmula RCHO se lleva a cabo a temperatura ambiente, en presencia de un catalizador de ácido fuerte y, si se desea, en un medio orgánico inerte. Los catalizadores preferidos son ácido perclórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico.
10. Los disolventes apropiados son alcanos halogenados, acetato de metilo, acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano, benceno y dimetilformamida.

15. La conversión de un derivado de 14 α ,17 α -metilendioxi de fórmula general (II) al derivado correspondiente de 17 β -acetoxi-estrano de fórmula general (I), en la que R y R₁ tienen los significados arriba definidos, se lleva a cabo preferentemente en cuatro etapas de reacción subsiguientes:

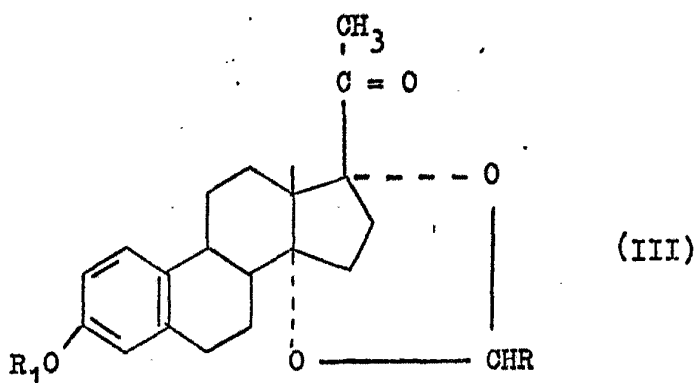
20. a) protección del grupo 3-hidroxilo por eterificación; por ejemplo, un compuesto de fórmula general (II) puede hacerse reaccionar con isobutileno, obteniéndose de este modo el correspondiente derivado de 3-terc-butiloxi. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un

371332

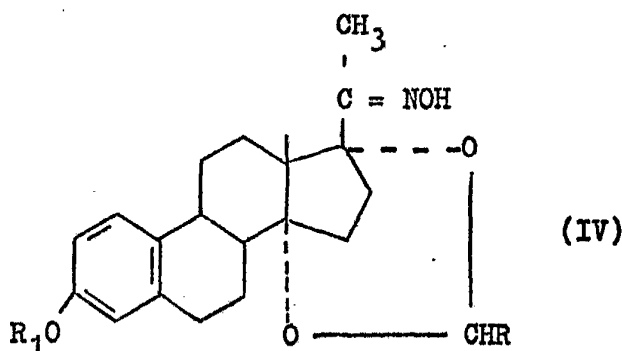


medio orgánico inerte, como es el cloruro de metileno y en presencia de una pequeña cantidad de un ácido fuerte, como es el ácido clorhídrico.

b) un compuesto de fórmula general (III):



5. en la que el grupo 3-hidroxilo se ha protegido de este modo, puede convertirse entonces con hidroxilamina al derivado correspondiente 20-oximino de fórmula general (IV):



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

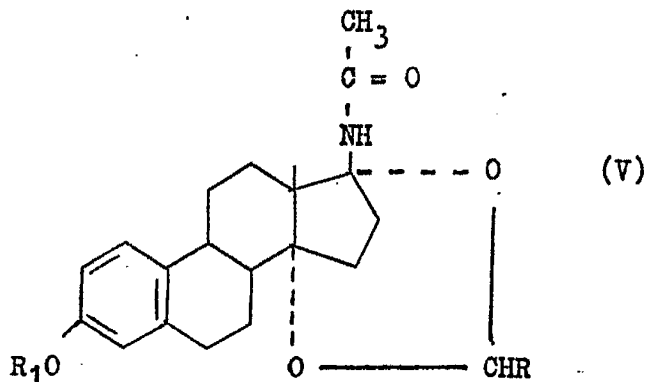
c) Un compuesto 20-oximino de fórmula general (IV) así obtenido, puede someterse entonces a una transposición

371332

6



Beckmann, por ejemplo con oxiclорuro de fósforo en piri-
dina a una temperatura algo menor a la del ambiente, por
ejemplo 5-10°C. Se obtiene de este modo un derivado de
17α-acetilamino-estrano de la fórmula general (V):



5. en la que R y R₁ tienen los significados arriba defini-
dos.

d) un derivado de 17α-acetilamino-estrano de fór-
mula general (V), así obtenido, puede convertirse con un
agente nitrosante, por ejemplo cloruro de nitrosilo, al
derivado correspondiente de 17α-acetoxi-estrano de fór-
mula general (I), en la que R y R₁ tienen los significa-
dos arriba definidos. La reacción se lleva a cabo pre-
ferentemente en ácido acético y/o anhídrido acético a una
temperatura algo menor que la del ambiente, por ejemplo
5°C.

