

-7 MAR. 1978

10 ES 11 21 22

NUMERO	462.437
FECHA DE PRESENTACION	16-9-77

10 A1



ESPAÑA

**CONCEDIDA**

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
76-28026	17-9-76	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS 2,2-DIMETIL-19-NOR-ESTEROIDES"

71 SOLICITANTE (S)

ROUSSEL-UCLAF 1760 E

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

35 Boulevard des Invalides, 75007 París, Francia

72 INVENTOR (ES)

Lucien Nedelec, Vesperto Torelli y Robert Fournex

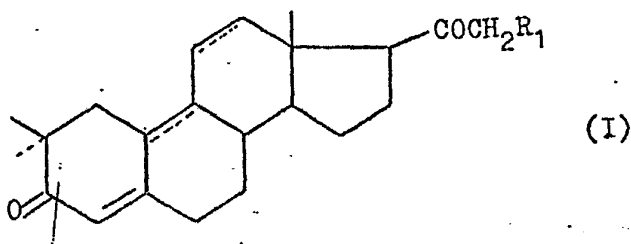
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.539)

MCG.

1 La presente invención tiene por objeto un procedimiento para preparar nuevos 2,2-dimetil-19-nor-esteroides de fórmula I:



10 en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, una agrupación hidroxilo, una agrupación aciloxi  $OCOR_2$ , representando  $R_2$  un radical hidrocarbonado que contiene de 1 a 17 átomos de carbono, o un átomo de hidrógeno, y las líneas de trazos representan uno o dos dobles enlaces eventuales, en 9(10) y 11(12).

15 Cuando  $R_1$  representa un radical  $-OCOR_2$ , se trata de preferencia del resto aciloxi derivado de un ácido alifático o cicloalifático saturado o insaturado, y sobre todo del resto de un ácido alcanico tal como el ácido acético, propiónico, butírico, isobutírico o undecílico, de un  
20 ácido cicloalcoholcarboxílico o cicloalcanico, tal como, por ejemplo, ácido ciclopropil-, ciclopentil- o ciclohexilcarboxílico, ciclopentil- o ciclohexilacético o propiónico, ácido benzoico, un ácido fenilalcanico tal como el ácido fenilacético o fenilpropiónico.

25 La invención tiene por objeto, sobre todo, un procedimiento para preparar compuestos que responden a la fórmula I para los que los ciclos B y C no llevan insaturación etilénica, aquéllos para los que el ciclo C no lleva insaturación etilénica y el ciclo B lleva una insaturación etilénica: en 9(10), y aquéllos para los que los ciclos B y C

1 llevan enlaces etilénicos en 9(10) y 11(12).

Se pueden citar igualmente los compuestos de fórmula I para los que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, aquellos para los que  $R_1$  representa una agrupación OH, y aquellos para los que  $R_1$  representa una agrupación acetoxi.

Entre los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención se pueden citar particularmente:

- la 2,2-dimetil-19-nor-pregn-4-en-3,20-diona.
- la 21-acetoxi-2,2-dimetil-19-nor-pregn-4-en-3,20-diona.
- 10 - la 2,2-dimetil-21-hidroxi-19-nor-pregn-4-en-3,20-diona.
- la 2,2-dimetil-19-nor-pregna-4,9-dien-3,20-diona.
- la 21-acetoxi-2,2-dimetil-19-nor-pregna-4,9-dien-3,20-diona.
- la 2,2-dimetil-21-hidroxi-19-nor-pregna-4,9-dien-3,20-diona.
- 15 - la 2,2-dimetil-19-nor-pregna-4,9,11-trien-3,20-diona.
- la 21-acetoxi-2,2-dimetil-19-nor-pregna-4,9,11-trien-3,20-diona.
- la 2,2-dimetil-21-hidroxi-19-nor-pregna-4,9,11-trien-3,20-diona.
- 20 - la 2,2-dimetil-21-hidroxi-19-nor-pregna-4,9,11-trien-3,20-diona.

Además, se pueden citar los productos de fórmula I siguientes:

- la 2,2-dimetil-21-(butanoiloxi)-19-nor-pregn-4-en-3,20-diona.
- 25 - la 2,2-dimetil-21-propanoiloxi-19-nor-pregn-4-en-3,20-diona.

