



P.- 47.027

LP/RB/598
Nº 1.385 E

388783

388783

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

| |
|-----------------------------|
| SECCION TECNICA |
| CLASIFICACION I. P. C. |
| CLASE <u>C07</u> <u>A61</u> |
| SUBCLASE <u>e</u> <u>K</u> |

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, es
tablecida en 35 bd. des Invalides, París, Francia
por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 3,20-DIOXO-13BETA-
-ETIL-17ALFA-METIL-18,19-DINOR-PREGNA-4,9-DIENO"

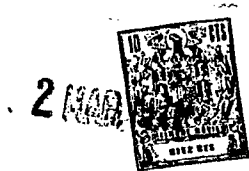
(Clase Internacional C07c)

=====

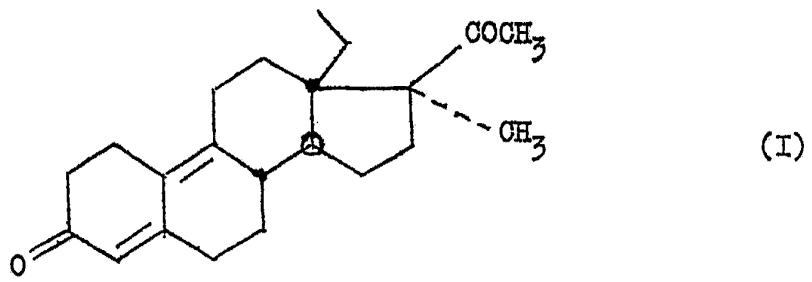
El presente invento tiene como objeto un
procedimiento de preparación de un nuevo derivado esteroi
de diénico.

De modo más preciso, el invento tiene como
5 objeto un procedimiento de preparación de 3,20-dioxo-
13beta-etil-17alfa-metil-18,19-dinor-pregna-4,9-dieno de
fórmula I

388783



5



10

Este producto está dotado de interesantes propiedades farmacológicas. Posee especialmente una actividad antiandrogénica que lo hace apto para ser utilizado en terapéutica.

15

Ya se conocían compuestos que poseen una estructura gonadiénica 17alfa-metilada. Se había comprobado que tal estructura confería a la norprogesterona un considerable aumento de actividad progestomimética y progestativa. Así es como el 3,20-dioxo-17alfa-metil-19-norpregna-4,9-dieno posee una actividad 50 veces superior a la de la progesterona y 8 veces superior a la de la norprogesterona. Este compuesto posee igualmente una actividad inhibidora hipofisaria con predominancia de anti-L.H.

20

El compuesto I posee una actividad todavía más elevada.

25

Se ha comprobado que el homólogo superior de esta familia, que posee en posición 13 un radical etilo en lugar de un radical metilo, ha retenido todas las ventajosas propiedades biológicas de tal molécula, y que este ha adquirido, además, una actividad anti-androgénica netamente más pronunciada.

30
15.2.71.

El procedimiento de preparación del 3,20-

388783

' 2



dioxo-13beta-etil-17alfa-metil-18,19-dinor-pregna-4,9-dieno, objeto del invento, ilustrado por el esquema número 1 anejo, está caracterizado esencialmente por que se somete al 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20alfa-hidroxi-
5 18,19-dinor-pregna-4,9-dieno, II_A, o al 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20beta-hidroxi-18,19-dinor-pregna-4,9-dieno, II_B, o a una mezcla de estos compuestos, a la acción de un agente oxidante.

El agente oxidante utilizado es preferentemente anhídrido crómico. La oxidación se efectúa en presencia de ácido sulfúrico, en medio acetónico.
10

El 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20alfa-hidroxi-18,19-dinor-pregna-4,9-dieno, II_A, así como su isómero 20 beta-hidroxilado, II_B, o bien una mezcla de estos compuestos, pueden obtenerse según la solicitud de
15 patente francesa, presentada el 3 de marzo de 1970 bajo el número 70-07550, y titulado "derivados esteroides 20-hidroxilados y procedimiento de preparación", haciendo reaccionar un reactivo oxidante, tal como bromo o perbromuro de piridinio con 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20alfa-hidroxi-18,19-dinor-pregna-5(10)eno, III_A, o con su
20 isómero 20beta-hidroxilado, III_B, o bien con una mezcla de estos compuestos.

