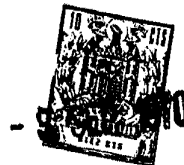


PATENTE DE INVENCION



Ref: Case 1504-Spain/IV.

DEPARTAMENTO DE TECNOLOGIA
REGISTRACION DE PATENTES
C. 07 A61
K.

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de
3 Beta, 17 Alfa-Biacetoxi-11 Beta-Metil-19-Norpregn-
-4-en-20-ona .

=====
379 196

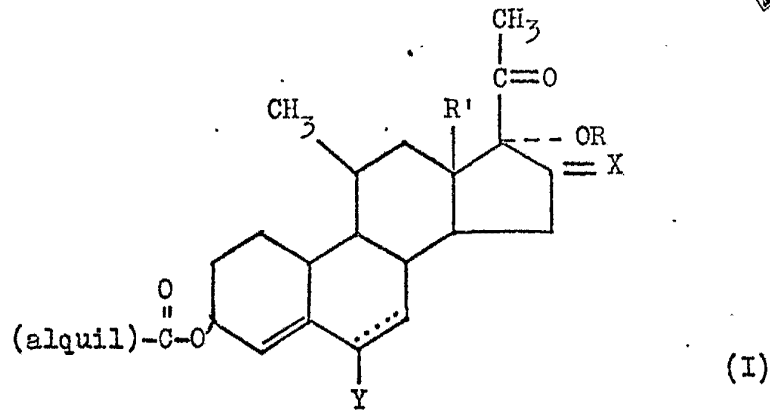
Solicitante: G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana, residen-
te en P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU.
de A.

=====

La presente invención se relaciona con 3 be-
ta-17 alfa-diaciloxi-11 beta-metil-19-norpregn-4-en-
-20-onas, compuestos afines y procedimientos para su
preparación. Estos compuestos se representan por la

5. siguiente fórmula general:

379196



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; R' es un radical alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; X es H₂ ó 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).

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 presentes compuestos, en los que el grupo 13beta-alquilo contiene más de un átomo de carbono, se obtie-

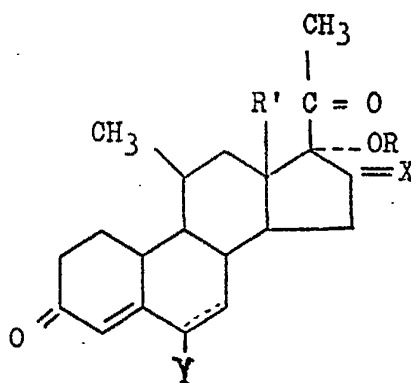
- 3 -
379196

- 3 SEP

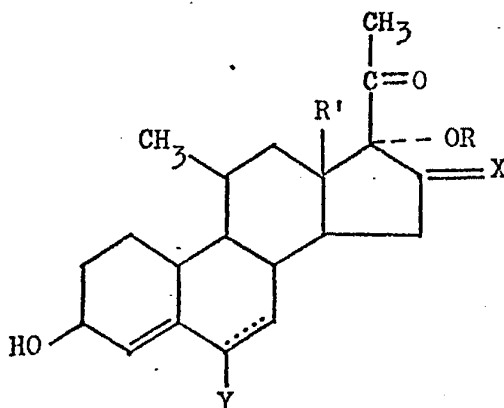


- nen como dl-mezclas. La resolución de estos compuestos dl para proporcionar los enantiomorfos individuales d y l, se efectúa convenientemente por esterificación de un grupo hidroxilo con un anhídrido ácido dibásico, tal como anhídrido succínico o ftálico, para producir el correspondiente éster ácido, que es resuelto por medio de una amina ópticamente activa, tal como brucina, morfina, quinina, quinidina, estricnina, etc.

La reducción de los compuestos 3-ceto de fórmula:



10. típicamente con un agente reductor metálico, tal como hidruro lítico tri-(terciario-butoxi)aluminico o un boro hidruro metálico alcalino junto con una pequeña cantidad de agua, produce los correspondientes compuestos 3-hidroxiolos de la siguiente fórmula estructural:





- en la que R, R', X, Y y la línea discontinua tienen los mismos significados anteriormente descritos. Por ejemplo, la 17alfa-acetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-en-3, 20-diona es puesta en contacto con hidruro lítico tri(terciario-butoxi)-alumínico en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, para dar 17alfa-acetoxi-3-hidroxi-11beta-metil-19-norpregn-4-en-20-ona. La acilación de estos 3-oles con un ácido alcanico anhídrico en presencia de un aceptor de ácidos adecuado, produce los correspondientes 3beta-alcanoatos. La 17alfa-acetoxi-3-hidroxi-11beta-metil-19-norpregn-4-en-20-ona es puesta así en contacto con anhídrido acético y piridina, para dar 3beta,17alfa-diacetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-en-20-ona.

5. Estos últimos compuestos 3-hidroxilos y 3beta-alcanoiloxilos, al igual que los correspondientes compuestos 3-ceto, exhiben propiedades hormonales, por ejemplo como agentes antifertilizantes.

10. Los compuestos de esta invención son útiles como resultado de sus valiosas propiedades farmacológicas. Por ejemplo, son potentes agentes progestacionales. La actividad farmacológica de los nuevos compuestos de fórmula (I) se ilustra específicamente por la actividad progestacional de una especie representativa, la 3beta, 17alfa-diacetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-en-20-ona, cuando se ensaya en el conejo de acuerdo con el ensayo de Clauberg, en dosis subcutáneamente administradas y que varían entre 0,001 y 0,02 mg. Respecto al patrón standard, es decir la progesterona, posee una potencia de 5.000 %

15. En los siguientes ejemplos, que pretenden ilustrar y no limitar la presente invención, las temperaturas se

30.

