

388947

PATENTE DE INVENCION

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>607</u> <u>AGI</u>
SUBCLASE <u>c</u> <u>K</u>

SPA-1148

388947



Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 20-IMINO-
PREGNATETRAENOS.

Solicitante: KONINKLIJKE NEDERLANDSCHE GIST- EN SPIRITUSFABRIEK,
N.V., entidad holandesa, residente en Wateringseweg 1,
DELFT, Holanda.

Esta invención se relaciona con un
procedimiento para preparar nuevos pregnatetraenos tera-
péuticamente útiles.

Los pregnatetraenos de la presente
5. invención son los nuevos derivados de 20-iminopregnate-

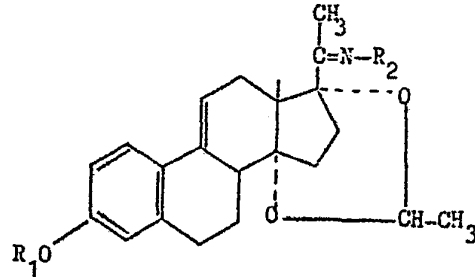
388947

5 MAR. 1971



trueno de fórmula general:

I



5. 5.

en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que posee menos de 6 átomos de carbono y que puede estar sustituido por un grupo dimetilamino, o un residuo acilo derivado de un ácido carboxílico orgánico

10.

o de un ácido inorgánico; R_2 representa un grupo OR_3 , en el que R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior con menos de 6 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo arilmetilo o un residuo acilo derivado de un ácido orgánico carboxílico o de un ácido inorgánico, o R_2 representa un grupo $N \begin{matrix} \diagup R_4 \\ \diagdown R_5 \end{matrix}$ en el que R_4 y R_5 ,

15.

que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior con menos de 6 átomos de carbono, un residuo acilo derivado de un ácido carboxílico orgánico, el grupo carboxamida o el grupo $-CO-CH_2-N^+(CH_3)_3Cl^-$.

20.

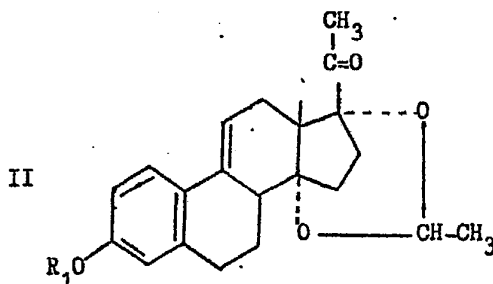
Los pregnatetraenos de fórmula general I son compuestos terapéuticamente útiles que poseen actividades estrogénicas e hipocolesterolémicas; en algunos casos, existe una relación favorable entre ambas actividades. Estos compuestos pueden aplicarse a personas así.



como a animales; pueden administrarse oral o parenteralmente.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula general I se preparan mediante reacción de una pregnatetraen-20-ona de fórmula general:

5.



en la que R_1 se define como anteriormente, con una amina de fórmula H_2N-R_2 , en la que R_2 se define como anteriormente. La reacción se efectúa con preferencia refluendo

10. los reactantes en un medio orgánico inerte, por ejemplo, etanol.

Los pregnatetraenos de fórmula general II son compuestos nuevos; algunos de estos se describen en nuestra solicitud de patente española nº

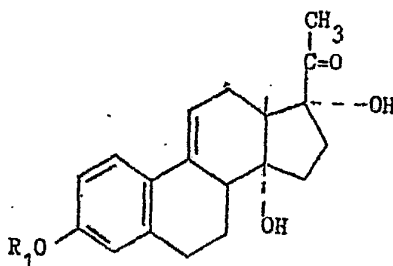
15. 371.331.

Los $14\alpha, 17\alpha$ -etilidendioxi-pregnatetraenos de fórmula II pueden prepararse mediante reacción de un $14\alpha, 17\alpha$ -dihidroxi-pregnatetraeno correspondiente, de fórmula general:

388947



III



5. en la que R_1 se define como anteriormente, con paraldehído, en presencia de un ácido fuerte como catalizador, por ejemplo, ácido perclórico o ácido p-toluenosulfónico, y en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, dioxano o tetrahidrofurano.

10. Los derivados de $14\alpha, 17\alpha$ -dihidroxipregnatetraeno de fórmula III son igualmente nuevos compuestos; los mismos pueden prepararse de forma conocida. Por ejemplo, el pregnatetraeno de fórmula III en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, es decir, $3, 14\alpha, 17\alpha$ -trihidroxí-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona puede prepararse en cuatro etapas de reacción a partir de $14\alpha, 17\alpha$ -dihidroxiprogesterona.

15. (a) Este último compuesto puede hidroxilarse microbiológicamente en la posición 11, por ejemplo, con Cunninghamella blakesleeana, Curvularia lunata, o Aspergillus ochraceus, para dar $11, 14\alpha, 17\alpha$ -trihidroxiprogesterona.
20. (b) El producto resultante en (a) puede deshidratarse al derivado 9(11)-dehidro, por ejemplo mediante acilación, tal como con cloruro de metanosulfonilo, para dar 11-metanosulfonato de $11\alpha, 14\alpha, 17\alpha$ -trihidroxiprogesterona, el cual, en un di-



- solvente orgánico adecuado, por ejemplo, dime-
 tilformamida, puede calentarse a continuación
 con cloruro de litio para dar $14\alpha, 17\alpha$ -dihid-
 roxi-9(11)-dehidroprogesterona. El isómero 11β
 es decir, $11\beta, 14\alpha, 17\alpha$ -trihidroxiprogesterona,
 puede hacerse reaccionar con N-bromoacetamida
 para dar el correspondiente derivado 9(11)-dehi-
 dro. Con preferencia, esta reacción se lleva a
 cabo a temperatura ambiente, en un medio orgá-
 nico adecuado, por ejemplo, piridina.
5. (c) El producto de (b) puede deshidrogenarse en la
 posición 1,2, por ejemplo, por reacción con óxi-
 do de selenio o 2,3-dicloro-4,5-diciano-benzo-
 quinona, o por fermentación con un microorganis-
 mo apropiado, tal como Corynebacterium simplex,
 para dar $14\alpha, 17\alpha$ -dihidroxi-1,9(11)-bisdehidro-
 progesterona, es decir, $14\alpha, 17\alpha$ -dihidroxi-preg-
 na-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona.
10. (d) El pregnatrieno anterior puede aromatizarse a
 continuación, por ejemplo, por calentamiento en
 piridina con polvo de zinc, para dar $3, 14\alpha, 17\alpha$ -
 trihidroxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-te-
 traen-20-ona.
15. Este compuesto puede utilizarse enton-
 ces en la reacción anterior con paraldehido, para prepa-
 rar 3-hidroxi- $14\alpha, 17\alpha$ -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5
 (10),9(11)-tetraen-20-ona. Este último compuesto puede
 utilizarse de nuevo para preparar otros $14\alpha, 17\alpha$ -etili-
 dendioxipregnatetraenos de fórmula II.
20. Por ejemplo, los pregnatetraenos de
- 25.
- 30.



fórmula II, en la que R_1 es un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido por un grupo dimetilamino, pueden obtenerse mediante reacción de 3-hidroxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona, con un halogenuro apropiado de fórmula R_1 -hal o un sulfato de fórmula $(R_1)_2SO_4$ con preferencia en un medio orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano o cloroformo, y en presencia de una solución de hidróxido de metal alcalino o de una solución de un alquilo de metal alcalino, por ejemplo, butil-litio en n-hexano.