Según esta misma solicitud de patente, los compuestos III_A y III_B, o una mezcla de estos compuestos, se pueden obtener haciendo actuar litio en amoníaco líquido sobre el 3-metoxi-13beta-etil-17alfa-acetil-17beta-acetoxi-gona-1,3,5(10)-trieno, IV, haciendo actuar sobre el compuesto resultante un reactivo de metilación para obtener 3-metoxi-13beta-etil-17alfa-metil-17beta-acetil-go-
25
30



na-1,3,5(10)-trieno, V, que se somete a la reacción de Birch por acción de litio en amoníaco líquido en presencia de etanol, para obtener 3-metoxi-13beta-etil-17alfa-metil-20 { Ksi-hidroxi-18,19-dinor-pregna-2,5(10)-dieno, VI, que se somete en medio acuoso a la acción de un ácido débil para obtener 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20 { Ksi-hidroxi-18,19-dinor-pregna-5(10)-eno, III.

El compuesto obtenido es una mezcla de isómeros 20 alfa- y 20beta-hidroxilados. El tratamiento de esta mezcla con perbromuro de piridinio conduce a la obtención de una mezcla de compuestos II_A y II_B 20alfa- y 20beta-hidroxilados. Igualmente, se puede separar los isómeros III_A y III_B especialmente por cromatografía, y deshidrogenar separadamente estos compuestos para obtener los isómeros II_A y II_B cuya oxidación conduce igualmente al compuesto I.

El 3-metoxi-13beta-etil-17alfa-acetil-17beta-acetoxi-gona-1,3,5(10)-trieno, IV, está descrito en la solicitud de patente holandesa 66/07588.

El esquema número 2 anejo resume la preparación de 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20-hidroxi-18,19-dinor-pregna-4,9-dieno, II_A y de su isómero 20beta-hidroxilado, II_B, o de la mezcla de estos compuestos II_A y II_B, partiendo del 3-metoxi-13beta-etil-17alfa-acetil-17beta-acetoxi-gona-1,3,5(10)-trieno, IV.

Esta preparación está dada a título indicativo en la parte experimental.

El ejemplo siguiente ilustra el invento sin conferirle ningún carácter limitativo.

Preparación: 3-oxo-13beta-etil-17alfa-me-

30

9.3.71.

388783



2 MAR 1951

til-20alfa-hidroxi-18,19-dinor-pregna-4,9-dieno, II_A,
y 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20beta-hidroxi-18,19-
dinor-pregna-4,9-dieno, II_B.

5 Etapa A: 3-metoxi-13beta-etil-17alfa-me-
til-17beta-acetil-gona-1,3,5(10)-trieno, V.

En 100 cm³ de amoníaco líquido se intro-
ducen a -70°C, bajo atmósfera inerte, 0,348 g de litio,
se agita durante 10 minutos, se introducen 100 cm³ de
tetrahidrofurano y luego 6,7 g de 3-metoxi-13beta-etil-
10 17alfa-acetil-17beta-acetoxi-gona-1,3,5(10)-trieno, IV,
compuesto descrito en la solicitud de patente holandesa
66/07588, se agita durante 4 horas a -70°C, se introdu-
cen 26,8 cm³ de yoduro de metilo, se agita durante 2 ho-
ras a -70°C, se elimina el amoníaco por destilación, se
15 introduce una mezcla de agua y de éter etílico, se agita,
se separa por decantación la fase orgánica, se extrae la
fase acuosa con éter etílico, se reúnen las fases etéreas,
se lavan con agua, se secan, se concentran hasta seque-
dad por destilación bajo presión reducida, se cristaliza
20 el residuo en metanol y se obtienen 4,8 g de 3-metoxi-
13beta-etil-17alfa-metil-17beta-acetil-gona-1,3,5(10)-
trieno, p. de f. = 127°C, $[\alpha]_D^{20} = +42,5^\circ$ (c = 0,5%,
en cloroformo).