Todos los compuestos de fórmulas generales (II),
(III), (IV) y (V) en las que R y R₁ tienen los significa-
dos arriba definidos, son compuestos nuevos y como tales
forman una característica de este invento.

La materia prima en el procedimiento arriba des-
crito, 3,14 α,17α-trihidroxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-
-20-ona, es también un nuevo compuesto. Se puede preparar

371332



en una secuencia de cinco etapas de reacción, utilizando el compuesto conocido 14 α ,17 α -dihidroxi-progesterona como materia prima:

5. a) Primero, se puede hidrolizar microbiológicamente 14 α ,17 α -dihidroxi-progesterona, en la posición 1, por ejemplo con Cunninghamella blakesleeana, Curvularia lunata, o con Aspergillus ochraceus, obteniéndose así 11,14 α ,17 α -trihidroxi-progesterona.
10. b) Este compuesto se puede deshidratar entonces para obtener el derivado correspondiente 9(11)-dihidro; por ejemplo, se puede acilar 11 α ,14 α ,17 α -trihidroxi-progesterona empleando cloruro de sulfonilmetano, por ejemplo, para obtener 11-metano sulfonato de 11 α ,14 α ,17 α -trihidroxi-progesterona. El derivado de acilo, disuelto en un disolvente apropiado, como es dimetilformamida, se puede entonces calentar con cloruro de litio, para producir 14 α ,17 α -dihidroxi-19(11)-dihidroprogesterona.
15. El isómero-11 β ,11 α ,14 α ,17 α -trihidroxi-progesterona, puede convertirse con N-bromo-acetamida al derivado correspondiente 9(11)-dihidro. Con preferencia, esta reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente en un medio apropiado, como puede ser piridina.
20. c) Este compuesto se puede deshidrogenar en la posición 1, 2 por ejemplo, con óxido de selenio ó 2,3-dicloro-4,5-dicianobenzoquinona, o mediante fermentación
25. con un microorganismo apropiado, como es Corynebacterium simplex, para dar 14 α ,17 α -dihidroxi-1,9(11)-bisdehidroprogesterona, que se puede indicar también como 14 α ,17 α -dihidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona.
30. d) El compuesto así obtenido puede someterse entón



ces a una reacción de aromatización; esto se puede realizar, por ejemplo, calentando el compuesto en piridina con polvo de cinc para obtener 3,14 α ,17 α -trihidroxi-19-nor-1,3,5(10),9(11)-pregnatetraen-20-ona.

5. e) El doble enlace 9(11) puede reducirse entonces de nuevo, por ejemplo, catalíticamente, utilizando óxido de platino como catalizador. Se obtiene así una mezcla del isómero 9 α y del isómero 9 β , 3,14 α ,17 α -trihidroxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona y 3,14,17 α -trihidroxi-19-nor-9 β -1,3,5(10)pregnatrien-20-ona respectivamente, no indicándose como es tradicional el átomo de hidrógeno en la posición 9 α , y cuyos isómeros pueden separarse por cristalización o por cromatografía en columna.

15. Cada uno de estos isómeros pueden hacerse entonces reaccionar con un aldehído de la fórmula RCHO, según se ha descrito anteriormente, para obtener respectivamente el isómero 9 β ó 9 α de un derivado de 17 β -acetoxiestrano de fórmula general (I), en la que R y R₁ tienen el significado arriba definido.