Los compuestos de fórmula I presentan interesantes propiedades farmacológicas; en particular, son antagonistas de la aldosterona, y aumentan la diuresis hidrosodada con conservación del potasio orgánico, estando desprovis-

30

030278

1     tos de efectos secundarios. Por tanto, se pueden utilizar  
para luchar contra la hipertensión arterial y las insufi-  
ciencias cardiacas.

5     Así, los productos de fórmula I, y sobre todo los  
descritos en los ejemplos, se pueden emplear como medica-  
mentos.

A título de medicamentos se pueden citar más par-  
ticularmente:

- la 2,2-dimetil-21-hidroxi-19-nor-pregn-4-en-3,20-diona.
- 10 - la 2,2-dimetil-21-hidroxi-19-nor-pregna-4,9,11-trien-  
-3,20-diona.

La posología útil varía en función de la afección  
a tratar y de la vía de administración; puede ir, por ejem-  
plo, de 10 mg a 1 g por día en adultos, por vía oral.

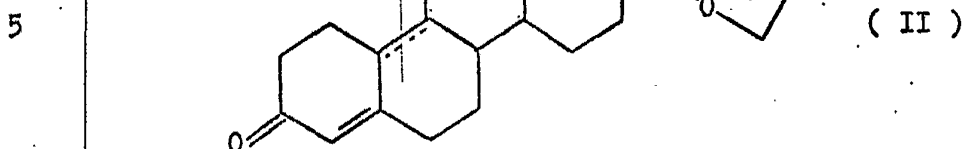
15     Los compuestos de fórmula I se utilizan por vía  
bucal, rectal, transcutánea o intravenosa. Pueden ser pres-  
critos en forma de comprimidos, comprimidos revestidos, se-  
llos, cápsulas, granulados, emulsiones, jarabes, suposito-  
rios y suspensiones inyectables.

20     Los productos de fórmula I se pueden emplear para  
preparar composiciones farmacéuticas que contienen, a títu-  
lo de principio activo, al menos uno de dichos productos.

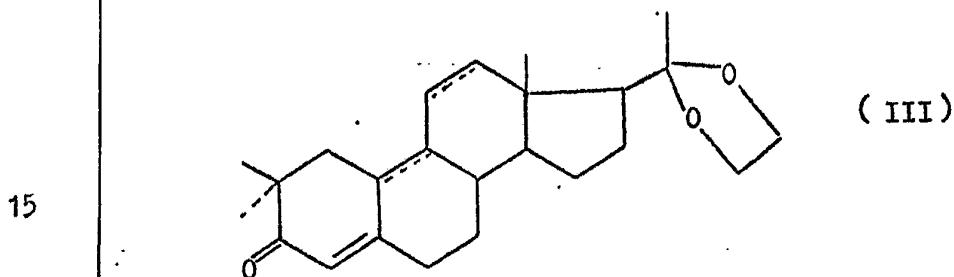
El o los principios activos se pueden incorporar  
allí a excipientes habitualmente empleados en estas compo-  
siciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lac-  
tosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, ve-  
hículos acuosos o no, cuerpos grasos de origen animal o ve-  
getal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes  
humectantes, dispersantes o emulgentes, y conservadores.

30     El procedimiento de preparación de los productos

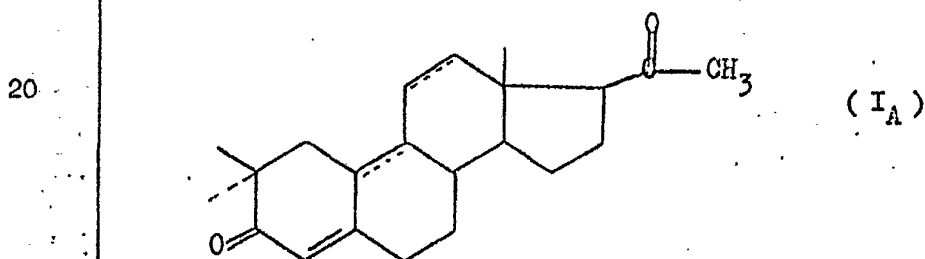
1 de fórmula I se caracteriza porque se somete un compuesto  
de fórmula II:



