

8-3-73



REGION TECNICA
CLASIFICACION, P.C.
CLAS: <u>C07</u> <u>B01</u>
SUB-CLAS: <u>C</u> <u>K</u>

384155

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY.

RESIDENCIA: WILMINGTON, Delaware 19898, U.S.A.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO ANALOGICO PARA LA  
PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS ES  
TEROIDEOS" .....

Prioridad: Patente ..... n.º ..... del .....

ES

384155



1970

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

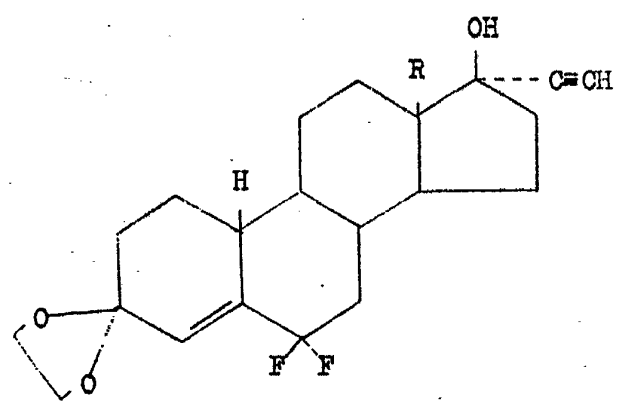
1

De acuerdo con esta invención, ahora se ha descubierto que el etilencetal de 6,6-difluor-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -etinil-4-estren-3-ona y el etilencetal de 6,6-difluor-13 $\beta$ -etil-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -etinil-4-gonen-3-ona, poseen valiosas propiedades biológicas. En particular, estos compuestos presentan actividad progestativa en conejos y actividad anti-uterotrópica en ratones de la misma magnitud que la nor-ethindrona comercial. Los nuevos compuestos de esta invención pueden ser representados por la siguiente fórmula 1:

5

10

15



(1)

20

donde R es metilo o etilo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

25

El nuevo compuesto 13-metilesteroides de esta invención puede ser preparado convenientemente por etinilación y reducción simultánea de 3-etilencetal de 6,6-difluor-4-estren-3,17-diona o por cetalización de 6,6-difluor-nor-ethindrona. Estos dos materiales de partida están descritos en la solicitud de patente española copendiente nº 365.895. La preparación de este nuevo compuesto es ilustrada ahora mediante los Ejemplos 1 y 2. El compuesto 13-etilesteroides de esta invención es obtenido por el procedimiento del Ejem

30



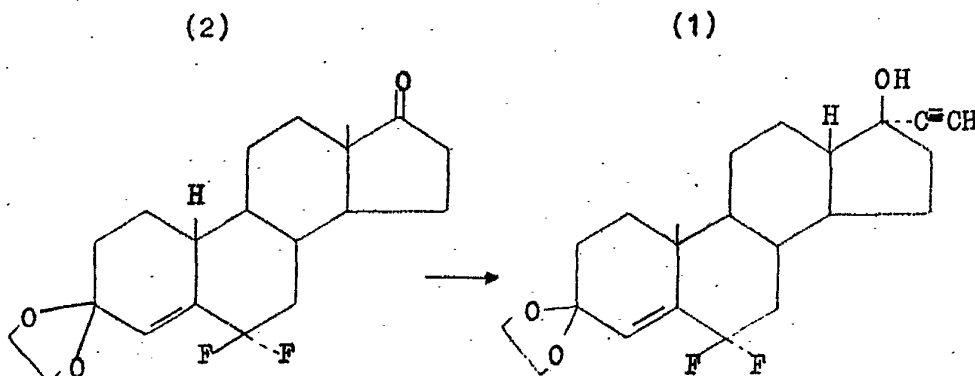
1

plo 3.

