



...CAGIO...
 ... 007 A 61 ...
 ... e K ...

PATENTE DE INVENCION
 Ref: Case 1504-Spain/I

Memoria Descriptiva

sobre:

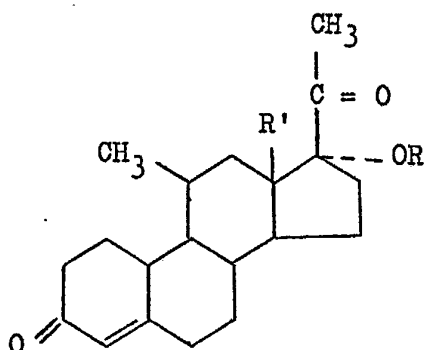
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 17ALFA-HIDRO-
 XI-11BETA-METIL-19-NORPREGN-4-ENO-3,20-DIONA

===== 370193

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-
 -hidroxi/aciloxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-
 -dionas, compuestos afines y procedimientos para su
 preparación. Estos compuestos se representan por la
 5. siguiente fórmula general.



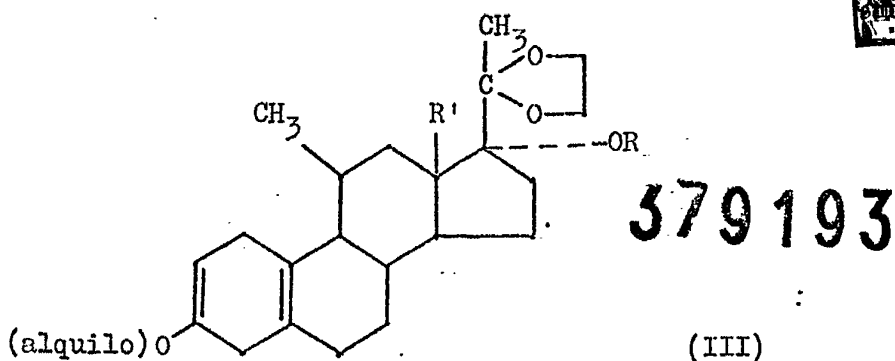
379193

en la que R es un átomo de hidrógeno o un radical alcanilo en el que la porción alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; y R' es un radical alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono.

5. 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.

10. Típicos de los radicales alcanilos representados en dicha fórmula, son el formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo, heptanoilo y sus isómeros de cadenas ramificadas.

15. Los compuestos 17-aciloxilos de fórmula (I) pueden prepararse también mediante la hidrólisis con ácido fuerte del correspondiente compuesto 17alfa-aciloxilo seleccionado entre los que tienen la siguiente estructura general:



- en la que el radical alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; y X, R y R' son como se definen anteriormente. La hidrólisis separará en este caso simultáneamente la función 20-cetal y generará la mitad 3-ceto- Δ^4 . Puede efectuarse adecuadamente con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico, ejemplificándose por la reacción de 17alfa-acetoxi-3-metoxi-11beta-metil-19-norpregna-2,5(10)-dieno-20-ona 20-etileno cetal en metanol con ácido clorhídrico, para dar 17alfa-acetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona. Se observará que en la fórmula (III), cuando R representa un átomo de hidrógeno, el deseado material 17alfa-hidroxi puede obtenerse también mediante este método de hidrólisis con ácido fuerte.
- 5.
- 10.

- Los productos intermedios 3-alcoxi-11beta-metil-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ona 20-etileno cetales de fórmula (III), que sirven de adecuados materiales iniciales para la hidrólisis con ácidos fuertes, que producen los correspondientes compuestos 17alfa-hidroxi ó 17alfa-aciloxilos de fórmula (I), pueden prepararse mediante la siguiente secuencia, empezando con éter 3-metílico-11beta-
- 15.
- 20.



- metil-19-norpregna-1,3,5(10)-trieno-3,17 alfa,20-triol.
- Esta secuencia implica la oxidación del grupo 20-hidroxilo antes de la reducción de Birch, catalización del resultante grupo 20-ceto y ulterior reducción de Birch para dar
5. los deseados materiales iniciales adecuados para la obtención del compuesto 17-hidroxilo de esta invención, mientras se requiere una subsiguiente operación de acilación para obtener el adecuado material inicial que permite conseguir los compuestos 17-aceiloxilos de la invención. Este procedimiento se ejemplifica por la oxidación de éter 3-metílico de 11beta-metil-19 norpregna-1,3,5(10)-trieno-3, 17alfa,20-triol con ácido crómico y cloruro de manganeso,
10. reacción de la resultante 20-cetona con glicol etilénico en presencia de ácido p-toluenosulfónico, reducción de Birch del cetal 20-etilénico así producido y discrecional acetilación subsiguiente con el complejo de cloruro de acetilo pentacloruro de antimonio e hidrólisis de las mitades cetal y enol éter con ácido clorhídrico, para dar la citada 17alfa-acetoxi-11-beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-
15. diona.
- 20.