25 Etapa B: 3-metoxi-13beta-etil-17alfa-metil-
-20 gsi-hidroxi-18,19-dinor-pregna-2,5(10)-dieno, VI.

En 53 cm³ de amoníaco líquido se introduce
a -40°C, bajo atmósfera inerte, una solución de 3,15 g
de 3-metoxi-13beta-etil-17alfa-metil-17beta-acetil-gona-
1,3,5(10)-trieno en 38 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden
30 1,6 cm³ de etanol y luego 0,34 g de litio, se agita duran
15.2.71.

388783

2 MAR 1951



te 15 minutos a -40°C , se añaden $1,6\text{ cm}^3$ de etanol y luego $0,34\text{ g}$ de litio, se agita durante 15 minutos a -35°C , se introducen $4,7\text{ cm}^3$ de etanol, se añaden $0,34\text{ g}$ de litio, se agita durante 30 minutos a -35°C , se añaden $4,7\text{ cm}^3$ de etanol, se elimina el amoníaco por destilación, se añade una mezcla de agua y de hielo, se extrae la fase acuosa con éter etílico, se reúnen las fases etéreas, se lavan con agua, se secan y se obtienen $3,15\text{ g}$ de un producto constituido principalmente por una mezcla de 3-metoxi-13beta-etil-17alfa-metil-20alfa-hidroxi-18,19-dinorpregna-2,5(10)-dieno y de 3-metoxi-13beta-etil-17alfa-metil-20beta-hidroxi-18,19-dinorpregna-2,5(10)-dieno.

Etapa C: 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20alfa-hidroxi-18,19-dinorpregna-5(10)-eno, III_A, y 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20beta-hidroxi-18,19-dinorpregna-5(10)-eno, III_B.

En $24,8\text{ cm}^3$ de metanol se introducen, bajo atmósfera inerte, $3,15\text{ g}$ del producto obtenido en la etapa B y luego $3,1\text{ cm}^3$ de agua y $3,15\text{ g}$ de ácido cítrico, se agita durante 4 horas a 20°C , se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de agua y de hielo, se aísla por filtración con succión el precipitado formado, se lava, se seca y se obtienen $2,95\text{ g}$ de un producto que contiene principalmente 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20alfa-hidroxi-18,19-dinorpregna-5(10)-eno y 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20beta-hidroxi-18,19-dinorpregna-5(10)-eno.

Este producto es sometido a cromatografía sobre gel de sílice y se obtiene 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20alfa-hidroxi-18,19-dinorpregna-5(10)-eno y 3-oxo-

30
15.2.71.

388783

2 MAR 1958



13beta-etil-17alfa-metil-20beta-hidroxi-18,19-dinor-pregna-5(10)-eno.

5 Etapa D: 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20
alfa-hidroxi-18,19-dinor-pregna-4,9-dieno, II_A, y 3-oxo-
13beta-etil-17alfa-metil-20beta-hidroxi-18,19-dinor-preg-
na-4,9-dieno, II_B.

10 Se disuelven, bajo atmósfera inerte, 2,9 g de 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20-gsi-hidroxi-18,19-dinor-pregna-5(10)-eno bruto obtenido en la etapa C en 35 cm³ de piridina, se introducen en el espacio de 40 minutos, a -15°C, 2,9 g de perbromuro de piridinio, se agita durante 45 minutos a -15°C y luego durante 16 horas a 20°C, se vierte la mezcla de reacción en una mezcla de 15 agua, de hielo y de solución acuosa de ácido clorhídrico, se aísla por filtración con succión el precipitado formado, se lava, se seca y se obtienen 2,66 g de producto bruto (producto P).