EJEMPLO 1

Preparación de etilencetal de 6,6-difluor-13 $\beta$ -etil-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -etinil-4-estren-3-ona a partir de 3-etilencetal de 6,6-difluor-4-estren-3,17-diona

5



10

15

20

25

30

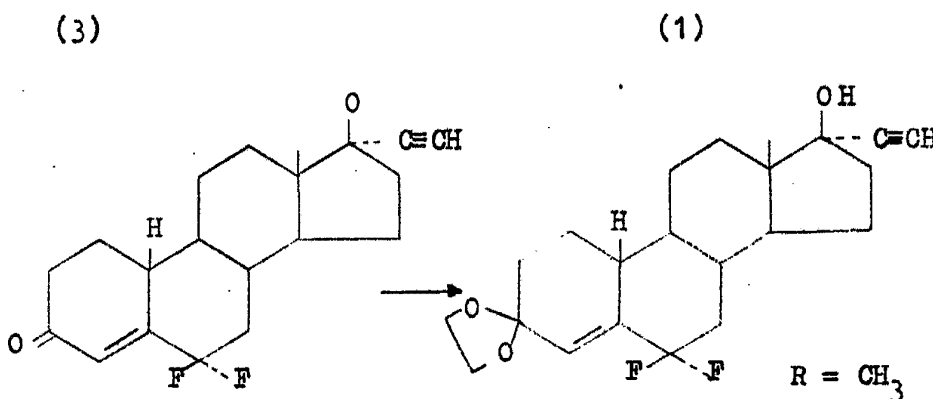
Una mezcla de 33,0 g de 3-etilencetal de 6,6-difluor-4-estren-3,17-diona (2) y 400 ml de dimetilsulfóxido se agita bajo nitrógeno a 25°C y se trata con 250 ml de una suspensión al 20 % (peso/volumen) de acetiluro sódico en xileno. Transcurridos 30 minutos, la mezcla se vierte en agua de hielo, se satura con NaCl y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se lavan con salmuera, se secan y se evaporan quedando el producto crudo (1). El mismo producto se obtiene cuando el cetal (2) se trata con bromuro de etinilmagnesio o acetileno y tero-amilato potásico, pero el método del acetiluro sódico es la forma de preparación más conveniente.



384155

EJEMPLO 2

Preparación de etilencetal de 6,6-difluor-13 $\beta$ -etil-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -etinil-4-estren-3-ona a partir de 17 $\beta$ -hidroxi-6,6-difluor-17 $\alpha$ -etinil-4-estren-3-ona (6,6-difluor-nor-et-hindrona)



Una muestra pura de 0,5 g de 17 $\beta$ -hidroxi-6,6-difluor-17 $\alpha$ -etinil-4-estren-3-ona (3) en una mezcla de 25 ml de benceno, 0,5 g de dihidrato de ácido oxálico y 2,5 ml de etilenglicol bidestilado, se calienta a reflujo durante 6 horas utilizando un separador Dean-Stark, siguiéndose el progreso de la reacción por cromatografía en capa delgada (3:1 en volumen/volumen de acetato de etilo - ciclohexano; R<sub>F</sub> del compuesto 3 = 0,57; R<sub>F</sub> del compuesto 1 = 0,62) y por la desaparición de la banda de 1680 cm<sup>-1</sup> en el espectro IR. La solución bencénica se lava con NaHCO<sub>3</sub> saturado y agua, se seca y se evapora quedando el cetal crudo (1) en forma sólida, que se recristaliza en una mezcla de 5 ml de cloroformo, 5 ml de hexano y una gota de piridina. El cetal puro (1) forma prismas incoloros (0,30 g), p.f. 170-171°C,  $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3450 (OH) y 3310 cm<sup>-1</sup> (C≡CH),  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = 37^{\circ}$  (c = 0,65 CHCl<sub>3</sub>), H<sup>1</sup> RMN  $\delta = 361$  (d-J = 4) (4-H), 240 (d-J = 1) (cetal), 154 (s) (C≡CH) y 53 Hz (s)



EP. 1970

# 384155

1

(18-H).