20. Todos los compuestos obtenidos según los procedimientos arriba descritos, a excepción de la 11 β ,14 α ,17 α -trihidroxiprogesterona son nuevos,

25. Según una modificación del procedimiento descrito anteriormente, los derivados de 14 α ,17 α -metilendioxi de fórmula general (II), que son productos intermedios en el proceso de elaboración de los compuestos de fórmula general (I), se preparan convirtiendo la 14 α ,17 α -dihidroprogesterona a un derivado 14 α ,17 α -metilendioxi y
30. convirtiendo el compuesto así obtenido a un derivado de



- 8 -
371332

3-hidroxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrieno de fórmula general (II).

5. Los diversos procedimientos para llevar a cabo este procedimiento modificado son muy similares a los descritos anteriormente.

10. No obstante, al reducir el doble enlace 9(11) no se obtiene una mezcla del isómero 9α y del isómero 9β , como ocurría con el procedimiento descrito anteriormente, sino solamente uno de los dos isómeros posibles, dependiendo la naturaleza del isómero de la manera en que se lleve a cabo la reducción.

15. En el caso de que se lleve a cabo la reducción catalíticamente, por ejemplo con óxido de platino como catalizador, se obtiene exclusivamente el isómero 9β de un compuesto de fórmula general (II), mientras que cuando la reducción del enlace doble 9(11) se lleva a cabo con litio en amoniaco líquido, solamente se forma el isómero 9α .

Ejemplo I

20. a) 5,5 l de un medio nutritivo consistente en un 0,5 % de glucosa y un 0,5 % de líquido de maceración del maíz se inocularon con 275 ml de cultivo de agitación de Aspergillus ochraceous. El microorganismo se desarrolló a 26°C con agitación vigorosa y aireación. Al cabo de
25. 24 horas se añadió una solución de 1,4 g de 14 α ,17 α -di-hidroxiprogesterona en 20 ml de dimetilformamida. Al cabo de 72 horas, la conversión resultó completa, se filtró el caldo de cultivo y se extractó tres veces el filtrado con un litro de metilisobutilcetona. El extracto
30. se concentró a presión reducida y el residuo se cristali

371332

6 JUL



zó en metanol; rendimiento: 0,4 g de 11 α , 14 α , 17 α -trihidroprogesterona.

Punto de fusión: 232 - 234,5°C.

5. I.R. (en CHCl₃): ν_{\max} = 3608, 3485, 1711, 1665, 1612 y 1350 cm⁻¹.

10. b) A una suspensión agitada de 5 g de 11 α , 14 α , 17 α -trihidroprogesterona en 50 ml de piridina, se añadieron, gota a gota, 2 ml de cloruro de sulfonilmetano. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se vertió en 750 ml de agua, obteniéndose de este modo 5,6 g de 11-metano-sulfonato de 11 α , 14 α , 17 α -trihidroprogesterona.

Punto de fusión: 160 - 161°C.

15. I.R. (en CHCl₃): ν_{\max} = 3600, 3505, 1709, 1665, 1610, 1350, 1333, 1170, 921 y 900 cm⁻¹.

20. c) Una solución de 5,5 g de 11-metano-sulfonato de 11 α , 14 α , 17 α -trihidroprogesterona y 5,5 g de cloruro de litio en 55 ml de dimetilformamida se mantuvo a 100°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción enfriada se añadieron 20 ml de agua obteniéndose 3,5 g de 14 α , 17 α -dihidroxi-9(11)-dehidroprogesterona.

Punto de fusión: 235 - 241°C.

R.M.N. (en CDCl₃) + algo de DMSO-d₆): δ = 0,58, 1,34, 2,15 aproximadamente 4,0, 5,58 y 5,68 ppm.

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

Calculado para C₂₁H₂₈O₄: 344; hallado: 344.

30. d) Una mezcla de 10 g de 14 α , 17 α -dihidroxi-9(11)-dehidroprogesterona, 6,6 g de óxido de selenio, 2 ml de piridina y 500 ml de butanol terciario, se reflujo durante 27 horas. Se filtró el selenio precipitado, se diluyó



- 10 -

371332

- el filtrado con 2,5 l de metilisobutilcetona y se lavó con solución de hidróxido de sodio N, ácido sulfúrico 0,5N y agua. La fracción orgánica se concentró y el residuo pardo cristalino se trituró con 50 ml de metanol, obteniéndose 2,0 g de 14 α ,17 α -dihidroxi-1,9(11)-bisdehidroprogesterona casi blanca.
- 5.