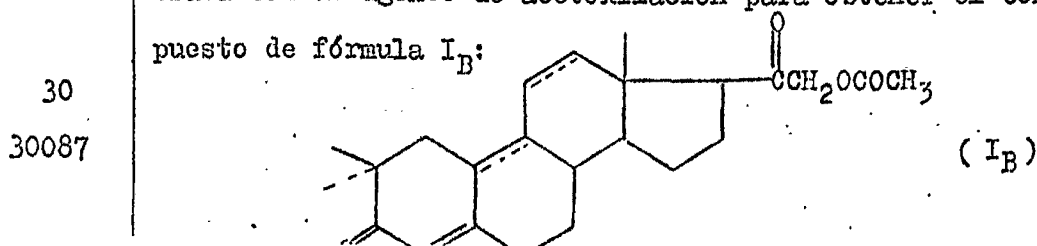
10 en la que las líneas de trazos conservan el mismo significa-  
do que antes, a la acción de un haluro de metilo, en presen-  
cia de un agente básico, a baja temperatura, y se obtiene  
así el compuesto de fórmula III:



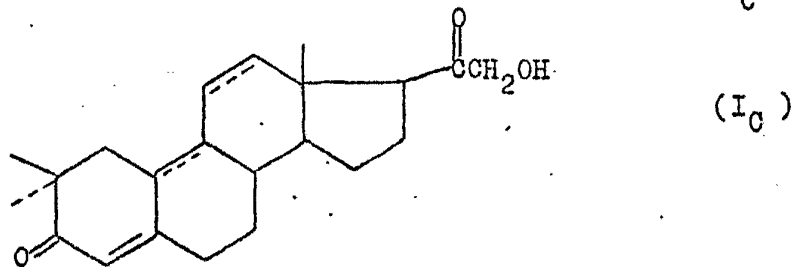
20 que se somete a la acción de un agente de desacetilización,  
para obtener el compuesto de fórmula I<sub>A</sub>:



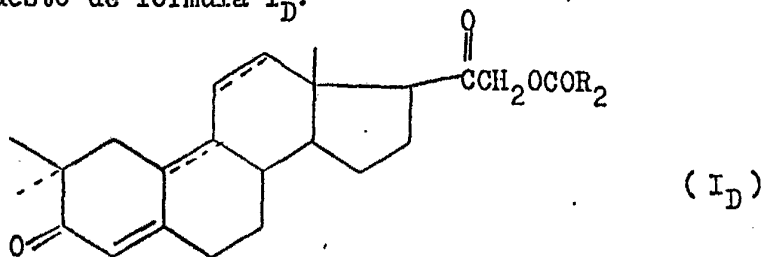
25 que se somete si se desea, o bien a la acción de tetraace-  
tato de plomo, o bien a la acción de un agente de oxalila-  
ción, y luego a la de un agente de halogenación, para ob-  
tener el derivado 21-halogenado correspondiente, que se  
trata con un agente de acetoxilación para obtener el com-  
puesto de fórmula I<sub>B</sub>:



1 que se somete, si se desea, a la acción de un agente de saponificación, para obtener el compuesto de fórmula I<sub>C</sub>:



10 que se somete, si se desea, a la acción de un ácido de fórmula R<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, o de un derivado funcional de este ácido, representando R<sub>2</sub> un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarburo que contiene de 1 a 17 átomos de carbono, para obtener el compuesto de fórmula I<sub>D</sub>:



En una forma preferida de realización del procedimiento se trabaja como sigue:

20 - El haluro de metilo es yoduro de metilo, y el agente básico es un alcoholato alcalino como el terc-butolato potásico; realizándose ventajosamente la reacción en un disolvente aprótico como el tetrahidrofurano.

25 - El agente de desacetilización utilizado es de preferencia un agente ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, cítrico o paratoluensulfónico. Esta desacetilización se puede efectuar en el seno de uno o varios disolventes, tales como un alcohol como el metanol, etanol o isopropanol, o una cetona como la acetona

- La reacción con el tetraacetato de plomo tiene lugar en presencia de eterato de trifluoruro de boró.