20 Este producto es cromatografiado sobre gel de sílice y se obtienen 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20 alfa-hidroxi-18,19-dinor-pregna-4,9-dieno y 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20beta-hidroxi-18,19-dinor-pregna-4,9-dieno.

Ejemplo: 3,20-dioxo-13beta-etil-17alfa-metil-18,19-dinor-pregna-4,9-dieno, I.

25 Se mezclan 1 g de ácido crómico, 1 cm³ de ácido sulfúrico de 36° Bé y se completa hasta 10 cm³ con agua (mezcla A). Se disuelven, bajo atmósfera inerte, 2,1 g de producto P obtenido en la etapa D de la preparación en 20 volúmenes de acetona, se añaden 6,3 cm³ de mezcla A manteniendo la temperatura a 22-24°C, se agita du-

388783



rante 10 minutos y se vierte la mezcla de reacción en agua; se destila la acetona, se lleva a la temperatura ambiente y se extrae con cloruro de metileno; se lavan las fases orgánicas con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra con succión, se añaden 4,2 g de alúmina (vendida comercialmente bajo el nombre de alúmina CBT 1), se filtra con succión, se lava el filtro con cloruro de metileno y se destila hasta sequedad bajo vacío; se recoge el residuo oleoso en 10 cm³ de éter isopropílico, se abandona durante una noche en nevera, se decanta el aceite y se destila el éter isopropílico; se cromatografía el residuo, se eluye con mezcla de benceno-acetato de etilo (7-3), se obtienen 0,67 g de residuo, que se recogen con 1,8 cm³ de éter isopropílico, se calienta a reflujo durante 5 minutos, después se congela durante 1 hora; se filtra con succión, se lava con éter isopropílico helado y se seca bajo vacío; se recogen 0,465 g de producto bruto que se purifica por recristalización en éter isopropílico en caliente y en frío; se obtienen 0,32 g de 3,20-dioxo-13beta-etil-17alpha-metil-18,19-dinor-pregna-4,9-dieno que se presenta bajo forma de cristales incoloros, solubles en éter, insolubles en agua; su poder rotatorio es $[\alpha]_D^{20} = -265^{\circ} \pm 4,5^{\circ}$ (c = 0,45%, en etanol), p. de f. = 130°C.

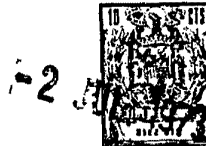
25 Análisis: $C_{22}H_{30}O_2 = 326,46$
 Calculado: C% 80,93 H% 9,26
 Encontrado: 80,7 9,4

Espectro U. V.

Máximo a 214-215 mμ E 1% = 200
 1 cm
 Inflexión hacia 233 mμ E 1% = 155
 1 cm

30
 15.2.71.

388783



Máximo a 304-305 m μ $E \frac{1\%}{1 \text{ cm}} = 633$ osea $\xi = 20 \ 650$

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 3 de Marzo de 1970, bajo el Nº 70-07551, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

20 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

1ª.- Procedimiento de preparación de 3,20-dioxo-13beta-etil-17alfa-metil-18,19-dinor-pregna-4,9-dieno de fórmula I

28-6-73

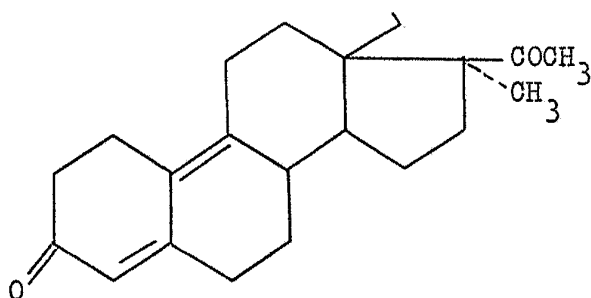
- 9 -

ME

388783



5



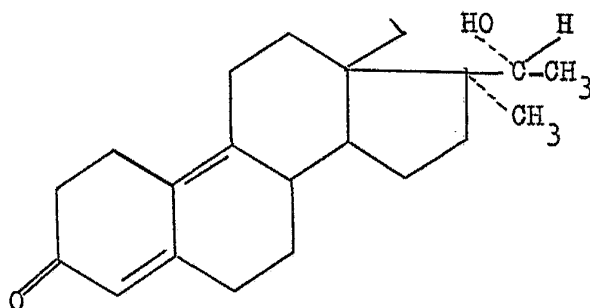
I

10

caracterizado porque se oxida la función alcohol en posición 20 del 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20alfa-hidroxi-18,19-dinor-pregna-4,9-dieno de fórmula