Punto de fusión: 268 - 272°C.

I.R. (en CHCl₃): ν_{\max} = 3605, 3560, 3475, 1710, 1662, 1622, 1603 y 1350 cm⁻¹.

10. e) Una mezcla de 1,0 g de 14 α ,17 α -dihidroxi-1,9(11)-bisdehidroprogesterona, 30 ml de piridina que contenía 0,5 ml de agua, y 20 g de polvo de cinc se calentó a reflujo, agitando la mezcla durante 210 minutos. Después de enfriar la mezcla, se separó el cinc mediante filtración y se lavó con metilisobutilcetona. Se concentró el filtrado y el residuo se disolvió en 25 ml de metilisobutilcetona y esta solución se lavó con ácido sulfúrico N y agua. Se evaporó el disolvente en vacío y se cristalizó el residuo en metanol; rendimiento 0,50 g de 3,14 α ,17 α -trihidroxi-19-nor-1,3,5(10),9(11)-pregnatetraen-20-ona.
- 15.
- 20.

Punto de fusión: 230 - 235°C.

R.M.N. (en una mezcla de CDCl₃ y DMSO-d₆): δ = 0,68, 2,23, 6,23 (amplio), 6,55, 6,6 y 7,5 (Espectro AB) ppm.

- f) Una solución de 0,40 g de 3,14 α ,17 α -trihidroxi-19-nor-1,3,5(10),9(11)-pregnatetraen-20-ona en 15 ml de una mezcla (1:1) de metanol y cloruro de metileno se agitó con 10 mg de óxido de platino durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de eliminar el catalizador mediante filtración y concentración del filtrado, se obtuvo un residuo que se purificó mediante cromatogra-
- 25.
- 30.

371332



fía en columna (gel de sílice, eluente: una solución de acetona al 5 % en benceno); rendimiento: 120 mg de un compuesto apolar y 160 mg de un compuesto polar.

5. El compuesto apolar demostró ser 3,14 α ,17 α -trihidroxi-19-nor-9-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona.

Punto de fusión: 167 - 169°C.

R.M.N. (en una mezcla de CDCl₃ y DMSO-d₆): δ = 0,83, 2,21, 6,67, 6,7 y 7,2 (espectro AB) ppm.

10. El compuesto polar demostró ser 3,14 α ,17 α -trihidroxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona (es decir, el isómero 9 α).

Punto de fusión: 244 - 248°C.

R.M.N. (en una mezcla de CDCl₃) y DMSO-d₆): δ = 0,72. 2.23. 6.53. 6.6 y 7.1 (espectro AB) ppm.

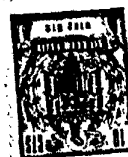
15. g) Una solución de 1,0 g de 3,14 α ,17 α -trihidroxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona en una mezcla de 6 ml de paraldehído, 6 ml de dioxano y 0,05 ml de ácido perclórico al 70 % se mantuvo a temperatura ambiente durante 15 minutos. Al añadir sucesivamente 1,5 ml de bicarbonato sódico N y 30 ml de agua, se precipitó 1,0 g de 3-hidroxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona.

Punto de fusión: 200 - 201°C.

25. I.R. (en CHCl₃): ν_{\max} = 3605, 1708, 1608, 1580, 1492, 1398, 1349, 1130 y 1107 cm⁻¹.

30. h) Una suspensión agitada magnéticamente de 8,5 g de 3-hidroxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona y 100 ml de cloruro de metileno en un recipiente de reacción a presión elevada se enfrió a una temperatura de -20°C a -30°C. Se hizo pasar isobutileno,

- 12
371332



- deshidratado en cloruro de calcio, hasta que el volumen de la mezcla de la reacción fué de aproximadamente 200 ml. Después se añadió 0,8 ml de ácido sulfúrico concentrado, se cerró el recipiente de reacción y se agitó a la temperatura del ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico y agua y después se concentró hasta sequedad. El residuo se recristalizó en metanol; rendimiento: 6,9 g de 3-butiloxi terciario-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona.

Punto de fusión: 132 - 141°C.