Los pregnatetraenos de fórmula II, en la que R_1 representa un residuo acilo, pueden obtenerse mediante reacción de 3-hidroxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona, con el anhídrido de ácido apropiado, en presencia de un catalizador ácido o alcalino o mediante reacción con un halogenuro de ácido en un disolvente orgánico, por ejemplo, piridina.

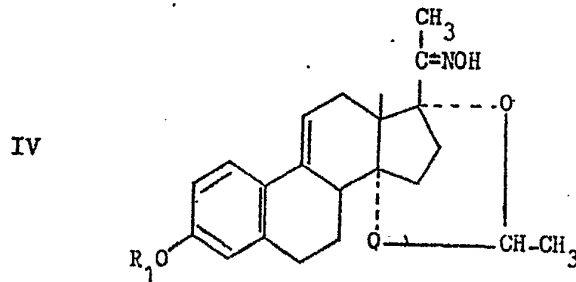
Según una modificación de este proceso, la 3-hidroxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona se hace reaccionar primeramente con una amina de fórmula H_2N-R_2 para formar un 20-iminopregnatetraeno de fórmula I, en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, y a continuación este compuesto se convierte en el correspondiente 3-éter ó 3-éster en la forma anteriormente descrita.

Los pregnatetraenos de fórmula general I preparados de acuerdo con el proceso descrito anteriormente, pueden convertirse en otros 20-iminopregnatetraenos de la invención.

Por ejemplo, una 20-oxima de pregna-



tetraen-20-ona de fórmula general:



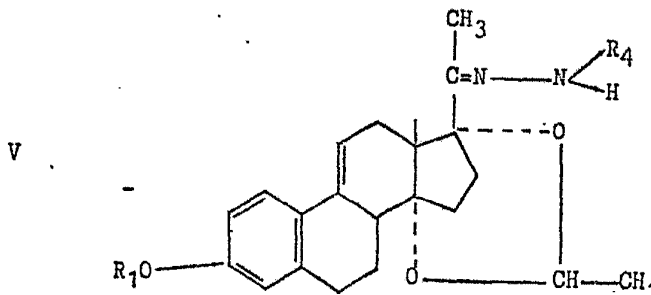
5. en la que R_1 se define como anteriormente, puede convertirse en un 20-imino-pregnatetraeno de fórmula I, en la que R_3 representa un grupo alquilo inferior con menos de 6 átomos de carbono, un grupo arilo o un grupo arilmetilo, mediante reacción con un halogenuro apropiado de fórmula R_3 -hal o un sulfato de fórmula $(R_3)_2SO_4$, en forma análoga a la descrita anteriormente para la preparación
10. de pregnatetraenos de fórmula II, en la que R_1 es un grupo alquilo inferior.

15. Los pregnatetraenos de fórmula general I, en la que R_3 representa un residuo acilo derivado de un ácido orgánico o de un ácido inorgánico, pueden prepararse por reacción de una 20-oxima de pregnatetraen-20-ona de fórmula IV con un anhídrido o halogenuro apropiado. La reacción se efectúa con preferencia en un medio orgánico, por ejemplo, piridina, a temperatura ambiente. Cuando en estos procesos el material de partida es una 20-oxi-
20. ma de pregnatetraen-20-ona de fórmula IV, en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, éste átomo de hidrógeno se reemplazará simultáneamente por el grupo R_3 , con lo cual se obtienen los correspondientes 3-éteres o 3-ésteres.

Igualmente las 20-hidrazonas de preg-



matetraen-20-ona de fórmula general:



5. en la que R_1 se define como anteriormente y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior con menos de 6 átomos de carbono, pueden convertirse en otros 20-iminopregnatetraenos de la invención.

10. Los pregnatetraenos de fórmula general I, en la que R_5 representa un residuo acilo derivado de un ácido orgánico carboxílico, pueden obtenerse por reacción de una 20-hidrazona de pregnatetraen-20-ona de fórmula V con un anhídrido o halogenuro apropiado en idéntica forma a la descrita con anterioridad para la preparación de otros derivados acílicos.

15. En el caso de que R_4 represente un átomo de hidrógeno y la reacción se efectúe con un halogenuro de un ácido carboxílico orgánico, se obtiene generalmente 20-N,N-diacilhidrazonas de pregnatetraen-20-onas.

20. Cuando una 20-hidrazona de pregnatetraen-20-ona de fórmula V, en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar como antes se ha descrito con un anhídrido de ácido o halogenuro de ácido, el grupo 3-hidroxilo se convierte simultáneamente en el correspon-

388947



diente grupo 3-éster.

Las composiciones farmacéuticas de la invención, comprenden como mínimo, un 20-iminopregnate-traeno de fórmula general I y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones pueden tomar cualquiera de las formas normalmente empleadas para la administración de sustancias terapéuticamente activas, pero los tipos preferidos son aquellos adecuados para la administración oral, en especial tabletas, incluyendo a las tabletas de efecto retardado, píldoras y cápsulas, y las adecuadas para la administración parenteral.

Las tabletas y píldoras pueden formularse en la forma usual con uno o más diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden incluir lubricantes. Las cápsulas, hechas de material adsorbible, tal como gelatina, pueden contener la sustancia activa por si sola o en mezcla con un diluyente solido o líquido. Los preparados líquidos pueden tener la forma de suspensiones, emulsiones, jarabes o elixires de la sustancia activa en agua u otro medio líquido normalmente usado para la preparación de formulaciones farmacéuticas aceptables por via oral.

La sustancia activa puede elaborarse también en una forma apropiada para la administración parenteral, es decir, como una suspensión o emulsión en agua estéril o un líquido orgánico generalmente empleado para preparados inyectables, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como aceite de maiz o de oliva, o una solución esteril en agua o un disolvente orgánico.

Para la administración parenteral, la



dosis diaria puede ser de 100 a 250 mg; una concentración adecuada del compuesto activo en un preparado inyectable es la de 100 mg/ml. Para la administración oral, la dosis diaria puede ser de 0,1 - 50 mg.

5. Puede prepararse una composición farmacéutica adecuada, según la invención, disolviendo 8 g de 20-metilhidrazona de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona en un litro de aceite de maíz purificado y filtrando la solución obtenida.
10. Las cápsulas blandas de gelatina sellenaron entonces, cada una de ellas, con 0,25 ml de esta solución.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los nuevos pregnatetraenos de esta invención.

15.

EJEMPLO 1

=====

- (a) 5,5 l de medio nutriente, consistente en 0,5 % de glucosa y 0,5 % de licor de maceración de maíz, se inocularon con 275 ml de un cultivo agitado de Aspergillus ochraceus. El microorganismo se desarrolló a 26°C con vigorosa agitación y aireación. Después de 24 horas, se añadió una solución de 1,4 g de 14 α ,17 α -dihidroxiprogesterona en 20 ml de dimetilformamida.
20. Transcurridas 72 horas, una vez que la conversión fué completa, el caldo de cultivo se filtró y el filtrado se extractó tres veces con 1 litro de metilisobutilcetona. El extracto se concentró a presión reducida, cristalizándose el re
- 25.

388947



siduo en metanol; rendimiento: 0,4 g de 11α ,
 14α , 17α -trihidroxiprogesterona.

p.f.: 232 - 234,5°C

I.R. (en CHCl_3): ν_{max} = 3608, 3485, 1711,
1665, 1612 y 1350 cm^{-1} .

5.