30 - El agente de oxalilación es el oxalato de etilo.

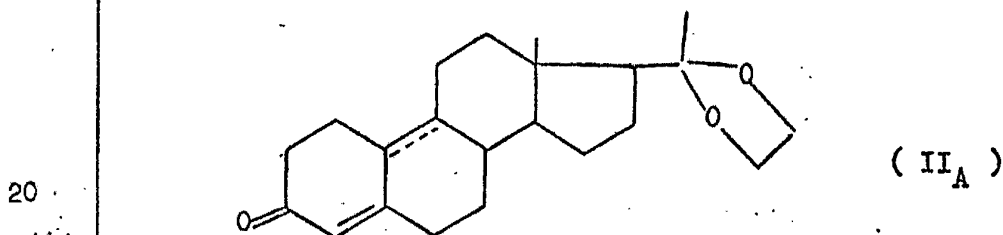
- 1                   - El agente de halogenación es el yodo o bromo.  
                   - El agente de acetoxilación es el acetato potásico.  
                   - El agente de saponificación es de preferencia  
 5 una base alcalina como la sosa, potasa, carbonato potásico o carbonato ácido potásico, y la reacción de saponificación se realiza de preferencia en el seno de un alcohol inferior tal como metanol o etanol.

                  El derivado funcional de ácido utilizado es de preferencia un haluro de ácido, por ejemplo el bromuro o cloruro, o bien un anhídrido de ácido.  
 10

                  Los productos de fórmula II útiles para la preparación de los productos de fórmula I son productos nuevos.

                  Se pueden preparar a partir de los correspondientes derivados 20-oxo, que son productos conocidos y están descritos, por ejemplo, en las patentes francesas 1.370.566, 15 1.369.324 y 1.468.636.

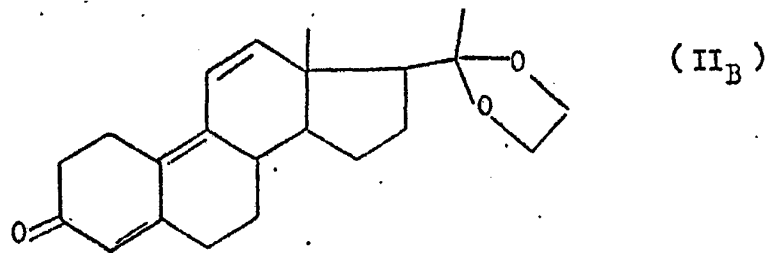
                  Para preparar el compuesto de fórmula II<sub>A</sub>:



                  en la que la línea de trazos representa un doble enlace eventual en 9(10), se forma la enamina en 3 del compuesto dicetónico correspondiente, que se transforma en sal de eniminio por acción de un ácido fuerte, se somete la sal de eniminio así obtenida a la acción de un agente de cetalización, para obtener la sal de eniminio del compuesto de fórmula II<sub>A</sub>, que se somete a una hidrólisis alcalina para obtener el compuesto II<sub>A</sub> buscado.

30

                  Para preparar el compuesto de fórmula II<sub>B</sub>:



10 se somete la 19-nor-pregna-4,9,11-trien-3,20-diona a la acción de un agente de cetalización, se obtiene el correspondiente dicetal en posición 3 y 20, que se somete a la acción de un agente ácido débil capaz de hidrolizar selectivamente la agrupación cetal en posición 3, para obtener el compuesto de fórmula II<sub>B</sub> buscado.

La preparación de los compuestos de fórmulas II<sub>A</sub> y II<sub>B</sub> se da más adelante, en la parte experimental.

15 Se van a dar a continuación, a título no limitativo, unos ejemplos de realización de la invención.

Preparación 1: 20,20- $\sqrt{1,2}$ -etanodiil-bis(oxi)-19-nor-pregna-4-en-3-ona

Etapa A: 3-pirrolidino-19-nor-pregna-3,5-dien-20-ona

20 Se agitan 8,3 g de 19-nor-pregna-4-en-3,20-diona con 33 cm<sup>3</sup> de metanol y 8,3 cm<sup>3</sup> de pirrolidina, durante 20 minutos, a temperatura ambiente, y luego se hiela durante dos horas y se filtra bajo presión reducida. Así se obtienen 9,76 g de 3-pirrolidino-19-nor-pregna-3,5-dien-20-ona, que funde a 170°C.