I.R. (en CHCl₃): ν_{\max} = 1709, 1603, 1490, 1408, 1359, 1165, 1135 y 1112 cm⁻¹.

- i) A una solución de 2,0 g de hidrocloreuro de hidroxilamina en 16 ml de una solución acuosa al 5% de hidróxido de sodio, se añadió 0,8 g de 3-terc-butiloxi-14,17 α -etilidendioxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona. Después, se añadió etanol (48 ml) hasta que se obtuvo una solución transparente. Se reflujo la mezcla durante 10 minutos, se diluyó con agua y se precipitó. El precipitado produjo 0,6 g de 3-terc-butiloxi-20-oximino-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrieno.

Punto de fusión: 180 - 184°C.

20. I.R. (en CHCl₃): ν_{\max} = 3490, 1600, 1489, 1406, 1365, 1150, 1135 y 1110 cm⁻¹.

- j) Una solución de 10 g de 3-ter-butiloxi-20-oximino-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrieno en 40 ml de piridina se trató lentamente, mientras se agitaba a 5-10°C, con una solución de 20 ml de oxiclورو de fósforo en 60 ml de piridina y después se continuó agi

371332

6 JUL 1970

- tando la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre agua de hielo, se neutralizó con ácido clorhídrico 4N y se extractó con cloroformo. El extracto se lavó con agua y se secó en sulfato de magnesio.
5. La evaporación del disolvente dió un aceite, que se cromatografió en alúmina (eluyente benceno/acetato de etilo). El aceite así obtenido se cristalizó en benceno; rendimiento 6,5 g de 3-terc-butiloxi-14 α ,17 α -etilidendioxi, 17 α -acetilamino-1,3,5(10)-estratrieno.
10. Punto de fusión: 126 - 128 $^{\circ}$ C.
I.R. (en CHCl₃): ν_{\max} = 3438, 1691, 1603, 1490, 1406 y 1110 cm⁻¹.
- k) Una solución de 5,5 g de 3-terc-butiloxi-14 α , 17 α -etilidendioxi-17 α -acetilamino-1,3,5(10)-estratrieno en 180 ml de ácido acético, 60 ml de anhídrido acético y 27 ml de piridina, se trató con 16 g de acetato de potasio anhidro. La mezcla se enfrió a 5 $^{\circ}$ C y después se añadieron gota a gota 50 ml de cloruro de nitrosilo en anhídrido acético. Se continuó agitando la mezcla durante 45 minutos a una temperatura comprendida entre 4 $^{\circ}$ y 6 $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se vertió en agua de hielo y se ajustó su pH con una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N a un pH de 5 y después se extractó con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y con agua hasta que se neutralizó. El extracto se secó en sulfato de sodio y se evaporó el disolvente; el residuo se cromatografió en alúmina (eluyente, benceno/acetona).
25. Rendimiento: 1,1 g de 3-terc-butiloxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-17 β -acetoxi-1,3,5(10)-estratrieno.
- 30.

- 14 371332



Punto de fusión: 132 - 135°C.

λ_{\max} (en metanol) = 271 nm y 278 nm; $E_1^{1\%} = 17$

y 19.

I.R. (en CHCl_3): ν_{\max} = 1748, 1602, 1560, 1490, 1405, 1382, 1368, 1135 y 1110 cm^{-1} .

5.

R.M.N. (en CDCl_3): δ = 1,00, 1,33, 1,37 (doblete), 2,07, 5,30 (cuadruplete), 6,7, 6,8 y 7,2 (espectro AB) ppm.

Cresta de ión molecular en el espectro de masa:

Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_5$: 428; hallado: 428.

10.

Ejemplo II

a) Según el procedimiento descrito en el ejemplo I g, se convirtió 3,14 α ,17 α -trihidroxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona (preparada según el procedimiento descrito en el ejemplo I f), con hexanol a 3-hidroxi-14 α ,17 α -hexilidendioxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona, aislada como aceite.

15.

I.R. (en CHCl_3): ν_{\max} = 3605, 1710, 1610, 1582, 1350, y 1109 cm^{-1} .

Cresta de ión molecular en el espectro de masa:

20.

Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4$: 412; hallado: 412.

b) Según el procedimiento descrito en el ejemplo I h, se convirtió 3-hidroxi-14 α ,17 α -hexilidendioxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona a 3-terc-butiloxi-14 α ,17 α -hexilidendioxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona, aislado como aceite.

25.

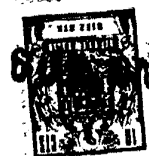
I.R. (en CHCl_3): ν_{\max} = 1710, 1606, 1568, 1492, 1385, 1362, 1350, 1148 y 1110 cm^{-1} .

Cresta de ión molecular en el espectro de masa:

Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_4$: 468; hallado: 468.

30.

c) Según el procedimiento descrito en el ejemplo



I i, se convirtió 3-terc-butiloxi-14 α , 17 α -hexilidendi-
dioxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona a 3-terc-but-
iloxi-20-oximino-14 α , 17 α -hexilidendi-19-nor-1,3,5(10)-
pregnatrieno, aislado como aceite.

5. I.R. (en CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 3595, 1650, 1565, 1490,$
1383, 1360 y 1109 cm^{-1} .

Cresta del ión molecular en el espectro de masa:

Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{N}$: 483; hallado: 483.

d) Según el procedimiento descrito en el ejemplo

10. I j, se convirtió 3-terc-butiloxi-20-oximino-14 α , 17 α -
-hexilidendi-19-nor-1,3,5(10)pregnatrieno a 3-terc-bu-
tiloxi-14 α , 17 α -hexilidendi-17 β -acetilamino-1,3,5(10)-
estratrieno, aislado como aceite.

15. I.R. (en CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 3440, 1690, 1670$ (punto
de inflexión), 1602, 1490, 1380, 1359, 1105, 986 y 891.

Cresta de ión molecular en el espectro de masa:

Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{N}$: 483; hallado: 483.

e) Según el procedimiento descrito en el ejemplo

20. I k, se convirtió 3-terc-butiloxi-14 α , 17 α -hexilidendi-
xi-17 α -acetilamino-1,3,5(10)-estratrieno a 3-terc-but-
iloxi-14 α , 17 α -hexilidendi-17 β -acetoxi-1,3,5(10)-es-
tratrieno, aislado como aceite.

λ_{max} (en metanol) = 270 y 278 nm; $E_1^{1\%}$ $\text{cm}^{-1} = 19$ y

17.

25. I.R. (en CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 1750, 1604, 1565, 1490,$
1380, 1361, 1300, 1165, 1148, 1102, 1053, 1000, 958, 940
y 895 cm^{-1} .

30. R.M.N. (en CDCl_3) : $\delta = 0,88$ (triplete), 1,00,
1,34, 2,09, 5,10 (triplete), 6,70 y 6,75-7,20 (espectro
AB) ppm.

- 16 =
371332



Cresta de ión molecular en el espectro de masa:

Calculado para $C_{30}H_{44}O_5$: 484; hallado: 484.

: Ejemplo III

- a) Según el procedimiento descrito en el ejemplo I g, se convirtió 3,14 α ,17 α -trihidroxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona (preparado según el procedimiento del ejemplo I f) con benzaldehído a 3-hidroxi-14 α ,17 α -bencilidendioxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona.
- Punto de fusión: 184 - 186°C.
5. I.R. (en $CHCl_3$): $\nu_{max} = 3608, 1714, 1585, 1497, 1353$ y 1090 cm^{-1} .
- b) Según el procedimiento descrito en el ejemplo I h, se convirtió 3-hidroxi-14 α ,17 α -bencilidendioxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona a 3-terc-butiloxi-14 α ,17 α -bencilidendioxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona.
10. Punto de fusión: 139,5 - 140,5°C.
- I.R. (en $CHCl_3$): $\nu_{max} = 1712, 1608, 1570, 1495, 1364, 1355, 1150$ y 1090 cm^{-1} .
- c) Según el procedimiento descrito en el ejemplo I i, se convirtió 3-terc-butiloxi-14 α ,17 α -bencilidendioxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona a 3-terc-butiloxi-20-oximino-14 α ,17 α -bencilidendioxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrieno.
15. Punto de fusión: 212 - 213°C.
- I.R. (en $CHCl_3$): $\nu_{max} = 3598, 1642, 1605, 1565$ y 1493 cm^{-1} .
- d) Según el procedimiento descrito en el ejemplo I j, se convirtió 3-terc-butiloxi-20-oximino-14 α ,17 α -bencilidendioxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrieno a 3-terc-butiloxi-14 α ,17 α -bencilidendioxi-17 β -acetilamino-1,3,5(10)-
20. 30.