(b)

A una suspensión agitada de 5 g de 11α , 14α ,
 17α -trihidroxiprogesterona en 50 ml de piridi-
na, se añadieron, gota a gota, 1,2 ml de cloru-
ro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se
mantuvo a temperatura ambiente durante 90 minu-
tos, y entonces, se vertió en 750 ml de agua,
obteniéndose con ello 5,6 g de 11-metanosulfo-
nato de 11α , 14α , 17α -trihidroxiprogesterona.

10.

p.f.: 160 - 161°C

15.

I.R. (en CHCl_3): ν_{max} = 3600, 3505, 1709,
1665, 1610, 1350, 1333, 1170, 921 y 900 cm^{-1} .

(c)

Una solución de 5,5 g de 11-metanosulfonato de
 11α , 14α , 17α -trihidroxiprogesterona y 5,5 g de
cloruro de litio, en 55 ml de dimetilformamida,
se mantuvo a 100°C durante 30 minutos. A la mez-
cla de reacción enfriada, se añadieron 20 ml de
agua, produciendo 3,5 g de 14α , 17α -dihidrox-
9(11)-dehidroprogesterona.

20.

p.f.: 235 - 241°C

25.

R.M.N. (en CDCl_3 + algo de DMSO-d_6): δ = 0,58,
1,34, 2,15, aprox. 4,0, 5,58 y 5,68 ppm.

Cresta de ión molecular en el espectro de masas:

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$: 344; encontrado: 344.

388947



- (d)
5. Se sometió a reflujo, durante 17 horas, una mezcla de 10 g de $14\alpha, 17\alpha$ -dihidroxi-9(11)-dehidroprogesterona, 6,6 g de óxido de selenio, 2 ml de piridina y 500 ml de terc-butanol. El selenio precipitado se filtró, el filtrado se diluyó con 2,5 l de metilisobutilcetona y se lavó con una solución N de hidróxido sódico, ácido sulfúrico 0,5N y agua. Se concentró la fracción orgánica y el residuo marrón, cristalino, se trituroó con 50 ml de metanol, obteniéndose 2,0 g de $14\alpha, 17\alpha$ -dihidroxi-1,9(11)-bisdehidroprogesterona casi blanca.
10. p.f.: 268 - 272°C
15. I.R. (en CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 3605, 3560, 3475, 1710, 1662, 1622, 1603 \text{ y } 1350 \text{ cm}^{-1}$.
- (e)
20. Se calentó a reflujo, con agitación, durante 210 minutos, una mezcla de 1,0 g de $14\alpha, 17\alpha$ -dihidroxi-1,9(11)-bisdehidroprogesterona, 30 ml de piridina, que contenía 0,5 ml de agua, y 20 g de polvo de zinc. Después de enfriar, el zinc se separó por filtración y se lavó con metilisobutilcetona. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en 25 ml de metilisobutilcetona, y esta solución se lavó con ácido sulfúrico N y agua. El disolvente se evaporó in vacuo y el residuo se cristalizó en metanol; rendimiento: 0,50 g de $3, 14\alpha, 17\alpha$ -trihidroxi-19-norpregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona.
25. R.M.N. (en una mezcla de CDCl_3 y DMSO-d_6):

388947₅



$\delta = 0,68, 2,23, 6,23$ (amplio), 6,55, 6,6 y 7,5
(espectro AB) ppm

- (f)
5. 2,5 g de 3,14 α ,17 α -trihidroxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona se agitaron, durante 10 minutos, a temperatura ambiente, con 15 ml de dioxano, 15 ml de paraldehido y 0,13 ml de una solución al 70 %, en agua, de ácido perclórico. La mezcla de reacción se diluyó con metilisobutilcetona y la solución se lavó con
10. una solución de bicarbonato sódico y con agua. Rendimiento: 600 mg de 3-hidroxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona.
- p.f.: 198 - 202°C
15. R.M.N. (en $CDCl_3$): $\delta = 0,78, 134$ (doblete), 2,22, 5,21 (cuadruplete), 6,19, 6,60, 6,7 - 7,5 (espectro AB) ppm.
- (g)
20. En una mezcla de 350 ml de cloroformo y 350 ml de una solución al 30 % en agua de hidróxido potásico, se agitaron 17,5 g de 3-hidroxi-14 α ,17 α -etiliden-dioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona. Se añadieron, gota a gota, 70 ml de sulfato de dimetilo y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos a temperatura ambiente.
25. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua hasta neutralidad, concentrándose entonces mediante evaporación del disolvente. El residuo sólido se recristalizó en metanol. Rendimiento:

388947



12,9 g de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona.

p.f.: 153 - 157 $^{\circ}$ C

I.R. (en CHCl₃): ν_{\max} = 2843, 1710, 1630, 1608, 1565, 1492, 1360 y 1140cm⁻¹

5.

(h)

A una solución agitada de 37,5 g de hidrocloruro de hidroxilamina, en 150 ml de agua, se añadieron 150 ml de una solución al 10 % en agua, de hidróxido sódico, 15 g de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona y 1 litro de etanol. La mezcla se

10.

hirvió y se añadió entonces agua hasta completar se la disolución. Después de calentar a reflujo durante 10 minutos, se filtró la mezcla de reacción caliente y el filtrado se enfrió en un refrigerador. Rendimiento: 12,7 g de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona (20-oxima).

15.

p.f.: 190 - 192,5 $^{\circ}$ C

20.

$[\alpha]_D^{25} = + 121^{\circ}$ (C=0,5; CHCl₃)

λ_{\max} (en CH₃OH) : 263, 299 y 308 nm;

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 454, 79 \text{ y } 60$

I.R. (en CHCl₃) : ν_{\max} = aprox. 3590, 2842, 1630, 1607, 1565, 1490 y 1112 cm⁻¹

25.

R.M.N. (en CDCl₃): $\delta = 0,79, 1,31$ (doblete), 1,97, 3,79, 5,25 (cuadruplete), 6,27, 6,63, 6,7 y 7,6 (espectro AB) ppm.

Cresta de ión molecular en el espectro de masas:

Calculado para C₂₃H₂₉NO₄: 383; encontrado: 383

388947



EJEMPLO II

=====

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1, la 3-hidroxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona (preparada según el procedimiento del ejemplo Ia-f) se convirtió en la 20-oxima de 3-hidroxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona.

5. p.f.: 250 - 258 $^{\circ}$ C
- I.R. (en KBr): 3425, 3058, 1625, 1604, 1575, 1495, 1400, 1122, 1109, 950, 930 cm^{-1}
10. R.M.N.: (CDCl_3 + DMSO): δ = 0,76, 1,27 (doblete) 1,89, 5,20 (cuadruplete) 6,15, 6,50, 6,60 - 7,45 (espectro AB), 8,4, 9,7 ppm
- Cresta de ión molecular en el espectro de masas:
15. 369.
- Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$: 369

EJEMPLO III

=====

A una solución de 5 g de 20-oxima de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10), 9(11)-tetraen-20-ona (preparada según el procedimiento del ejemplo 1) en 50 ml de tetrahidrofurano, se añadieron sucesivamente, 8,5 ml de una solución al 20 % en n-hexano de butil-litio y 15 ml de yoduro de metilo. Después de 1 hora de reflujo, tras haberse completado la conversión, la mezcla de reacción se disolvió en metilisobutilcetona. La solución se lavó con agua y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se cristalizó dos veces en

388947



una mezcla de metanol/cloruro de metileno. Rendimiento: 4,06 g de 20-O-metil-oxima de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona pura.