- Los presentes compuestos, en los que el grupo 13 beta-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
25. 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.
- 30



- Los compuestos de esta invención son útiles como resultado de sus caliosas 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 $10^{-20} \times 10^3$ %. 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 standard, es decir la progesterona.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

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.

25.

Ejemplo 1

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

- A 3 partes de 17alfa-hidroxi-3-metoxi-11beta-metil-19-norpregna-2,5(10)dien-20-ona 20-etileno cetal y 144 par
- 30.



- tes de metanol, se añadieron 18 partes en volúmen de una solución de ácido clorhídrico 2N. La resultante mezcla de reacción fué refluida durante 30 minutos. Seguídamen te la solución fué enfriada, neutralizada mediante la
5. adición de 3,6 partes de carbonato potásico en 30 partes de agua. La separación del disolvente en vacío dejó un residuo que fue ulterioresmente disuelto en 450 partes de acetato etílico, sucesivamente lavado con agua hasta neu tralizarse, secado sobre sulfato sódico y destilado has ta su secamiento, para dar el producto crudo. La recris talización a partir de acetona produjo 17alfa-hidroxi-11 beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona, que se caracte riza por unos máximos infrarrojos, en solución clorofór mica, de 5,82; 6,02; y 6,20 micras aproximádamente.
- 10.
15. El empleo de una cantidad molecular equivalente de 17alfa-acetoxi-3-metoxi-11beta-metil-19-norpregna-2,5 (10)-dieno-20-ona 20-etileno cetal en lugar del material inicial antes mencionado, produjo, tras una hidrolisis con ácido fuerte, como se detalla en el anterior párrafo,
20. 17alfa-acetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona.

- N O T A -

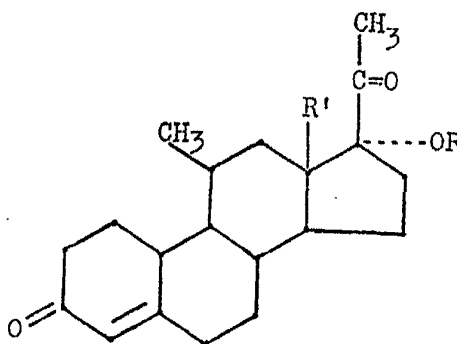
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, asi como la manera de realizarlo en la práctica, debe ha cerse constar que las disposiciones anteriórmnte indica das, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuan to no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Pa tente, presentada en Norteamérica, con fecha 8 de diciem bre de 1967, bajo el número 688.988, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Interna-
- 25.
- 30.



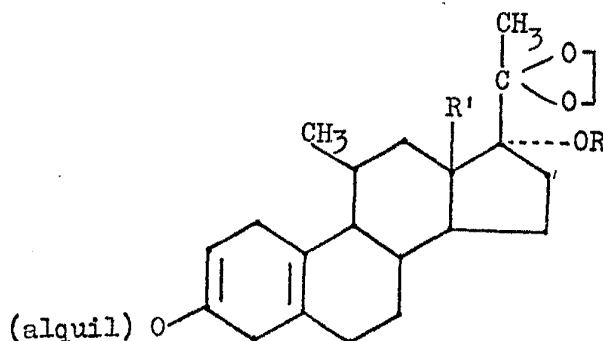
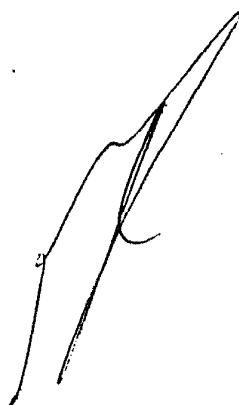
cionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 17alfa-hidroxi-11beta-me

5. til-19-norpregn-4-eno-3,20-diona; caracterizándose por lo siguiente:

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



10. en la que R es un átomo de hidrógeno o un radical alcanoilo en el que la porción alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono y R' es un radical alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, caracterizado porque se somete a hidrólisis con un ácido fuerte un compuesto de fórmula general:





en la que R y R' se definen como anteriormente y los radicales alquilo contienen de 1 a 6 átomos de carbono.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de 17alfa-hidroxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona se hidroliza con un ácido clorhídrico el 17alfa-hidroxi-3-metoxi-11beta-metil-19-norpregn-2,5(10)-dien-20-ona 20-etilen cetal.

10. 3ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de 17alfa-hidroxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 8 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

- 9 SEP. 1970

Madrid

G.D. SEARLE & CO.

J. GOMEZ ACEBO Y MOLIN
w. n. Firmador: F. Hernández Ruiz