371332

-estratrieno.

Punto de fusión: 177-179°C.

I.R. (en CHCl₃): ν_{\max} = 3440, 1700, 1692, 1605, 1492, 1386, 1362 y 1090 cm⁻¹.

5. e) Según el procedimiento descrito en el ejemplo I k, se convirtió 3-terc-butiloxi-14 α , 17 α -bencilidendioxi-17 β -acetilamino-1,3,5(10)-estratrieno a 3-terc-butiloxi-14 α , 17 α -bencilidendioxi-17 β -acetoxi-1,3,5(10)-estratrieno, aislado como aceite.
10. λ_{\max} (en metanol) = 221 (punto de inflexión), 282 y 278 nm; $E_1^{1\%}$ = 190, 19 y 19.
I.R. (en CHCl₃): ν_{\max} = 1750, 1603, 1583, 1490, 1382, 1361, 1300, 1161, 1149, 1128, 1060, 1050, 1023, 997, 939 y 895 cm⁻¹.
15. R.M.N. (en CDCl₃): δ = 1,06, 1,32, 2,06, 6,11, 6,73, 6,8 y 7,25 (espectro AB) y 7,3-7,7 (multiplete) ppm.
Cresta de ión molecular en el espectro de masa:
Calculado para C₃₁H₃₈O₅ : 490; hallado: 490.

- N O T A -

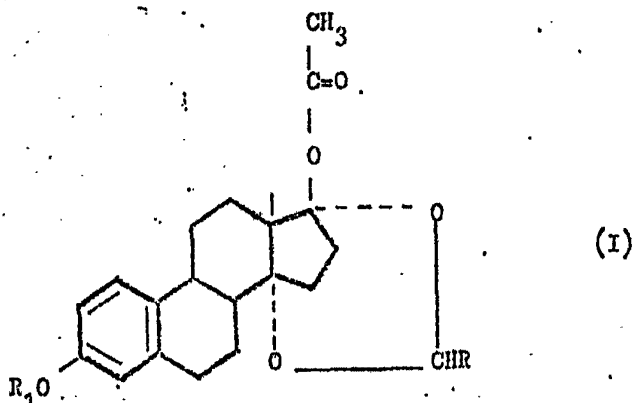
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También
25. se hace constar que el 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
30. esencia del referido invento y por lo que se solicita Pa-

371332



tente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 17 β -ACETOXI-14 α ,17 α -METILENDIOXI-ESTRANO; caracterizándose por lo siguiente:

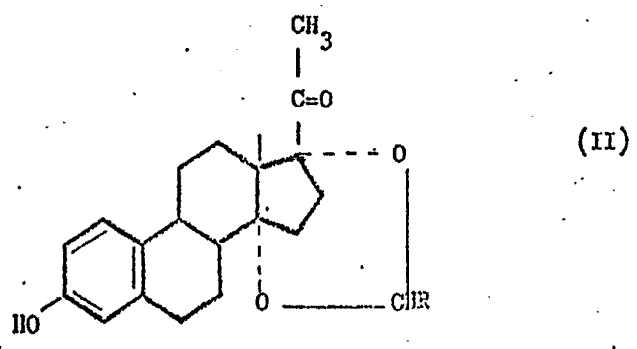
- 1^a.- Procedimiento para la preparación de 17 β -acetoxi-14 α ,17 α -metilendioxi-estrano, de fórmula general:
- 5.