Análisis para  $C_{22}H_{28}O_3F_2$ :

Calculado : C, 69,71; H, 7,46; P.M. 378

Encontrado: C, 70,09; H, 7,58; P.M. 378

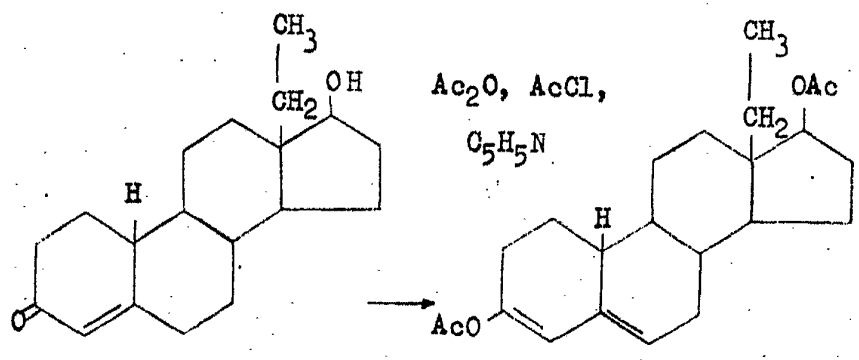
5

EJEMPLO 3

Etilencetal de dl-6,6-difluor-13β-etil-17β-hidroxi-17α-etil-  
nil-4-gonen-3-ona

A. dl-3β-17β-Diacetoxi-13β-etil-4,6-gonadieno

10



15

Se calientan a reflujo durante 2 horas, 13,8 g de dl-18-metil-19-nor-testosterona (preparada por el método de Smith, J. Chem. Soc. 1964, 4472-4495), 120 ml de anhídrido acético, 60 ml de cloruro de acetilo y 6 ml de piridina; se separan los productos volátiles y el residuo se cristaliza en metanol dando 17,8 g de dl-3β,17β-diacetoxi-13β-etil-4,6-gonadieno, p.f. 147-149°.

25

Análisis para  $C_{23}H_{32}O_4$ :

Calculado : C, 74,16; H, 8,66; P.M. 372,49

Encontrado: C, 73,99; H, 8,70; P.M. 372

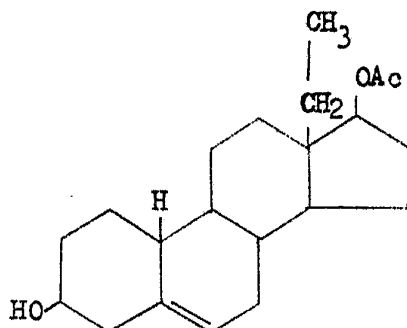
B. dl-3β-Hidroxi-17β-acetoxi-13β-etil-5-goneno

30

384155



1970



10

El producto de la etapa A (10 g) se disuelve en 100 ml de tetrahidrofurano, se enfría a 0° y se trata con 4,17 g de borohidruro sódico frío en 150 ml de etanol y la mezcla se agita durante 16 horas. La mezcla se vierte en 500 ml de agua de hielo y el sólido (8,4 g) se separa por filtración. Por cristalización en metanol acuoso se obtiene el 17β-acetato, p.f. 138-160°.

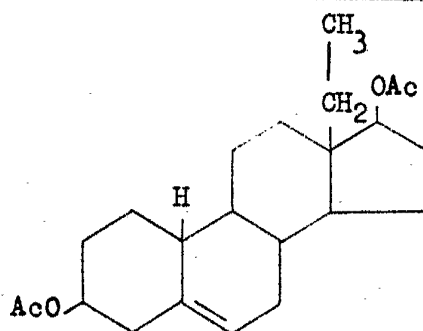
15

Análisis para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>:

Calculado : C, 75,86; H, 9,70; P.M. 332,47

Encontrado: C, 76,05; H, 9,76; P.M. 332

C. dl-3β,17β-Diacetoxi-13β-etil-5-goneno



25

30

El producto de la etapa B se calienta a reflujo con 20 ml de anhídrido acético y 20 ml de piridina durante 2 horas y se vierte sobre 350 g de hielo para dar el diacetato, que se recrystaliza en metanol, p.f. 144,5-145,5°.