II_A

15



II_A

20

o del 3-oxo-13beta-etil-17alfa-metil-20beta-hidroxi-18,19-dinor-pregna -4,9-dieno de fórmula II_B

25

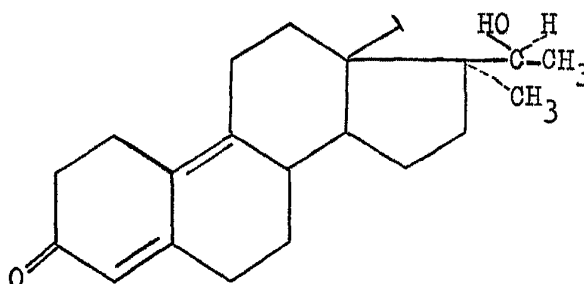
28-6-73

ME

388783



5



II_B

10 o de una mezcla de estos dos compuestos, por medio
de un agente oxidante, tal como anhídrido crómico,
en presencia de ácido sulfúrico, en medio acetónico,
y se aísla el compuesto buscado.

15 2ª.- Procedimiento de preparación de 3,20-
-dioxo-13beta-etil-17alfa-metil-18,19-dinor-pregna-
-4,9-dieno.

Tal y como se ha descrito en la Memoria a
que antecede, representado en los dibujos que se acom_{pañan}
y con los fines que se han especificado.

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

-2 JUL. 1973

Madrid,

P.A.

Alfonso de Echeverría
Folleto

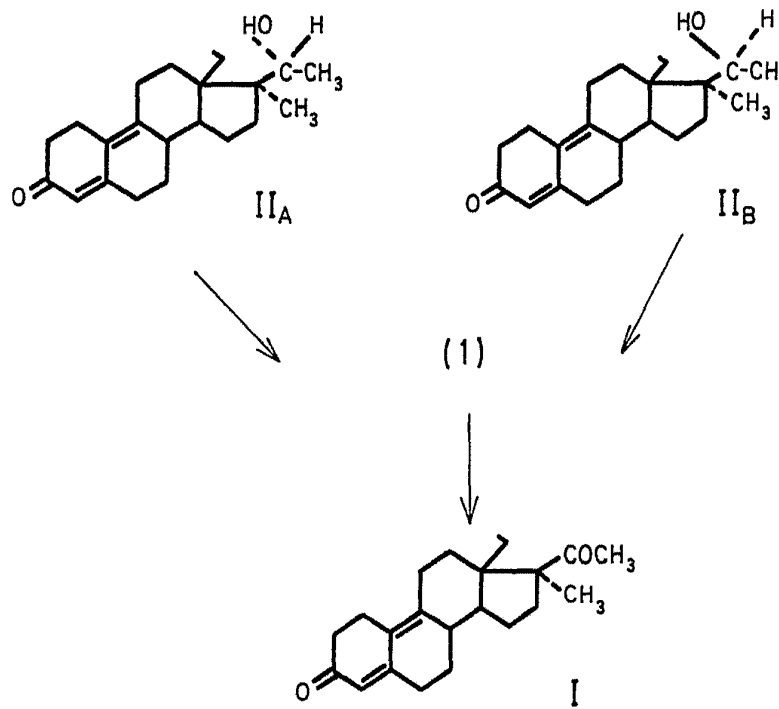
mf

28-6-73
JAR.

388783



Esquema N°1



Alberto de...
Por...

Esquema N°2

