

384487

384.487.



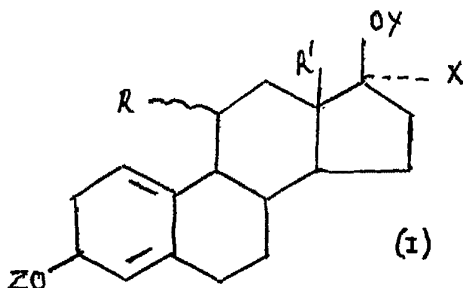
SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>C</u>	<u>K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA
DE UNA
PATENTE DE INVENCION

Por VEINTE AÑOS, a favor de G.D. Searle & Co con domicilio en Chicago Illinois, calle de P.O. BOX 5110, por:

"PROCEDIMIENTO DE 11, B 13B-DI ALKILCON-4-ENO-3,17 B-DICLE, SUSTITUIDOS CON HIDROCARBUROS INSATURADOS EN POSICION 17, y SUS ESTERES"

5. El presente invento trata de unos compuestos nuevos, caracterizados por un grupo sustituyente 11-alkilo, y el proceso para su preparacion, se representan por la siguiente fórmula general:



384487



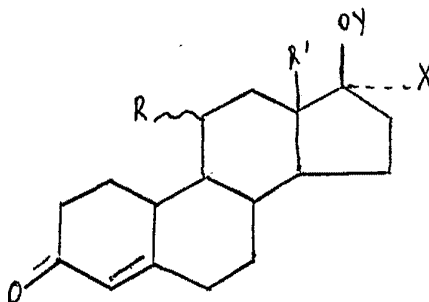
10. caracterizado porque R y R' son radicales alquílicos, X representa un radical hidrocarburo alifático insaturado, Y y Z significan un átomo de hidrógeno o un radical ácido orgánico, la línea ondulada indica la configuración alternativa estereoquímica α ó β ; y cada uno de los radicales alquílicos, hidrocarburos alifáticos insaturados y ácidos orgánicos contiene menos de 8 átomos de carbono.

15. Los radicales alquílicos simbolizados por R y R' están, como ejemplo, representadas por radicales metilo, etilo, propilo, butilo, entilo, hexilo, heptilo y sus isómeros de cadena lateral.

20. Los radicales hidrocarburos alcanoilícos (ácidos orgánicos) significados por los símbolos Y y Z son el formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo heptancilo y sus isómeros de cadena lateral.

25. Los radicales hidrocarburos alifáticos insaturados representados por X están tipificados, por el etinilo, voinilo, propinilo, alilo, butinilo, propargilo, metalilo, etc.

30. Los compuestos de fórmula (1) pueden ser preparados convenientemente poniendo en contacto un comoyesti de fórmula general:





(X, Y R y R' se definen aquí y en todo el texto como se expresa con anterioridad).

35. Con un agente reductor capaz de convertir una función carbonil en una función carbonil sin que se afecten los enlaces insaturados. Los agentes reductores apropiados incluyen los hidruros metálicos, tales como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, hidruro de litio y tri-(terciariobitoxi) aluminio y el hidruro de diisobutil aluminio. Esta reacción se efectúa típicamente a temperatura ambiente, de preferencia en presencia de un disolvente orgánico inerte apropiado tal como el tetrahidrofurano.

40. Cuando el Y de la fórmula (II) es hidrógeno, el producto de la reacción de reducción descrita anteriormente es el 3, 17-diol de fórmula (1). La esterificación de esa substancia por reacción con un anhídrido de ácido alcanoico o haluro a temperatura ambiente, de preferencia en presencia de un aceptor ácido adecuado, p.o. piridina, produce el correspondiente 3-monoalkancato de fórmula (I), caracterizado porque Z es un radical alcanoilo e Y es un átomo de hidrógeno. Por la esterificación de este 3,17-diol a temperatura elevada, se producen los 3,17-bisalkanoatos de fórmula (I) caracterizados porque tanto Y como Z representan un radical alcanoico.