- 5 379196



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

3beta,17alfa-diacetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-en-20-ona

10. A una solución enfriada de 0,5 parte de 17alfa-acetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona en 4,5 partes de tetrahidrofurano, se añadió 0,9 parte de hidruro lítico tri-(terciario-butoxi)-alumínico. El recipiente de reacción se tapó y se mantuvo la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, con agitación. Luego se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó mediante la adición de 1,9 partes de ácido acético en 10 partes de agua. Tras su extracción con cloroformo, el extracto clorofórmico fué lavado sucesivamente con agua y solución de bicarbonato sódico saturada, secado sobre sulfato sódico y destilado hasta su secamiento, para dar el esteroide 3-hidroxi crudo, concretamente 17alfa-acetoxi-3-hidroxi-11beta-metil-19-norpregn-4-en-20-ona.

20. Se disolvió 0,5 parte del material 3-hidroxi antes mencionado en 3,9 partes de piridina. A esta solución se añadieron 3,2 partes de anhídrido acético y la resultante mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante unas 6 horas. Seguidamente, se vertió la mezcla de reacción en agua helada y el precipitado que se formó fué filtrado y redisolto en cloroformo. La solución clorofórmica fué lavada sucesivamente con agua y solución de bicarbonato sódico y secada luego sobre sulfato sódico y destilada hasta su secamiento. El
- 25.
- 30.

379196



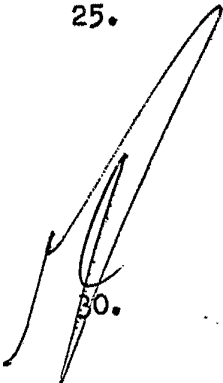
5. producto crudo fué recristalizado a partir de acetona, para dar 3beta,17alfa-diacetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-en-20-ona, que se caracteriza por unos máximos de resonancia magnética nuclear, en deuterocloroformo, de 44 (simple); 58 y 66 (doble); 122 (simple, 6 protones); 126 (simple, 3 protones); 317 (múltiple); y 323 (simple) ciclos por segundo.

10. La reducción de 17alfa-n-butiriloxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona de acuerdo con el procedimiento anterior proporciona la 17alfa-n-butiriloxi-3-hidroxi-11beta-metil-19-norpregn-4-en-20-ona.

15. La sustitución de cantidades equivalentes de 17alfa-n-butiriloxi-3-hidroxi-11beta-metil-19-norpregn-4-en-20-ona y anhídrido n-butírico en el procedimiento de acilación proporciona la 3beta,17alfa-di-n-butiriloxi-11beta-metil-19-norpregn-4-eno-20-ona.

- 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 se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Norteamérica, con fecha 8 de diciembre de 1967, bajo el número 688.988, 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 Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 3BETA,17ALFA-BIA

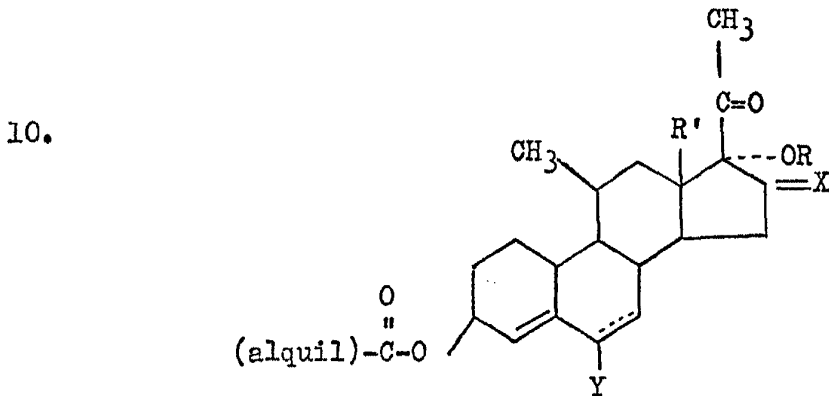
25. 

30.



CETOXI-11BETA-METIL-19-NORPREGN-4-EN-20-ONA; caracterizán dose por lo siguiente:

5. 1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de 3beta,17alfa-biacetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-en-20-ona de fórmula general:



15.

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 cloro o metilo; y la línea de puntos indica un doble enlace opcional 6(7) caracterizado porque se acila el correspondiente compuesto 3-hidroxi.

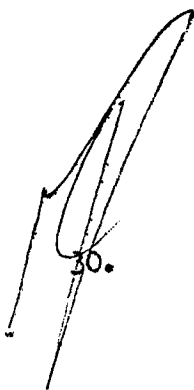
20.

25.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación del 3beta,17alfa-biacetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-en-20-ona se acila el 17alfa-hidroxi-3-hidroxi-11beta-metil-19-norpregn-4-en-20-ona con anhídrido acético en presencia de piridina.

3ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de 3beta,17alfa-biacetoxi-11beta-metil-19-norpregn-4-en-

30.





-20-ona, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

5.

Madrid

- 3 SER. 1970

G.D. SEARLE & CO.

L. GOMEZ ACEBO Y MODEJ
a. p. Firmador: F. Hernández Ruiz