Etapa B: 20,20- $\sqrt{1,2}$ -etanodiil-bis(oxi)-19-nor-pregna-4-en-3-ona

25 A una solución de 5,9 g de 3-pirrolidino-19-nor-pregna-3,5-dien-20-ona en 15 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno se añaden 10 cm<sup>3</sup> de una solución 1,9N de ácido clorhídrico en.

1 acetato de etilo, y luego se concentra a sequedad. Así se  
obtiene un residuo al que se añaden 30 cm<sup>3</sup> de etilenglicol,  
15 cm<sup>3</sup> de ortoformiato de etilo y 600 mg de ácido paratoluen  
5 sulfónico monohidrato. Se calienta la mezcla de reacción  
bajo corriente de nitrógeno, a 90°C, durante una hora. Tras  
enfriamiento hasta temperatura ambiente se añaden 12 cm<sup>3</sup> de  
amoníaco concentrado y 30 cm<sup>3</sup> de metanol. Se agita la sus-  
pensión obtenida durante 16 horas, se diluye con agua, se  
10 somete a extracción con cloruro de metileno, se lava con  
agua, se seca y se evapora a sequedad la fase orgánica. El  
residuo purificado por cromatografía sobre sílice (eluyente:  
benceno-acetato de etilo 9-1) proporciona 5,01 g del pro-  
ducto buscado, que funde a 135°C.

15 Preparación 2: 20,20- $\beta$ ,2-etanodiil-bis(oxi)-19-nor-pregna-  
-4,9-dien-3-ona

Etapa A: 3-pirrolidino-19-nor-pregna-3,5(10),  
9(11)-trien-20-ona

20 Se introducen 9 g de 19-nor-pregna-4,9-dien-3,20-  
diona y 9 cm<sup>3</sup> de pirrolidina en 45 cm<sup>3</sup> de metanol. Se hie-  
la, se filtra bajo presión reducida, se lava y se seca el  
precipitado obtenido. Se obtienen así 9,3 g del producto de-  
sado, que funde a 174°C.

Etapa B : 20,20- $\beta$ ,2-etanodiil-bis(oxi)-19-nor-  
-pregna-4,9-dien-3-ona

25 A una solución de 9,5 g del producto obtenido en  
la etapa A, en 50 cm<sup>3</sup> de cloroformo, se añaden 30 cm<sup>3</sup> de  
una solución 1,95M de ácido clorhídrico en acetato de eti-  
lo, y se destila a sequedad bajo presión reducida. El resi-  
duo se disuelve bajo corriente de nitrógeno, en 45 cm<sup>3</sup> de  
30 etilenglicol. Se añaden a la solución obtenida 950 mg de

1 ácido paratoluensulfónico monohidratado y 22,5 cm<sup>3</sup> de orto-  
formiato de etilo, y luego se agita la mezcla durante una  
hora y media, calentando a 80-90°C. Tras enfriamiento hasta  
temperatura ambiente se añaden 30 cm<sup>3</sup> de amoníaco, 15 cm<sup>3</sup> de  
5 agua y 90 cm<sup>3</sup> de metanol. Se mantiene la mezcla obtenida ba-  
jo agitación durante una hora, a temperatura ambiente, se  
diluye con agua, se somete a extracción con cloruro de me-  
tileno, y se destila. El extracto seco se cromatografía so-  
bre sílice (eluyente: benceno-acetato de etilo 8-2), para  
1 10 dar 7,03 g del producto esperado, que funde a 143°C tras re-  
cristalización en éter isopropílico.