45. Por otra parte, cuando y en la fórmula (II) representa un radical alcanoilo, la reducción de acuerdo con el método descrito anteriormente proporciona los

384487



60. 17-monoalkanoatos de fórmula (I), Su esterificación a temperatura ambiente, produce los 3,17-bisalkanoatos, es decir, los compuestos de fórmula (I) caracterizados porque Y y Z representan radicales alcanoilos.

65. Los compuestos de fórmula (L) caracterizado porque X representa un radical eténico, pueden ser preparados, alternativamente, poniendo en contacto el correspondiente compuestos de fórmula (I), caracterizado porque X representa un radical eténico, con hidrógeno en presencia de un catalizador hidrogenador tal como el paladio sobre carbono hasta que se haya consumido un equivalente molecular de hidrógeno.

70. Los compuestos inmediatos caracterizados porque el grupo 13β - alkilo contienen más de un átomo de carbono se obtienen como mezcla d-l. La separación de estos compuestos d-l para proporcionar los enantiomorfos d y l individuales se efectúa convenientemente por esterificación del grupo hidroxilo con un anhídrido dibásico tal como anhídrido succínico o ftálico para producir el correspondiente esterácido que se separa por medio de una amina ópticamente activa, tal como la brucina, morfina, quinina, quinidina, estrichina, etc.

75. Los compuestos del presente invento son útiles a consecuencia de sus valiosas propiedades farmacológicas. En particular, son agentes hormonales, como se evidencia por su potente actividad progestacional y deciduogénica.

80. Los compuestos del presente invento son útiles a consecuencia de sus valiosas propiedades farmacológicas. En particular, son agentes hormonales, como se evidencia por su potente actividad progestacional y deciduogénica.

85. Los compuestos del presente invento son útiles a consecuencia de sus valiosas propiedades farmacológicas. En particular, son agentes hormonales, como se evidencia por su potente actividad progestacional y deciduogénica.

384487



En los ejemplos siguientes, los cuales se han de entender para ilustrar y no para limitar el presente invento, las temperaturas se dan en grados centígrados (c) y las cantidades de sustancias se expresan en partes por peso a menos que se especifiquen otra cosa. La relación entre partes por peso y partes por volumen es la misma que la existente entre gramos y mililitros.

- 90.
95. A una resolución de una parte de 17α -etinil- 17β -hidroxi- 11β -metil-éster-4-eno-3-ona en 27 partes de tetrahidrofurano se añaden 4 partes de hidruro de litio tri-(terciario-butoxi) aluminio, y la mezcla resultante de reacción se agita a temperatura ambiente durante unas dos horas. Se vierte la mezcla entonces agitando sobre una mezcla acuosa que contenga 40 partes de agua, 20 partes de hielo y 10,5 partes de ácido acético. La extracción con cloroformo proporciona una solución orgánica, que se lava sucesivamente con cloruro sódico acuoso y bicarbonato sódico acuoso luego se seca sobre sulfato manésico anhidro y se destila hasta la sequedad bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purifica por recristalización de éter-hexano para producir 17α -etinil- 11β -metil-éster-4-eno-3 β - 17β -diol, que se funde a unos 175-180 C°. Este compuesto muestra máximos de absorción infrarroja, en un disco de bromuro potásico a unas 2,82, 2,90, 3,06, 7,21, 9,34, 9,67, y 9,98 micras y vértices de resonancia magnética nuclear a unos
- 100.
- 105.
- 110.
115. 58,67, 154,250,325 ciclos por segundo.