- 5. p.f.: 160 - 162°C
I.R. (en KBr): 3040, 1630, 1605, 1570, 1492, 1400, 1258, 1128, 1110 cm⁻¹
R.M.N. (en CDCl₃): δ = 0,78, 1,28 (doblete), 1,88, 3,73, 3,83, 5,2 (cuadruplete), 6,2, 6,5, 6,6 y 7,5 (espectro AB)ppm
- 10. Cresta de ión molecular en el espectro de masas: 397.
Calculado para C₂₄H₃₁NO₄: 397

EJEMPLO IV
=====

- 15. De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo III, se convirtieron 5 g de 20-oxima de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona, con 8,5 ml de una solución de butil-litio en n-hexano y 10 ml de bromuro de bencilo, en
- 20. 4,0 g de 20-O-bencil-oxima de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona, pura.
p.f.: 115 - 116°C
I.R. (en KBr): 3090, 3070, 3032, 1630, 1605, 1580, 1569, 1492, 1400, 1259, 1128, 1110, 730, 688 cm⁻¹
- 25. R.M.N. (en CDCl₃): δ = 0,68, 1,25 (doblete), 1,90, 3,68, 5,05, 5,15 (cuadruplete), 6,2, 6,55, 6,6 y 7,5 (espectro AB) ppm.

388947 5 MAR



Cresta de ión molecular en el espectro de masas:
473.

Calculado para $C_{30}H_{36}NO_4$: 473

EJEMPLO V

=====

5. Se refluieron 5 g de 20-oxima de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona con 8,5 ml de una solución de n-butil-litio en n-hexano (20 %) y 15 ml de yoduro de n-propilo en 50 ml de tetrahidrofurano. La conversión se completó en el plazo de 3 horas. Después de la elaboración usual se obtuvieron 2,67 g de 20-O-n-propil-oxima de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona pura.

p.f.: 66 - 68°C

15. I.R. (en KBr): 3040, 1630, 1608, 1570, 1492, 1400, 1260, 1130, 1110 cm^{-1}

R.M.N. (en $CDCl_3$): δ = 0,81, 0,92 (tripleto), 1,29 (doblete), 1,88, 3,71, 3,99 (tripleto), 5,2 (cuadrupleto), 6,2, 6,55, 6,6 y 7,5 (espectro AB) ppm

20. Cresta de ión molecular en el espectro de masas:
425.

Calculado para $C_{26}H_{35}NO_4$: 425

EJEMPLO VI

=====

25. Una solución de 5 g de 20-oxima de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),

POOR
QUALITY



388947

5. 9(11)-tetraen-20-ona, en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro, se hizo reaccionar, sucesivamente, con 8,5 ml de una solución de n-butil-litio en n-hexano (20 %) y 15 ml de yoduro de isobutilo. Incluso después de un periodo de reflujo de 46 horas, no se convirtió el 10 % aproximadamente. La mezcla de reacción se disolvió en metilisobutilcetona, se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en benceno y se cromatografió en una columna de gel de sílice con benceno-3 % de acetona como eluyente.

10.

Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron los disolventes y el residuo se cristalizó en metanol. El rendimiento fué de 3,31 g de 20-O-(2-metil)prípil-oxima de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-norpregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona.

15.

p.f.: 95 - 97°C

I.R. (en KBr): 3037, 1629, 1603, 1566, 1491, 1398, 1255, 1124, 1108 cm⁻¹

20. R.M.N.: (en CDCl₃) δ = 0,76, 0,85, 0,94, 1,26 (doblete), 1,86, 3,70, 5,18, 6,15, 6,51, 6,6 y 7,5 (espectro AB) ppm

Cresta de ión molecular en el espectro de masas: 439.

Calculado para C₂₇H₃₇NO₄: 439

25. EJEMPLO VII
=====

A una solución de 7,05 g de 3-hidroxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-norpregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona en 200 ml de dimetilformamida anhidra, se



añadieron, sucesivamente, 7,2 g de hidruro sódico y 17,6 g de hidrocioruro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo. La mezcla se agitó durante 3 horas, a temperatura ambiente. Se añadió metilisobutilcetona y la mezcla se lavó varias veces con agua. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en 560 ml de etanol. A 280 ml de esta solución se añadieron 10 g de hidrocioruro de hidroxilamina disueltos en 80 ml de una solución al 5 % de hidróxido sódico. La mezcla se reflujo durante 20 minutos. Se añadió metilisobutilcetona y la solución orgánica se lavó varias veces con agua. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se cromatografió en una columna de alúmina con cloruro de metileno-1 % de metanol. A partir de las fracciones correctas, se obtuvieron 2,0 g de 20-oxima de 3-(2-dimetilamino)etoxi-14 α , 17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona.

p.f.: 160 - 165°C

I.R. (en KBr): 3260, 3060, 3030, 2790, 1630, 1610, 1570, 1500, 1405, 1236, 1112, 959 cm⁻¹

R.M.N. (en CDCl₃, DMSO-d₆): δ = 0,75, 1,25 (doble), 1,88, 2,54, 3,00 (tripleto), 4,5 (amplio), 4,17 (tripleto), 5,20 (cuadrupleto), 6,20, 6,58, 6,67 y 7,53 (espectro AB) ppm

EJEMPLO VIII
=====

Se mantuvo a temperatura ambiente una solución de 5 g de 20-oxima de 3-metoxi-14 α , 17 α -etili-



388947

- dendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona en 25 ml de piridina y 6 ml de anhídrido acético. Después de 1 hora, se añadieron lentamente 100 ml de agua y apareció un precipitado cristalino. Después de enfriar la mezcla,
5. los cristales fueron filtrados y secados. El rendimiento fué de 5,27 g de 20-0-acetil-oxima de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona. La cristalización en una mezcla de metanol/cloruro de metileno produjo 3,44 g de producto puro.
10. p.f.: 146 - 148°C
 I.R. (en KBr): 3028, 2849, 1770, 1630, 1569, 1495, 1402, 1198, 1110 cm⁻¹
 R.M.N. (en CDCl₃): δ = 0,83, 1,29 (doblete), 2,01, 2,18, 3,73, 5,2 (cuadruplete), 6,2, 6,55, 6,6 y 7,5 (espectro AB) ppm
15. Cresta de ión molecular en el espectro de masas: 425.
 Calculado para C₂₅H₃₁NO₅: 425

EJEMPLO IX
=====

20. De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo VIII, se convirtieron, con cloruro de pivalilo, 5 g de 20-oxima de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona en 5,34 g de 20-0-pivalil-oxima de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona.
25. p.f. 188 - 189°C
 I.R. (en KBr): 3040, 2838, 1755, 1630, 1609, 1570, 1495, 1260, 1110 cm⁻¹

388947



R.M.N. (en $CDCl_3$): δ = 0,86, 1,24, 2,0, 3,73, 5,2 (cuadruplete), 6,2, 6,55, 6,6 y 7,5 (espectro AB) ppm

Cresta de ión molecular en el espectro de masas: 467.

5.

Calculado para $C_{28}H_{37}NO_5$: 467

EJEMPLO X

=====

De forma análoga al proceso descrito en el ejemplo VIII, se convirtieron, con 7,5 g de anhídrido isonicotínico, 5 g de 20-oxima de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona en 5,76 g de 20-O-isonicotinil-oxima de 3-metoxi-14 α , 17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona pura.

15.

p.f.: 206 - 209°C

I.R. (en KBr): 3030, 2830, 1750, 1628, 1600, 1589, 1563, 1552, 1490, 1400, 1256, 1240, 1105 cm^{-1}

20.