SEP. 1970

1

Análisis para  $C_{23}H_{34}O_4$ :

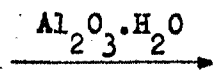
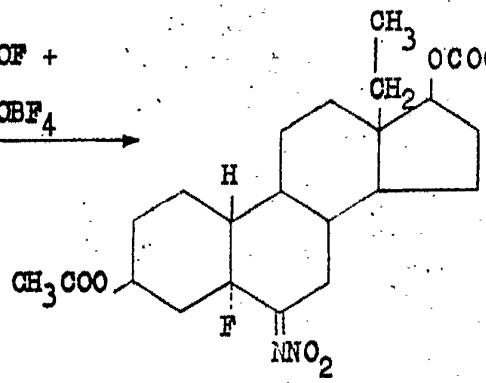
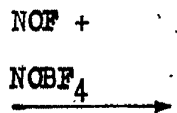
Calculado : C, 73,76; H, 9,15

Encontrado: C, 73,40; H, 9,18.

D. dl-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxi-5 $\alpha$ -flúor-13 $\beta$ -etilgonan-6-ona

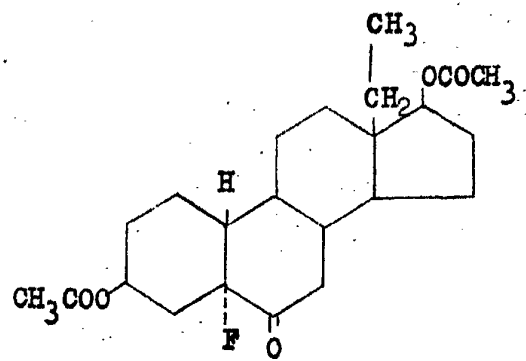
5

Producto de la etapa C



10

15



20

25

30

El producto de la etapa C (7,2 g) en 80 ml de cloruro de metileno se agrega lentamente sobre una solución enfriada a 0° de 4,67 g de tetrafluorborato de nitrosilo en 120 ml de glicina mientras se introduce en lenta corriente un total de 6,37 g de fluoruro de nitrosilo. La mezcla se deja en reposo durante la noche y después se vierte sobre 500 ml de salmuera que se extrae dos veces con 100 ml de cloruro de metileno. La solución orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora dando 10,47 g de

384155



SEP. 1970

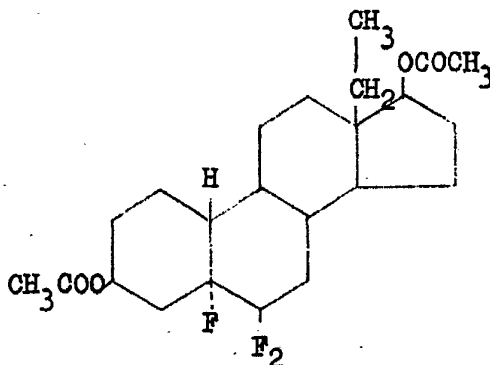
1 dl-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diacetoxi-5 $\alpha$ -flúor-6-nitrimino-13 $\beta$ -etilgonano.  
Este último se disuelve en 30 ml de benceno y se hace pa-  
sar a través de 100 g de alúmina neutra de grado de acti-  
vidad III (conteniendo 6 % de agua), empleando 500 ml de  
5 benceno como eluyente. El esteroide se cromatografía de  
nuevo utilizando hexano, 3:1 en volumen de hexano:benceno  
y benceno para dar 6,94 de la dl-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diacetoxi-5 $\alpha$ -flúor-  
13 $\beta$ -etilgonan-6-ona, que se recristaliza en acetona-hexano,  
p.f.150-154°.

10 Análisis para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>F: C, 67,62; H, 8,14

Encontrado: C, 67,82; H, 8,07

E. dl-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Diacetoxi-5 $\alpha$ ,6,6-triflúor-13 $\beta$ -etilgonano

15



20

25

30

El producto de la etapa D anterior (3,2 g) en  
40 ml de cloruro de metileno y 1 ml de agua se agita con  
80 g de tetrafloruro de azufre a 25° durante 10 horas. A  
la mezcla se añaden 225 ml de cloruro de metileno; después  
la solución en cloruro de metileno se lava con agua, NaHCO<sub>3</sub>  
al 5 % y salmuera y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Se evapora el di-  
solvente y el producto se cromatografía en una columna de  
"Florisil" con hexano y 5 % en volumen de acetona:hexano.  
Las fracciones centrales se combinan y se recristalizan en  
10 ml de acetona y 25 ml de hexano, dando 2,61 del triflúor

POOR  
QUALITY

64373



384155

3-9 SEP. 1970

1 esteroide, p.f. 169,5-171,5.