- La substitucion de una cantidad molecular equi-
valente de cada uno de los reactivos enumerando mas
adelante en lugar del material esteroidal de co-
mienzo empleado en la anterior reaccion de reduccion
produce, de acuerdo con el procedimiento detallado
los siguientes compuestos.
120. EL uso de d-1-17 α etinil- 13 β -etil-17 β -hidro-
xi-11 β -metilgon-4-eno-3-ona produce d-1-17-etinil
13 etil-11 β metilgon-4-eno-3- β 17 β -diol, que se
125. caracteriza por máximos infrarrojos, en bromuro pota-
sico, de unas 2,82, 292 y 3,06 micras.
- La reduccion del 11 β -etil-17 α -etinil-17 β hidro-
estr-4-eno-3- por el procedimiento descrito anterior-
mente resulta en 11 β etil-17 α -etinilestr-4-eno-3- β
17 β -diol, que se caracteriza por máximos infrarrojos
130. en bromuro potásico, a unas 2,83, 2,93, y 3,05 micras
- De manera similar, empleando 17 β hidroxil-11 β me-
til-17 α -vinilester-4-eno- β . 17 β -diol, que se carac-
teriza por máximas infrarrojas en solucion de cloroformo
135. a unas 2,9 y 6,0 micras.
- El uso de 17 β -hidroxil-11 β -metil-17 α -propini-
lester-4-ono 3-ona produce 11 β -metil-17 α -propini-
lestr -4- eno, -3 β , 17 β -diol, caracterizado por
máximas infrarrojas en solucion de cloroformo, a unas
140. 2,73, 6,00, y 6,18 micras.
- De manera similar, la reduccion de la 17 β -hidroxil
11 β -metil-17 α -propenilestar-4-eno-3-ona según el
proceso descrito anteriormente, produce 11 β -metil-17 α



145. propelnilestr-4-eno-3 β , 17 β -diol, que se caracteriza por máximas infrarrojas, en solución de cloroformo, de unas 2,72 y 6,0 micras.

De una manera similar, el uso de 17 β -hidroxi-11 β metil-17 α vinilestr-4-eno-3-ona en el procedimiento descrito anteriormente produce 11 α -metil-17 α -vinilestr-4-eno-3 β , 17 β -diol, que se caracteriza por máximos infrarrojos, en solución de cloroformo, a unas 2,9 y 6,0 micras.

150.

La reducción de la 17 α etinil-17 β -hidroxi-11 α metilestr-4-eno-3-ona de acuerdo con el proceso anterior resulta en 17 α -etinil-11 α -metilester-1-eno-3 β 17 β diol, que se caracteriza por máximos infrarrojos, en solución de cloroformo a unas 2,82, 2,92 y 3,05 micras.

155.

El uso de 17 β -acetoxi-11 α -metilestr-4-eno-3-ona produce, tras la reducción según se detalla anteriormente, 17 α -etinil-11 α -metilestr-4-eno-3 β , 17 β -diol 17 acetato, que se caracteriza por máximos infrarrojos, en solución de cloroformo, a unas 2,72, 3,05 y 5,73 micras.

160.

Se calienta al baño de vapor durante 18 horas una mezcla que contiene una parte de 17 β -etinil-11 β metilestr-4-eno-3 β 17 β -diol, 5 partes de anhídrido acético y 10 partes de piridina, luego se enfría y se concentra hasta la sequedad a presión reducida. El residuo sólido resultante se extrae con éter, u la solución eterea se lava varias veces con cloruro sólido acuoso saturado, luego se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra hasta la sequedad a presión reducido. La purificación por recristalización de metanol produce 17 β -etinil-11 β -metilestr-4-eno-3 β , 17 β diol, 3,17-diacetato puro, que qu de a unos 148^o

165.

170

384487



175. La sustitucion de una cantidad molecular equivalente de cada uno de los reactivos enumerados mas adelante en lugar de los usados en el ejemplo anterior produce, según el procedimiento de esterificación descrito anteriormente los siguientes compuestos.

180. El uso de anhídridos propiónico y 17α -etinil- 11β motilestr-4-eno-3- β , 17β -diol produce, tras esterificación, 17α , -etinil, 11β -metilestr-4-eno-3 β 17β -diol 3,17-dipropiomato, que se caracteriza por máximos de absorción infrarroja en solución de cloroformo a una 3,03 y 5,80 (ancha) micras.