R.M.N. (en $CDCl_3$): δ = 0,90, 1,30 (doblete), 2,15, 3,73, 5,2 (cuadruplete), 6,2, 6,55, 6,6 y 7,5 (espectro AB), 7,8, 8,7 ppm

Cresta de ión molecular en el espectro de masas: 488

Calculado para $C_{29}H_{32}N_2O_5$: 488

388947



1971

EJEMPLO XI

=====

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo VIII, se convirtieron 5 g de 20-oxima de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10) 9(11)-tetraen-20-ona, con 17,5 g de anhídrido benzóico, en 5,4 g de 20-O-benzoil-oxima de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona pura.

p.f.: 175 - 176 $^{\circ}$ C

10.

I.R. (en KBr): 3035, 1750, 1630, 1606, 1581, 1570, 1490, 1402, 1260, 1128, 1110, 701 cm $^{-1}$ R.M.N. (en CDCl $_3$): δ = 0,91, 130 (doblete), 2,13, 3,72, 5,23 (cuadruplete), 6,2, 6,55, 6,6, 7,47 (multiplete), 8,0 (multiplete) ppm

15.

Cresta de ión molecular en el espectro de masas: 487.

Calculado para C $_{30}$ H $_{33}$ NO $_5$: 487

EJEMPLO XII

=====

A una solución de 5 g de 20-oxima de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10), 9(11)-tetraen-20-ona, en piridina, se añadieron 5 g de cloruro de adamantancarbonilo. Después de 1 hora, tras haberse completado la conversión, se añadió agua y cloruro de metileno. La mezcla se agitó, se separó la capa orgánica y se lavó con una solución N. de hidróxido sódico y con agua hasta neutralidad. Después de evaporar el disolvente a presión reducida el residuo se cristalizó en meta-



no hirviendo. Se obtuvieron 6,6 g de 20-O-adamantan-2-one oxime de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona pura.

p.f.: 232 - 236°C

5. I.R. (en KBr): 3038, 1758, 1630, 1605, 1568, 1492, 1400, 1108 cm⁻¹
R.M.N. (en CDCl₃): δ = 0,85, 1,28, 1,75, 2,0, 3,73, 5,2 (cuadruplete), 6,2, 6,55, 6,6 y 7,5 (espectro AB) ppm.
10. Cresta de ión molecular en el espectro de masas: 545
Calculado para C₃₄H₄₃NO₅: 545

EJEMPLO XIII

=====

15. Se disolvieron en 50 ml de piridina, 10 g de 20-oxima de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona y 20 ml de cloruro de miristoilo. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, y una vez completada la conversión, se añadió agua. Se recogió el precipitado graso (18,2 g)
20. Para separar el ácido mirístico en exceso, los cristales se agitaron con 75 ml de heptano. Después de filtrar, evaporar el disolvente y recristalizar el residuo en 100 ml de heptano caliente, se obtuvieron 6,38 g de 20-O-miristoil-oxima de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona.
- 25.

p.f.: 82 - 84,5°C

I.R. (en KBr): 3060, 3028, 1780, 1735, 1625, 1605, 1568, 1492, 1403, 1225, 1103 cm⁻¹

388947



R.M.N. (en CCl_3): $\delta = 0,83, 0,88$ (triplete),
1,26, 1,3 (doblete), 2,0, 3,73, 5,2 (cuadruple-
te), 6,2, 6,55, 7,5 y 6,6 (espectro AB) ppm

Cresta de ión molecular en el espectro de masas:
593.

Calculado para $C_{37}H_{55}NO_5$: 593

EJEMPLO XIV

=====

- A 100 ml de piridina anhidra, se añadió, gota a gota, una solución de 18 ml de ácido cloro-sulfónico en 50 ml de cloruro de metileno anhidro. La mezcla se agitó rápidamente y se mantuvo a una temperatura de -20 a $0^{\circ}C$ con una mezcla de acetona/hielo seco. A la lechada espesa se añadió una solución de 4,2 g de 20-oxima de 3-hidroxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3
10. 5(105,9(11)-tetraen-20-ona en 50 ml de piridina anhidra. La mezcla se calentó hasta la obtención de una solución clara. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se separó la capa de cloruro de metileno. La capa acuosa se extractó 4 veces con 250 ml de éter para separar la piridina y a continuación se acidificó con ácido sulfúrico 6N a un pH de 1. Después de la adición de acetona y tras agitar se formaron dos capas. En el plazo de dos días los cristales precipitaron de la capa acuosa separada. Después de filtrar y secar, se obtuvo un gramo de producto. Este se
15. 20. 25. recristalizó en acetona, obteniéndose 3-hidrógenosulfato de 14 α ,17 α -etilidendioxi-20-hidrogenosulfato-imino-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3-ilo.
- p.f. de la sal sódica: $110^{\circ}C$ (descomposición).

388947



I.R. (en KBr): 3250, 3050, 2700, 1630, 1563,
 1603, 1485, 1400, ~ 1270, ~ 1210, 1132, 1108 cm⁻¹
 R.M.N. (en solución de bicarbonato de sodio):
 δ = 7,6, 1,27 (doblete), 2,00, 5,32 (cuadruple-
 te), 6,38, 7,00, 7,05, 7,70 (espectro AB) ppm

5.

EJEMPLO XV

=====

Se refluieron 10 g de 3-metoxi-14 α ,
 17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-
 20-ona durante 3 horas en 100 ml de etanol con 40 ml de
 trietilamina y 10 ml de hidrato de hidrazina. El produc-
 to de reacción se precipitó por la adición de agua y, des-
 pués de enfriar se obtuvieron 7,94 g de la hidrazona. Es-
 ta se cristalizó en una mezcla de metanol/cloruro de me-
 tileno produciendo 6,20 g de 20-hidrazona de 3-metoxi-14 α ,
 17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-
 20-ona pura.

10.

15.

p.f. 146 - 148°C

I.R. (en KBr): 3396, 3040, 1630, 1604, 1568,
 1492, 1400, 1270, 1128, 1110 cm⁻¹

20.

R.M.N. (en CDCl₃): δ = 0,73, 1,29 (doblete),
 1,76, 3,72, ~ 5,0 (amplio), 5,2 (cuadruplete),
 6,2, 6,55, 6,6 y 7,5 (espectro AB) ppm

Cresta de ión molecular en el espectro de masas:

382

25.

Calculado para C₂₃H₃₀N₂O₃: 382



EJEMPLO XVI

=====

Se refluieron, durante 3,5 horas, en 35 ml de etanol (96 %) y 15 ml de metilhidrazina, 5 g de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona. Después de enfriar, se recogieron los cristales precipitados y se secaron (5,10 g). Después de cristalizar en una mezcla de metanol/cloruro de metileno, se obtuvieron 3,9 g de 20-N-metilhidrazona de 3-metoxi, 14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona pura.

p.f.: 174 - 189°C

I.R. (en KBr): 3303, 3035, 2800, 1630, 1603, 1567, 1492, 1400, 1255, 1125, 1103 cm⁻¹

R.M.N. (en CDCl₃): δ = 0,74, 1,28, 1,72, 2,90,

3,71, ~ 4,2 (amplio), 5,2 (cuadruplete), 6,2, 6,55, 6,6 y 7,5 (espectro AB) ppm

Cresta de ión molecular en el espectro de masas:

396

Calculado para C₂₄H₃₂N₂O₃: 396

20:

EJEMPLO XVII

=====

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo XVI se convirtieron 4,5 g de 3-hidroxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona a 4,6 g de 20-N-metilhidrazona de 3-hidroxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona pura.

p.f. 220 - 225°C

388947



I.R. (enKBr): 3350, 3243, 1630, 1605, 1572,
1444, 1402, 1110 cm^{-1}

R.M.N. (en CDCl_3 + DMSO): δ = 0,73, 1,25, 1,72,
2,88, 4,0 (amplio), 5,2 (cuadruplete), 6,13,
6,5, 6,55 y 7,45 (espectro AB) ppm

5.