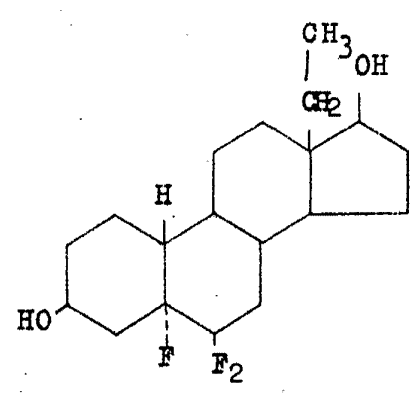
Análisis para  $C_{23}H_{33}F_3O_4$ :

Calculado : C, 64,17; H, 7,73

Encontrado: C, 64,37; H, 8,00

5 F. dl-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihidroxi-5 $\alpha$ ,6,6-trifluor-13 $\beta$ -etilgonano

10



15

Se calienta a reflujo durante 1 hora una solución de 2,45 g del trifluordiacetato anterior de la etapa E en 25 ml de metanol y 3 ml de HCl concentrado. Se añade agua y la mezcla se enfría y se filtra. Por cristalización en acetona acuosa se obtiene el diol con un rendimiento del 98 %, p.f. 95° (desc.).

20

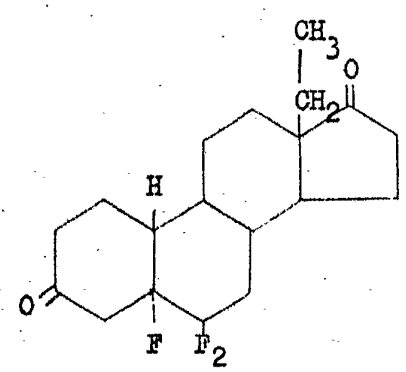
Análisis para  $C_{19}H_{29}F_3O_2$ :

Calculado : C, 65,89; H, 8,49

Encontrado: C, 65,55; H, 8,66

G. dl-5 $\alpha$ ,6,6-Trifluor-13 $\beta$ -etilgona-3,17-diona

25



30

384155



30 SEP. 1970

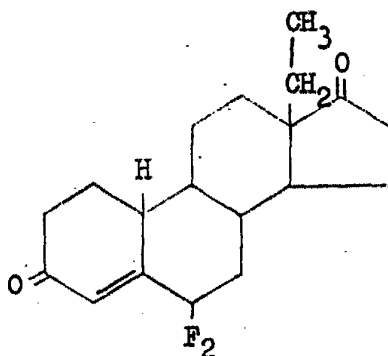
1 El diol de la etapa F anterior (2,52 g) se disuelve en 50 ml de acetona y se agita durante 30 minutos con 6 ml de  $\text{CrO}_3$  8 N. La mezcla se diluye con agua caliente dando un precipitado de la diona con un rendimiento del 90 % aproximadamente. Por recristalización en acetona-hexano se obtienen unos cristales incoloros, p.f. 189-190°

Análisis para  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{O}_2$ :

Calculado : C, 66,65; H, 7,36

Encontrado: C, 67,07; H, 7,61

10 H. dl-6,6-Difluor-13β-etil-4-gona-3,17-diona



15 La diona obtenida en la etapa G anterior (un total de 3,8 g) se disuelve en benceno y se absorbe en una columna de 150 g de alúmina neutra de grado de actividad II. Después de permanecer en reposo durante 30 minutos, se eluye con 1 litro de benceno. Se evapora el benceno y el residuo se cristaliza en 90 ml de acetona-hexano dando 2,87 g de 6,6-difluor-13β-etil-4-gona-3,17-diona, p.f. 171-172°