185. El uso de d-1- 17α -etinil- 13β etil- 11β metilgon-4-eno-3 β - 17β -diol y anhídrido acético produce d-1- 17α etinil 13β -etil- 11β -metilgon-4-eno-3 β , 17β diol 3,17 discetado, que se caracteriza por máximos de absorcion infrarroja, en solución de cloroformo, a unas 3,06, 5,73, y 5,78 micras.

190. La esterificacion de 11β etil- 17α etimilestr-4-eno-3 β 17β -diol por el proceso anterior resulta en 11β -etil- 17α -etinilestr-4-eno-3 β , 17β -diol 3,17-diacetado, que se caracteriza por máximas de absorcion infrarroja, en solución de cloroformo, a unas e,05, 5,73 y 5,78 micras.

195. La reacción de 11β -metil- 17α -vinilestr-4-eno-3 β 17β -diol con anhidro acético de acuerdo con el proceso anterior resulta en 11β -metil- 17α -vinilester -4-eno-3 β 17β ediol 3,17 -diacetato, que se caracteriza por maximas absorcion infrarroja, en solución de cloroformo a unas 5,78 y 6,0 micras.

200. De manera similar, el uso de 11β -metil- 17α -propinilestr-4-eno-3 β 17β -diol en el procedimiento anterior resulta en 11β -metil- 17β -propinilestr-4-eno-

205.

384487



-3 β , 17 β -diol 3,17-diacetato, que se caracteriza por máximas de absorcion infrarroja en solucion de cloroformo a unas 5,78 (ancha)micras.

210. De una manera similar, la esterificacion de 11 β metil-17 α -propenilestr-4-eno-3 β 17 β -diol en el proceso anterior resulta en la produccion de 11 β -metil 17 propenilestr-4-eno-3 β , 17 β -diol 3,17-diacetato el cual se caracteriza por maximas de absorcion infra-

215. rroja en solucccion de cloroformo a unas 5,73 y 5,78 micras.

El uso de 17 α -etinil -11 α -metilestr-4-eno-3 β , 17 β -diol 3,17-diacetato, que se caracteriza por máximos de absorcion infrarroja en solucion de cloroformo a

220. unas 5,78 y 6,0 micras.

Una mezcla que contenga una parte de 17 α -etinil-11 β -metilestr-4-eno-3 β , 17 β odiol, 17-acetato, 5 partes de anhídrido acético y 10 partes de piridina se mantiene a temperatura ambiente durante unas 4-horas y se con-

225. centra después hasta la sequedad bajo presión reducida El residuo sólido resultante se extrae con éter, y la solucccion etéricase lava varias veces con cloruro sódico acuoso saturado, luego se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta la sequedad a presion reducida La pu-

230. rificacion por recristalizacion de una solucion de metanol proporciona 17 α -etinil-11 α -metilestr-4-eno-3 β 17 β -diol 3,17 diacetato, puro que funda a unos 148 $^{\circ}$.

Se agita una solucion de 4 partes de 17 α -etinil-11 β -metilestr-4-eno-3 β 17 β ediol en 200 partes de pi-



- 235. ridina con 0,4 partes de catalizador de 5% de paladio s sobre carbono a presion atmosférica y temperatura ambiente hasta que se haya absorbido un equivalente molecular de hidrógeno. El catalizador se elimina por filtracion y se evapora el filtrado hasta la sequedad a presion reducida para producir 11 β -metil -17 α -vinilestr-4-eno-3 β 17 β -diol, que se caracteriza por máx más de absorcion infrarroja en solucion de cloroformo a unas 2,9 y 6,0 micras.