Cresta de ión molecular en el espectro de masas:
382

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2$: 382

EJEMPLO XVIII

=====

10.

A una solución de 15 g de 3-hidroxi-
14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona, en 300 ml de tetrahidrofurano, se añadieron sucesivamente, 13 ml de una solución de butil-litio en n-hexano (20 %) y 30 ml de yoduro de isopropilo. La mezcla

15.

se refluó en el baño de vapor de agua durante 3 días. Después de la elaboración usual, el producto se cromatografió en una columna de gel de sílice con benceno. Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron los disolventes y el residuo se cristalizó en metanol. El rendimiento

20.

fué de 5,25 g de 3-isopropoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona. El espectro R.M.N. estaba de acuerdo con lo esperado.

p.f. 79 - 82°C

25.

Se refluó una solución de 3 g del isopropiléter en 20 ml de etanol con 15 ml de metilhidrazina, durante 7 horas. Después de enfriar se añadió agua y a partir de esta mezcla se obtuvieron 2,95 g de 20-N-metilhidrazona de 3-isopropoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-

388947⁵



nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona cromatográfica-
mente pura.

p.f. 120 - 131°C

I.R. (en KBr): 3290, 3030, 1630, 1608, 1565,
1492, 1407, 1255, 1125, 1110 cm⁻¹

5.

R.M.N. (en CDCl₃): δ = 0,76, 1,28 (doblete),
1,72, 2,92, 4,0 - 5,0 (amplio), 4,46 (septete)
5,21 (cuadruplete), 6,21, 6,5, 6,6 y 7,5 (es-
pectro AB) ppm

10.

Cresta de ión molecular en el espectro de masas:
424

Calculado para C₂₆H₃₆O₃N₂: 424

EJEMPLO XIX

=====

Se refluyeron, durante 1 hora, 5 g de

15.

3-metoxi-14α,17α-etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),
9(11)-tetraen-20-ona en una mezcla de 35 ml de etanol (96
%), 35 ml de trietilamina y 10 g de oxalato de etilhidra-
zina. Se añadió agua y los cristales precipitados se fil-
traron y recrystalizaron en una mezcla de metanol/cloru-
ro de metileno. Se obtuvieron 4,2 g de 20-O-etilhidrazona

20.

de 3-metoxi-14α,17α-etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10)
9(11)-tetraen-20-ona pura.

p.f.: 168 - 176 °C

I.R. (en KBr): 3280, 3032, 1630, 1605, 1568,
1492, 1409, 1255, 1130, 1110 cm⁻¹

25.

R.M.N. (en CDCl₃): δ = 0,75, 1,12 (triplete),
1,28 (doblete), 1,72, 3,2 (cuadruplete), 3,7,
4,25, 5,18 (cuadruplete), 6,2, 6,55, 6,6 y 7,5
(espectro AB) ppm

388947



Cresta de ión molecular en el espectro de masas:

410

Calculado para $C_{25}H_{34}N_2O_3$: 410

EJEMPLO XX

=====

5. De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo XIX, se convirtieron 5 g de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona, con 10 g de oxalato de propilhidrazina, a 4,9 g de 20-N-propilhidrazona de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona pura.

p.f.: 169 - 176°C

I.R. (en KBr): 3300, 3270, 3032, 1630, 1602, 1565, 1490, 1403, 1125, 1110 cm^{-1}

15. R.M.N. (en $CDCl_3$): δ = 0,73, 0,90 (triplete), 1,28 (doblete), 1,72, 3,1 (triplete), 3,7, 4,45, 5,15 (cuadruplete), 6,2, 6,55, 6,6 y 7,5 (espectro AB) ppm

Cresta de ión molecular en el espectro de masas:

20. 424

Calculado para $C_{26}H_{36}N_2O_3$: 424

EJEMPLO XXI

=====

25. Una solución de 5 g de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona en 100 ml de benceno anhidro se refluyó con 100 ml de asin-dimetilhidrazina anhidra, durante 72 horas. El ben

388947 5 MAR



ceno y la dimetilhidrazina se separaron por evaporación a presión reducida y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice empleando como eluente tolueno-acetona 1 %. Se recuperaron 2,2 g de material de partida, obteniéndose 0,53 g de 20-N,N-dimetilhidrazona de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona.

p.f.: 133 - 135°C

10. I.R. (en KBr): 3083, 3035, 2770, 1630, 1605, 1570, 1496, 1404, 1259, 1128, 1111, 1040, 804 cm⁻¹

R.M.N. (en CDCl₃): δ = 0,77, 1,28 (doblete), 2,00, 2,44, 3,75, 5,20 (cuadruplete), 6,20, 6,5, 6,6 y 7,5 (espectro AB) ppm

15. Cresta de ión molecular en el espectro de masas: 410

Calculado para C₂₅H₃₄O₃N₂: 410

EJEMPLO XXII

=====

Una solución de 5 g de 20-hidrazona de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona en 50 ml de piridina, se agitó a temperatura ambiente con 2,5 ml de anhídrido acético. Después de 1 hora, se añadió agua y a partir de la mezcla enfriada pudieron aislarse 3,70 g de producto cristalino.

25. Después de la recristalización en una mezcla de metanol/cloruro de metileno, se obtuvieron 3,60 g de 20-N-acetilhidrazona de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona pura.



p.f.: 152 - 155°C

I.R. (en KBr): 3185, 1680, 1630, 1568, 1498,
1405, 1238, 1125, 1110 cm^{-1}

R.M.N. (en CDCl_3): $\delta = 0,77, 1,29$ (doblete),
1,90, 2,24, 3,73, 5,2 (cuadruplete), 6,2, 6,55,
6,6 y 7,5 (espectro AB), 9,05 ppm

Cresta de ión molecular en el espectro de masas:
424

Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$: 424

10.

EJEMPLO XXIII

=====

De forma análoga al método descrito en el ejemplo XXII, se convirtieron 5 g de 20-hidrazona de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona, con 2,5 ml de anhídrido propiónico, en 4,20 g de 20-N-propionilhidrazona de 3-metoxi, 14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona pura.

15.

p.f.: 203 - 205°C

I.R. (en KBr): 3200, 3030, 1685, 1630, 1610,
1565, 1500, 1400, 1230, 1123, 1110 cm^{-1}

R.M.N. (en CDCl_3): $\delta = 0,75, 1,17$ (tripleto),
1,3 (doblete), 1,92, 2,65 (cuadruplete), 3,7,
5,2 (cuadruplete), 6,2, 6,55, 6,6 y 7,5 (espec-
tro AB), 9,3 ppm

20.

Cresta de ión molecular en el espectro de masas:
438

Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$: 438

25.



EJEMPLO XXIV

=====

De forma análoga a la descrita en el ejemplo XXII, se convirtieron 5 g de 20-hidrazona de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona, con 4 ml de anhídrido pivalico, a 5,3 g de 20-N-pivalilhidrazona de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-13,5(10),9(11)-tetraen-20-ona.