Preparación 3: 20,20- $\square$ 1,2-etanodiil-bis(oxi) $\square$ 7-19-nor-pregna-  
-4,9,11-trien-3-ona

15 Se disuelven 4 g de 19-nor-pregna-4,9,11-trien-  
-3,20-diona en 120 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Se añaden a la solu-  
ción obtenida 4 g de clorhidrato de piridina y 20 cm<sup>3</sup> de  
etilenglicol, y se lleva la mezcla de reacción a reflujo  
durante 8 horas, bajo corriente de nitrógeno. Luego se en-  
fría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y  
20 se vierte en una solución saturada de carbonato ácido sódi-  
co. Se decanta la fase orgánica, se lava con agua, se seca  
y se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en una  
solución que contiene 132 cm<sup>3</sup> de metanol, 26,3 cm<sup>3</sup> de agua  
y 1,3 g de ácido cítrico. Se agita la solución durante vein-  
25 te minutos a temperatura ambiente, y se vierte en una solu-  
ción saturada de carbonato ácido sódico. Se somete a ex-  
tracción con cloruro de metileno. El extracto seco se cro-  
matografía sobre sílice (eluyente: benceno-acetato de eti-  
lo, trietilamina 80-20-0,5). Se obtienen así, tras recrista-  
lización en éter isopropílico, 2,390 g de 20,20- $\square$ 1,2-eta-

1 nodiil-bis(oxi)7-19-nor-pregna-4,9,11-trien-3-ona, que funde a 116°C.

Ejemplo 1: 2,2-dimetil-19-nor-pregna-4-en-3,20-diona

5 Se disuelven bajo corriente de nitrógeno 345 mg de 20,20-~~1~~2-etanodiil-bis(oxi)7-19-nor-pregn-4-en-3-ona en 3 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y 1,5 cm<sup>3</sup> de yoduro de metilo, y se enfría la solución obtenida a -60°C. Se añade lentamente, en 15 minutos, una solución de 700 mg de terc-butilato potásico en 4 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano anhidro. Tras 10 25 minutos se añade de nuevo una solución de 450 mg de terc-butilato potásico en 4 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. Se deja reaccionar durante 10 minutos a -60°C, y se acidifica por adición de 2 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado. Se diluye con agua y se mantiene luego la mezcla de reacción 15 bajo agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se somete a extracción con cloruro de metileno, y se destila. El extracto seco, cromatografiado sobre sílice (eluyente: benceno-acetato de etilo 9-1), proporciona 228 mg de 2,2-dimetil-19-nor-pregn-4-en-3,20-diona, que funde a 169°C.

20 Ejemplo 2: 21-acetoxi-2,2-dimetil-19-nor-pregn-4-en-3,20-  
-diona

Etapa A: 2,2-dimetil-3,20,23-trioxo-19,21-dinor-  
-col-4-enoato de etilo

25 A una solución de 455 mg de 2,2-dimetil-19-nor-pregn-4-en-3,20-diona en 4 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro se añaden 106 mg de metilato sódico y 0,75 cm<sup>3</sup> de oxalato de etilo, y se agita la mezcla durante una hora a temperatura ambiente. Luego se acidifica la solución obtenida, con HCl diluido. Se decanta la fase orgánica, se seca y se destila a sequedad. Se obtiene así el producto buscado, que se utili-

1 za tal cual para la etapa siguiente.

Etapa B: 21-acetoxi-2,2-dimetil-19-nor-pregn-4-en-  
-3,20-diona

5 Se añaden 6 cm<sup>3</sup> de metanol y 1,17 cm<sup>3</sup> de potasa metanólica 1,18N al producto obtenido en la etapa A.

Se agita la suspensión obtenida a -20°C, y se añade gota a gota en 15 minutos una solución de 350 mg de yodo en 7 cm<sup>3</sup> de metanol. Se continúa la agitación a -20-25°C durante una hora, y luego se añaden 1,4 cm<sup>3</sup> de potasa acuosa N, se vuelve a agitar 5 minutos, se diluye con agua y se somete a extracción con cloruro de metileno.

10

El extracto seco se disuelve en 12 cm<sup>3</sup> de acetona. Se añade 1 g de acetato potásico anhidro y se calienta la mezcla a reflujo, bajo corriente de nitrógeno, durante una hora y media, y luego se enfría y se diluye con agua. Se extrae con cloroformo. El extracto se purifica por cromatografía sobre sílice (eluyente: benceno-acetato de etilo 8-2). Se obtienen así 248 mg del producto buscado, que funde a 110°C, y luego a 140°C tras recristalización con metanol.