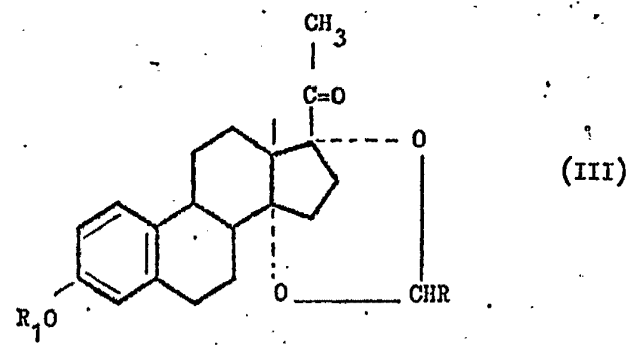
10. y los isómeros 9 β de los mismos, en la que R se elige del grupo consistente en un grupo hidrocarburo alifático que tiene menos de 6 átomos de carbono y un grupo fenilo y R₁ representa un grupo alquilo que posee menos de 5 átomos de carbono, caracterizado porque comprende hidroxilar en la posición 11 la 14 α ,17 α -dihidroxi-9(11)-dehidroprogesterona; deshidratar la 11,14 α ,17 α -trihidroxi-9(11)-dehidroprogesterona así obtenida para dar 14 α ,17 α -dihidroxi-9(11)-dehidroprogesterona; deshidrogenar este compuesto en la posición 1,2; aromatizar la 14 α ,17 α -dihidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona así obtenida para dar 3,14 α ,17 α -trihidroxi-19-nor-1,3,5(10),9(11)-pregnatetraen-20-ona; reducir el doble enlace 9(11) de este compuesto; hacer reaccionar la 3,14 α ,17 α -trihidroxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona, o su isómero 9 β , así obtenida, con un aldehído de fórmula RCHO para dar una 3-hidroxi-14 α ,17 α -metilendioxi-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-20-ona de fórmula general:
- 15.
- 20.



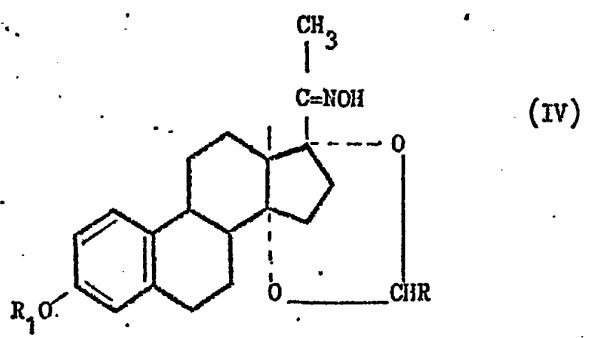
371332



o el isómero 9 β de la misma; convertir un compuesto así obtenido en un derivado 3-alcoxi correspondiente de fórmula general:



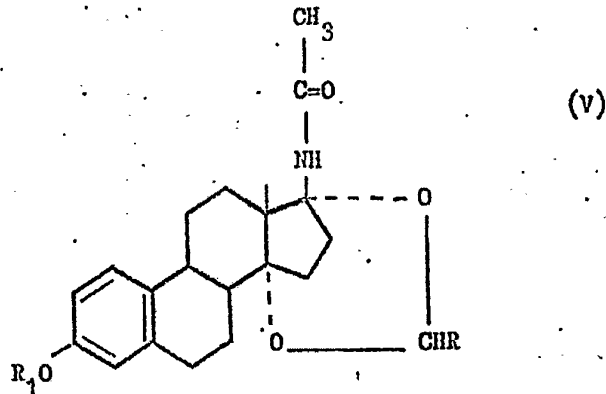
5. o su isómero 9 β , en la que R₁ representa un grupo alquilo que tiene menos de 5 átomos de carbono; reaccionar un compuesto así obtenido con hidroxilamina para obtener el derivado 20-oximino correspondiente de fórmula general:



371332



o su isómero 9 β ; someter este compuesto a una transposición de Beckmann para dar el derivado correspondiente de 17 β -acetilamino-estrano de fórmula general:



5. o su isómero 9 β ; y convertir un compuesto así obtenido con un agente nitrosante en un derivado de 17 β -acetoxi-estrano de fórmula (I).

2^a.- Procedimiento para la preparación de 17 β -acetoxi-14 α ,17 α -metilendioxi-estrano, tal y como queda sustanciálmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 20 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

6 JUL 1970

KONINKLIJKE NEDERLANDSCHE GIST- EN SPIRITSFABRIEK N.V.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
D. Firmado: F. Hernández Ruiz