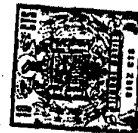
10. p.f.: 108 - 111^oC
 I.R. (en KBr): 3435, 3300, 3060, 3027, 1660, 1605, 1568, 1510, 1496, 1403, 1230, 1128, 1110 cm⁻¹
 R.M.N. (en CDCl₃): δ = 0,77, 1,3, 1,90, 3,4, 3,72, 5,2 (cuadruplete), 6,2, 6,55, 6,6 y 7,5 (espectro AB), 8,40 ppm
 Cresta de ión molecular en el espectro de masas: 466
 Calculado para C₂₈H₃₈N₂O₄: 466
- 15.

EJEMPLO XXV

=====

20. Una solución de 5 g de 20-hidrazona de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)tetraen-20-ona en 50 ml de piridina, se hizo reaccionar, durante 2 horas, con 10,5 g de anhídrido isonicotínico. El producto deseado se separó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con benceno-10 % de acetona como eluyente) de algunos materiales menos polares. Después de cristalizar en una mezcla de metanol/
- 25.

388947



agua se obtuvieron 5,05 g de 20-N-isonicotinilhidrazona de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona pura.

p.f.: 127 - 132°C

5.

I.R. (en KBr): 3440, 3030, 2838, 1660, 1603, 1550, 1492, 1403, 1230, 1123, 1108 cm⁻¹

R.M.N. (en CDCl₃ + DMSO) δ = 0,75, 1,27 (doblete), 2,03, 3,70, 5,2, 6,2, 6,55, 6,6 y 7,5 (multiplete), 8,6 (doblete), 10,1 ppm

10.

Cresta de ión molecular en el espectro de masas: 487

Calculado para C₂₉H₃₃N₃O₄: 487

EJEMPLO XXVI

=====

15. De forma análoga al método descrito en el ejemplo XXII, se convirtieron 5 g de 20-hidrazona de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10)9(11)-tetraen-ona, con 8 g de cloruro de adamantancarbo-
20. nilo, en 6,5 g de 20-N,N-diadamantancarbo-
nilhidrazona de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),
9(11)-tetraen-20-ona pura.

p.f.: 203 - 206°C

I.R. (en KBr): 3025, 1750, 1645, 1603, 1565, 1491, 1399, 1125, 1110 cm⁻¹

25.

R.M.N. (en CDCl₃): δ = 0,80, 1,27 (doblete), 1,70, 1,91, 1,95, 3,72, 5,2 (cuadruplete), 6,2, 6,55, 6,6 y 7,5 (espectro AB) ppm

EJEMPLO XXVII

=====

De forma análoga al método descrito en el ejemplo XXII, se convirtieron 5 g de 20-hidrazona de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10)9(11)-tetraen-20-ona, con 6 ml de cloruro de pivalilo, a 4,45 g de 20-N,N-dipivalilhidrazona de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona pura.

- 5. p.f.: 114 - 116^oC
- 10. I.R. (en KBr): 1751, 1649, 1607, 1570, 1495, 1223, 1120 cm⁻¹
- R.M.N. (en CDCl₃): δ = 0,78, 1,2, 1,91, 3,7, 5,17 (cuadruplete), 6,2, 6,55, 6,6 y 7,5 (espectro AB) ppm
- 15. Cresta de ión molecular en el espectro de masas: 550
- Calculado para C₃₃H₄₆N₂O₅: 550

EJEMPLO XXVIII

=====

- 20. Se disolvieron 3 g de 20-N-metilhidrazona de 3-hidroxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)tetraen-20-ona en 15 ml de piridina y se hizo reaccionar, durante 30 minutos, a temperatura ambiente, con 3,75 ml de anhídrido acético. Se añadieron 10 ml de metanol y la mezcla se agitó con metilisobutilcetona. A continuación se lavó varias veces con agua y la capa orgánica se concentró por evaporación a presión reducida. El residuo se cristalizó en heptano. Se obtuvo.
- 25.



ron 3,15 g de 3-acetato de $14\alpha,17\alpha$ -etilidendioxi-20-(N,N-metil,acetamino) imino-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3-ilo.

p.f.: 170 - 173°C

5.

I.R. (en KBr): 3035, 1760, 1660, 1490, 1403, 1200, 1128, 1112 cm^{-1}

R.M.N. (en CDCl_3): $\delta = 0,80, 1,29$ (doblete), 1,95, 2,02, 2,23, 3,10, 5,20 (cuadruplete), 6,30, 6,75, 6,82 y 7,60 (espectro AB) ppm

10.

Cresta de ión molecular en el espectro de masas: 466

Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{N}_2$: 466

EJEMPLO XXIX

=====

15. A una solución fría de 2,5 g de 20-N-metilhidrazona de 3-hidroxi- $14\alpha,17\alpha$ -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona en 20 ml de piridina, se añadieron, gota a gota, 3 ml de cloruro de 2-tiofeno-carbonilo. Después de 15 minutos, se añadió agua, la mezcla se agitó con metilisobutilcetona y se lavó varias veces con agua. Después de concentrar la capa orgánica por evaporación a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice. Como eluyente se utilizó benceno- 2 % de acetona. El rendimiento, después de cristalizar en metanol, fué

20. de 3,1 g de 3-tiofeno-carboxilato de $14\alpha,17\alpha$ -etilidendioxi-20-(N,N-metil-2-tiofeno-carbonil-amino) imino-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3-ilo.

25.

p.f. 206 - 209°C

388947



I.R. (en KBr): 3113, 3093, 3030, 1727, 1650, 1522, 1488, 1258, 1208, 1111, 1058, 728 cm^{-1}

R.M.N. (en CDCl_3 , DMSO-d_6 , pyr-d_5): $\delta = 0,85$, 1,37 (doblete), 2,05, 3,34, 5,31 (cuadruplete), 6,37 (amplio), 6,9 - 8,0 (multiplete) ppm

5.

Crosta de ión molecular en el espectro de masas:

602

Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$: 602

EJEMPLO XXX

=====

10.

A una solución de 2,5 g de 20-N-metilhidrazona de 3-hidroxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona, en 20 ml de piridina, se añadieron 7 g de cloruro de adamantancarboxilato. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente.

15.

A continuación, se añadió agua y la mezcla se sacudió con metilisobutilcetona. Después se lavó con agua varias veces y se concentró la capa orgánica mediante evaporación a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice utilizando como eluente benceno - 2 % de acetona. De las fracciones correctas, se

20.

obtuvieron 2,38 g de 3-adamantanocarboxilato de 14 α , 17 α -etilidendioxi-20-(N,N-metil-adamantan-carboxil-amino)imino-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3-ilo pura (después de cristalizar en una mezcla de metanol/cloruro de metileno).

25.

p.f. 194 - 198 $^{\circ}\text{C}$

I.R. (en KBr): 3030, 1756, 1650, 1488, 1403, 1205, 1113, 1103, 1053 cm^{-1}



R.M.N. (en $CDCl_3$): δ = 0,81, 1,32 (doblete),
1,97, 1,83 y 2,05, 3,07, 5,23 (cuadruplete),
6,30, (amplio), 6,7, 6,6 y 7,7 (espectro AB)
ppm

5.