15

20 Ejemplo 3: 2,2-dimetil-21-hidroxi-19-nor-pregn-4-en-3,20-  
-diona

Se introducen 650 mg del compuesto preparado en el ejemplo 2, en 13 cm<sup>3</sup> de metanol.

Se calienta la suspensión obtenida a reflujo, bajo borboteo de nitrógeno, durante 15 minutos, y luego se añaden 170 mg de carbonato ácido potásico, 1,7 cm<sup>3</sup> de agua, y se continua el reflujo durante 40 minutos. Luego, la solución de reacción se acidifica, se diluye con agua y se somete a extracción con cloruro de metileno. El extracto seco se purifica por cromatografía sobre sílice (eluyente: benceno-

25

30

1 -acetato de etilo 8-2) y recristalización en una mezcla de cloruro de metileno y éter isopropílico. Así se obtienen 438 mg de 2,2-dimetil-21-hidroxi-19-nor-pregna-4-en-3,20-diona que funde a 156°C.

5 Ejemplo 4: 2,2-dimetil-19-nor-pregna-4,9-dien-3,20-diona.

Se introducen 7,32 g de 20,20- $\alpha$ ,2-etanodiil-bis(oxi)-19-nor-pregna-4,9-dien-3-ona bruta obtenida precedentemente, en 50 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y 15 cm<sup>3</sup> de yoduro de metilo, se enfría la mezcla reaccionante a -60°C bajo agitación y corriente de nitrógeno y se introducen, en 30 minutos, 10 g de terbutilato de potasio en solución en 50 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. Se mantiene la agitación durante 40 minutos a -60°C después del fin de la adición y luego se añaden 40 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 5N. Se deja volver la mezcla reaccionante a la temperatura ambiente, se mantiene bajo agitación durante una hora, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto seco se purifica por cromatografía sobre sílice eluyéndose con benceno y después con una mezcla de benceno con 5% de acetato de etilo. Se obtienen así 4,14 g del producto buscado que funde a 92°C después de recristalización en una mezcla de éter isopropílico y éter de petróleo (P. de eb. = 40-70°C).

15 Ejemplo 5: 21-acetoxi-2,2-dimetil-19-nor-pregna-4,9-dien-3,20-diona.

25 Etapas A: 2,2-dimetil-3,20,23-trioxo-19,21-dinor-17- $\alpha$ -col-4,9-dienoato de etilo

A una solución de 4,9 g del producto preparado en el ejemplo 4, en 50 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro, se añaden, bajo agitación y corriente de nitrógeno, 5 cm<sup>3</sup> de oxalato de etilo y 1,1 g de dispersión de hidruro de sodio al 50% en

1 aceite. Se agita durante una hora y después se filtra la  
solución. Se añaden 40 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2N al fil-  
trado, se agita durante 20 minutos y se decanta la fase or-  
gánica, se la seca y se la destila a sequedad. Se obtiene  
5 así el producto buscado (P. de f. = 110-115°C).

Etapa B:

Se opera como en el ejemplo 2, etapa B.

Se obtiene así la 21-acetoxi-2,2-dimetil-19-nor-  
-pregna-4,9-dien-3,20-diona, que funde a 142°C tras puri-  
10 ficación sobre sílice y recristalización en metanol.

Ejemplo 6: 2,2-dimetil-21-hidroxi-19-nor-pregna-4,9-dien-  
-3,20-diona

Se introducen bajo agitación y borboteo de nitró-  
geno 2,5 g de 21-acetoxi-2,2-dimetil-19-nor-pregna-4,9-dien-  
15 -3,20-diona en 50 cm<sup>3</sup> de metanol. La solución así obtenida  
se lleva a reflujo, y se añade una solución de 700 mg de  
carbonato ácido potásico en 7 cm<sup>3</sup> de agua destilada. Se man-  
tiene bajo agitación durante una hora y cuarto a reflujo,  
se enfría hasta temperatura ambiente, y se añaden 0,5 cm<sup>3</sup>  
20 de ácido acético. Se concentra hasta volumen pequeño, se  
diluye con agua y se somete a extracción con acetato de eti-  
lo. El extracto seco se purifica por cromatografía sobre  
sílice (eluyente: benceno-acetato de etilo 90-10). Así se  
obtienen 1,41 g del producto buscado, que funde a 110°C tras  
25 recristalización por disolución a reflujo de 30 volúmenes  
de éter etílico y concentración hasta 5 volúmenes.