25 Análisis para  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_2$ :

Calculado : C, 70,78; H, 7,50

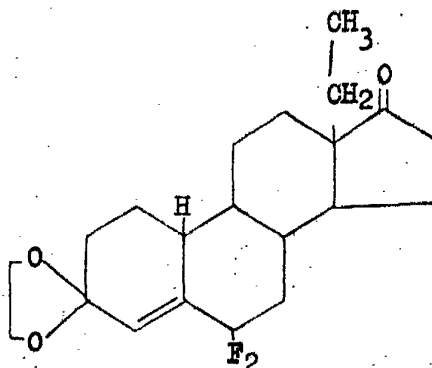
Encontrado: C, 72,50; H, 8,18

30



384155

1 I. 3-Etilencetal de dl-6,6-difluor-13β-etil-4-gonen-3,17-  
diona

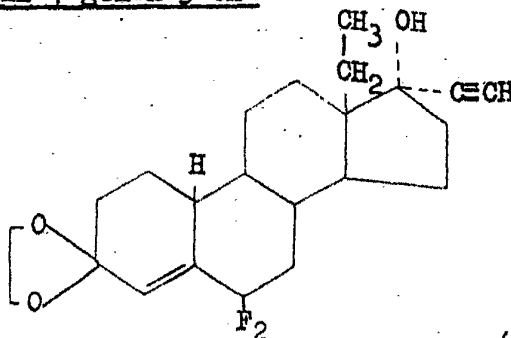


10 La diona anterior (2,5 g) se calienta a reflujo (con separador de agua) con 7,5 ml de etilenglicol, 2,5 g de dihidrato de ácido oxálico y 100 ml de benceno. Después de 6,5 horas, la mezcla se extrae con 50 ml de solución de

15  $\text{NaHCO}_3$  y 50 ml de agua y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El cetal tiene un punto de fusión de  $186-193^\circ$ . La estructura es confirmada por infrarrojo y la reacción es controlada por cromatografía en capa delgada (utilizando ciclohexano/acetato de etilo).

20 Análisis para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{O}_3$ :  
Calculado : C, 68,83; H, 7,70  
Encontrado: C, 68,86; H, 7,93

J. 3-Etilencetal de dl-6,6-difluor-13β-etil-17β-hidroxi-  
17α-etinil-4-gonen-3-ona



30 (1)  $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$

384155



1 El moncetal del producto de la etapa I anterior  
se disuelve en 20 ml de dimetilacetamida y se agita en con-  
diciones anhidras, mientras se añade 1 g de complejo de  
acetiluro de litio y etilendiamina y se introduce acetile-  
5 no durante 2 horas. La mezcla se descompone con agua de  
hielo, se vierte sobre salmuera y se extrae con cuatro por-  
ciones de 30 ml de benceno, se lavan los extractos con agua  
y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se evapora el benceno dando 1,15 g  
de cetal.

10 Ambos esteroides nuevos de esta invención son  
agentes progestativos útiles.

La actividad progestativa subcutánea del etilen-  
cetal de 6,6-difluor-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -etiril-4-estren-3-ona  
es determinada por el método de Clauberg, de la forma si-  
15 guiente: Unas conejas no maduras, con un peso de 800-1000 g,  
son tratadas con estrógeno mediante dosis diarias subcutá-  
neas de 5  $\mu\text{g}$  de benzoato de estradiol durante 6 días conse-  
cutivos. Comenzando en el séptimo día durante 5 días con-  
secutivos, se administra el nuevo producto de esta inven-  
20 ción una vez al día, en tragacanto al 0,5 %, por inyección  
subcutánea. Al duodécimo día se realiza la autopsia de las  
conejas. Se examinan microscópicamente unos cortes del te-  
jido uterino y se determinan el peso del útero, el peso de  
los ovarios y el grado de reacción progestativa en el en-  
25 dometrio y se comparan con la progesterona (dosis total de  
1 mg).