EJEMPLO XXXI

=====

A una solución de 42 g de hidroclo-
ro de semicarbazida, en 105 ml de agua, se añadieron 105
ml de una solución de hidróxido sódico (10 %). La mez-
cla se filtró y se añadió entonces a una solución calien-
te de 10,5 g de 3-metoxi-14 α ,17 α -etilidendioxi-19-nor-
pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona en 735 ml de eta-
nol (96 %). Después de medio minuto apareció una turbi-
dez. El precipitado se filtró, se secó y se recrystalizó
en una mezcla de dimetilformamida y metilisobutilcetona.
Se obtuvieron 5,5 g de 20-semicarbazona de 3-metoxi-14 α ,
17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-
20-ona pura.

10.

15.

p.f.: 263 - 266°C

I.R. (in KBr): 3480, 3190, 3030, 1700, 1630,
1604, 1565, 1493, 1255, 1125, 1110 cm^{-1}

20.

R.M.N. (en $CDCl_3$, $DMSO-d_6$, $pyr-d_5$): δ = 0,72,
1,22 (doblete), 1,87, 3,72, 5,2 (cuadruplete),
6,25, 6,62, 6,70 y 7,51 (espectro AB) ppm

Cresta de ión molecular en el espectro de masas:

25.

425

Calculado para $C_{24}H_{31}O_4N_3$: 425

388947

EJEMPLO XXXIII



- Una solución de 5 g de 3-metoxi-14 α , 17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10,9(11))-tetraen-20-ona, en 50 ml de dimetilformamida y 50 ml de metanol,
5. se reflujo durante 18 horas con 3 g de reactivo de Girard. La mezcla de reacción se enfrió y disolvió en metilisobutilcetona. El disolvente se evaporó a presión. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se cromatografió en una columna de gel de sílice empleando como eluente cloruro de metileno-20 % de metanol. Después de evaporar el disolvente de las fracciones correctas, el residuo se cristalizó en metanol, obteniéndose 4,35 g de derivado T de Girard de 3-metoxi-14 α , 17 α -etilidendioxi-19-nor-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-ona.
 15. p.f.: 253 - 255 $^{\circ}$ C
I.R. (en KBr): 3420, 3150, 1699, 1630, 1609, 1568, 1498, 1405, 1230, 1110 cm^{-1}
R.M.N. (en CDCl_3) + DMSO): δ = 0,80, 1,29 (doblete), 2,20, 3,47, 3,77, 4,85 (doblete), 5,21 (cuadruplete), 6,20 (amplio), 6,58, 6,68 y 7,55 (espectro AB) ppm
 - 20.

N O T A
=====

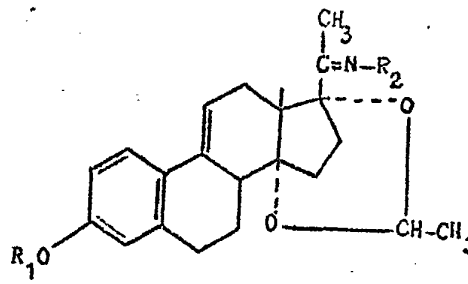
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.
- 25.



También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el nº 10.996/70 de 6 de marzo de 1970, 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 una Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 20-IMINOPREGNATETRAENOS, caracterizándose por lo siguiente:

10. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de 20-iminopregnatetraenos, de fórmula general:

I



15. en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que posee menos de 6 átomos de carbono y que puede estar sustituido por un grupo dimetilamino, o un residuo acilo derivado de un ácido carboxílico orgánico o de un ácido inorgánico; R_2 representa un grupo OR_3 , en el que R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo

20. alquilo inferior con menos de 6 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo arilmetilo o un residuo acilo derivado de un ácido orgánico carboxílico o de un ácido inorgánico, o R_2 representa un grupo N $\begin{matrix} R_4 \\ \diagdown \\ R_5 \end{matrix}$ en el que R_4 y R_5 ,

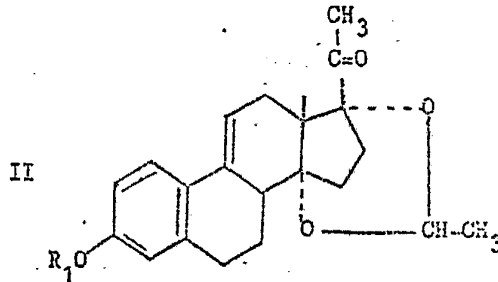
R5

Handwritten signature or mark.



que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior con menos de 6 átomos de carbono, un residuo acilo derivado de un ácido carboxílico orgánico, el grupo carboxamida o el grupo

5. $-CO-CH_2-N^+(CH_3)_3Cl^-$; caracterizado porque comprende hacer reaccionar una pregnatetraen-20-ona de fórmula general:

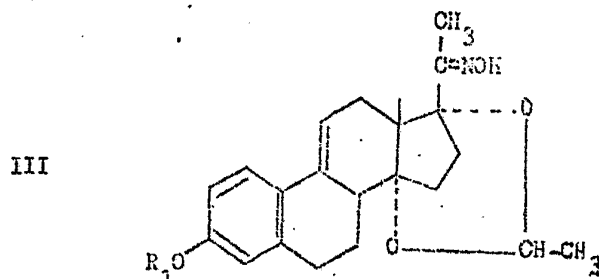


en la que R_1 se define como anteriormente, con una amina de fórmula H_2N-R_2 , en la que R_2 se define como anteriormente, pudiéndose convertir opcionalmente el derivado 20-inimopregnatetraeno así obtenido en otro compuesto de fórmula general I.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una

15. pregnatetraen-20-ona de fórmula general II con hidroxilamina y la oxima de pregnatetraen-20-ona resultante, de fórmula general:



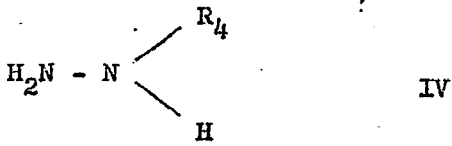
Handwritten signature or mark.

388947

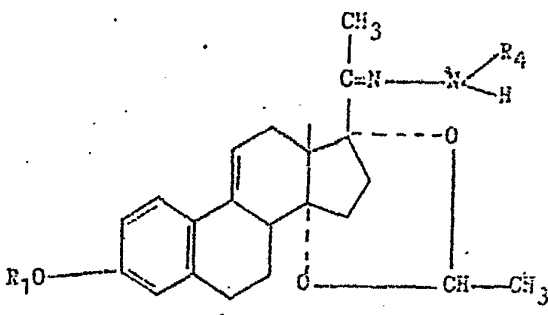


5. en la que R_1 se define como anteriormente, se hace reaccionar con un haluro apropiado de fórmula R_3 -hal o un sulfato de fórmula $(R_3)_2SO_4$, en donde R_3 representa un grupo alquilo inferior con menos de 6 átomos de carbono, un grupo arilo o un grupo arilmetilo, o con un anhídrido o halógeno apropiado derivado de un ácido orgánico carboxílico o de un ácido inorgánico.

10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una pregnatetraen-20-ona de fórmula general II con una amina de fórmula:



15. en la que R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior con menos de 6 átomos de carbono y la 20-hidrazona de pregnatetraen-20-ona resultante de fórmula general:



20. en la que R_1 y R_4 se definen como anteriormente, se hace reaccionar con un anhídrido o halogenuro derivados de un ácido carboxílico orgánico.

4.- Procedimiento para la obtención

boj

388947⁵ MAR.



de derivados de 20-aminopregnatetraenos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 42 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid,

5 MAR. 1971

KONINKLIJKE NEDERLANDSCHE GIST- EN SPIRITUSFABRIEK N.V.

GOMEZ ACEBO Y MODEY
c. n. Firmado: F. Hernández Ruiz