REIVINDICACIONES

- 245. PRIMERA .-PROCEDIMIENTO DE 11, β 13B-DI ALKILOON-4-ENO-3,17B-DICLE, SUSTITUIDOS CON HIDROCARBUROS INSATURADOS EN POSICION 17, Y SUS ESTERES"

El proceso para la preparacion de un compuesto de la formula general (I) en donde R y R' son los radicales alquilos, X significa un atomo de hidrógeno o un radical alcanoilico, Z significa un radical alcanoilico, la linea ondulada indica la configuracion estereoquimica alternativa alfa o beta, y cada uno de los radicales alcanoilicos, hidrocarburos alifáticos insaturados, y alquilos contienen menos de 8 atomos de carbono, y se caracteriza por la esterificacion de un compuestode la formula general en donde R, R' e Y son como se definen anteriormente.

- 250. SEGUNDA.-PROCEDIMIENTO DE 11, 13B-DILALKILOON-4-ENO-3,17 -DICLE,SUSTITUIDOS CON HIDROCARBUROS INSATURADOS EN POSICION 17, Y SUS ESTERES, El proceso segun la reivindicacion 1 para la preparacion de un compuesto de la fórmula general (I) que antecede, el cual se caracteriza por la esterificacion, a temperatura ambiente o proxima a la misma, del correspondiente compuesto 3-hidroxi de la fórmula (II)
- 265.

Re

384487



270. TERCERA.- PROCEDIMIENTO DE 11,B 13B-DI ALKILOON-4- ENO-
3,17 B-DICLE,SUSTITUIDOS CON HIDROCARBUROS
INSATURADOS EN POSICION 17 Y SUS ESTERES", el proceso
segun la reivindicacion 1 para el preparado de un com-
puesto de la formula general (I) que antecede, en la
cual Y es un radical alcanoflico que contiene menos de
8 átomos de carbono, que se caracteriza por la esterifi-
cacion a elevada temperatura, del correspondiente com-
puesto 3,17-dihidroxi de la fórmula (II).
275. CUARTA.-PROCEDIMIENTO DE 11,B 13B-DI ALKILOON-4- ENO-
3,17 B-DICLE, SUSTITUIDOS CON HIDROCARBUROS INSA-
TURADOS EN POSICION 17 Y SUS ESTERES", el proceso segun
la reivindicacion 1 para la preparacion de 17 α -etinil-
11 β -metilestr-4-eno-3 β ,17 β diol 3,17 -diacetato que se
280. caracteriza por la esterificacion de 17 α -etinil-11 β me-
tilestr-4-eno-3 β 17 β -diol 17-acetato a temperatura
ambiente o próxima a ésta.
285. QUINTA.-PROCEDIMIENTO DE 11,B 13B-DI ALKILOON-4- ENO-
3,17 B-DICLE, SUSTITUIDOS CON HIDROCARBUROS INSA-
TURADOS EN POSICION 17 Y SUS ESTERES, el proceso de acuer-
do con la reivindicacion 1 para la preparacion de 17 α -eti-
nil-11 β metilestr-4-eno-3 β 17 β -diol 3,17-diacetato que
se caracteriza por la esterificacion de 17 α -etinil-11 β
metilestr-4-eno-3 β 17 β diol a una temperatura elevada.
290. SEXTA.-PROCEDIMIENTO DE 11,B 13 B-DI ALKILOON-4- ENO 3,17
B-DICLE, SUSTITUIDOS CON HIDROCARBUROS INSATURADOS EN PO-
SICION 17 Y SUS ESTERES. el proceso de acuerdo con las re-
ivindicaciones 4,6,5 en el cual la esterificacion se rea-
liza con anhídrido acetico, en presencia de piridina.

de

384487



295. SEPTIMA .-PROCEDIMIENTO DE 11, 13B-DIALKILOON -4-ENC-8,
17 -DICLE, SUSTITUIDOS CON HIDROCARBUROS IN-
SATURADOS EN POSICION 17, Y SUS ENSERES.

Todo ello tal y como se describe en la presente memoria
que consta de 12 hojas mecanografiadas y foliadas por u-
na sola de sus caras.

300.

Madrid, a 29 SET. 1973

P.A.
ALEJANDRO RUIZ COLLAR

302.

pe

[Handwritten signature]