La determinación progestativa oral se realiza  
utilizando el método de Mc Phail, The Assay of Progestin,  
J. Physiol. (Londres) 83: 145-156 (1934). Unas conejas no  
30 maduras reciben 5  $\mu\text{g}$  diarios de benzoato de estradiol du-



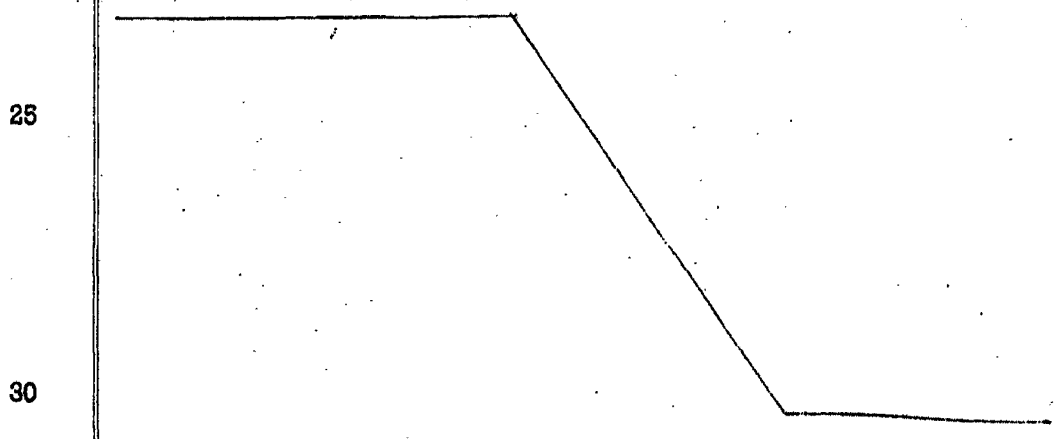
1970

384155

1 rante 6 días consecutivos (tratamiento con estrógeno), se-  
 guido de la administración del producto de ensayo una vez  
 al día en un vehículo acuoso durante 5 días consecutivos  
 (días 7-11). Las conejas son sacrificadas el duodécimo día.  
 5 Se encuentra que el etilencetal de 6,6-diflúor-17β-hidroxi-  
 17α-etinilestr-4-en-3-ona tiene aproximadamente la misma ac-  
 tividad progestativa oral que la nor-ethindrona.

La respuesta anti-uterotrópica del producto de  
 ensayo es determinada por el método de Dorfman et al.,  
 10 Antiestrogen Assay of Neutral Steroids Administered by Ga-  
 vage, Endocrinology 68: 43-49 (1961). Unos ratones hembra  
 intactos destetados, de la variedad Swiss-Webster, reciben  
 el producto de ensayo diariamente, por administración oral  
 forzada, durante 3 días, en un vehículo acuoso. Los ratones  
 15 reciben simultáneamente una dosis total de 0,4 g de estrona  
 en aceite de sésamo, por inyección. Los ratones son sacri-  
 ficados al día siguiente del último tratamiento. La acti-  
 vidad anti-uterotrópica del etilencetal de 6,6-diflúor-17β-  
 hidroxi-17α-etinilestr-4-en-3-ona es igual o mayor que la  
 20 de la nor-ethindrona.

En resumen, la Patente de Invención que se so-  
 licita deberá recaer sobre las siguientes:



384155



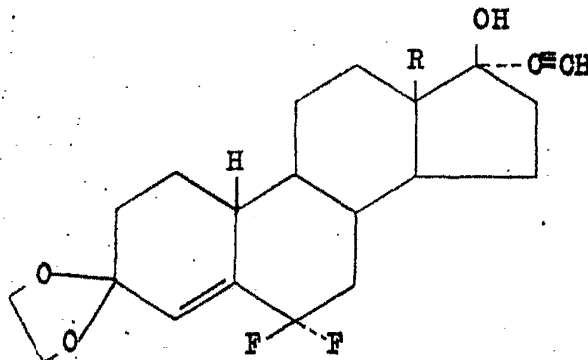
10 SEP. 1970

1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento analógico para la preparación de nuevos compuestos esteroideos de fórmula general:

5



10

donde R es metilo o etilo, caracterizado por :

A. Etilar y reducir simultáneamente un 3-etilenacetal de 6,6-difluor-3,17-diona esteroide adecuado o

15

B. Cetalizar un 6,6-difluor-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -etnil-3-oxo-esteroide adecuado.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO ANALOGICO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS ESTEROIDEOS".

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de catorce páginas mecanografiadas.

Madrid, 30 de septiembre 1970

BERNARDO UNGRIA

p.p.

25

30