Ejemplo 7: 2,2-dimetil-19-nor-pregna-4,9,11-trien-3,20-diona

Etapa A: 20,20- $\sqrt{1}$ ,2-etanodiil-bis(oxi)-2,2-dime-  
til-19-nor-pregna-4,9,11-trien-3-ona

30 Se introducen 510mg de 20,20- $\sqrt{1}$ ,2-etanodiil-bis-

1 (oxi)7-19-nor-pregna-4,9,11-trien-3-ona en 3 cm<sup>3</sup> de tetra-  
hidrofurano anhidro. Se añade 1 cm<sup>3</sup> de yoduro de metilo, y  
se enfría la mezcla de reacción, bajo corriente de nitróge-  
no, hacia -60°C. Luego se añaden 700 mg de terc-butolato po-  
5 tásico en solución en 4,5 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. Se agi-  
ta durante una hora a -60°C, y se vierte sobre una solución  
saturada de cloruro amónico, se somete a extracción con  
acetato de etilo, se lava con agua, se seca y se destila  
a sequedad bajo presión reducida. Se obtiene un residuo que  
10 se purifica por cromatografía sobre sílice (eluyente: ben-  
ceno-acetato de etilo 95-5). Así se obtienen 380 mg del  
producto buscado, que funde a 112-114°C.

Etapa B: 2,2-dimetil-19-nor-pregna-4,9,11-trien-  
-3,20-diona

15 Se introducen 3,5 g del producto preparado en la  
etapa A en 25 cm<sup>3</sup> de acetona. Se añaden a la solución obte-  
nida 5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 5N, se mantiene una hora a  
temperatura ambiente, se diluye con un exceso de solución  
saturada de carbonato ácido sódico, y se somete a extrac-  
20 ción con cloroformo, y se obtienen 3,1 g de extracto seco  
que se cromatografía sobre sílice (eluyente: benceno-ace-  
tato de etilo 90-10). Así se obtienen 2,7 g del producto  
buscado, p.f. = 110°C tras recristalización con éter iso-  
propílico.

25 Ejemplo 8: 21-acetoxi-2,2-dimetil-19-nor-pregna-4,9,11-  
-trien-3,20-diona

Etapa A: 2,2-dimetil-3,20,23-trioxo-19,21-dinor-  
-cola-4,9,11-trienoato de etilo

30 Se introduce 1 g de 2,2-dimetil-19-nor-pregna-4,  
9,11-trien-3,20-diona en 10 cm<sup>3</sup> de benceno. Se añade a la

1 solución obtenida 1 cm<sup>3</sup> de oxalato de etilo y 200 mg de  
hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite). Se agita a  
temperatura ambiente con corriente de nitrógeno, durante  
una hora y media aproximadamente. Se diluye con un exceso  
5 de ácido clorhídrico 2N; se agita, se decanta y se somete a  
extracción con acetato de etilo. Se lava con agua, se seca  
y se destila bajo presión reducida. El residuo se purifica  
por cromatografía sobre sílice (eluyente: benceno-acetato  
de etilo 80-20). Así se obtienen 1,08 g del producto bus-  
10 cado, amorfo, que se utiliza tal cual para la etapa siguien-  
te.

Etapa B: Se trabaja como en la etapa B del ejemplo  
2, partiendo del producto preparado en la etapa A del pre-  
sente ejemplo, y se obtiene así 1 g del producto buscado.

15 Ejemplo 9: 2,2-dimetil-21-hidroxi-19-nor-pregna-4,9,11-  
-trien-3,20-diona

Se introducen 2,35 g de 21-acetoxi-2,2-dimetil-19-  
-nor-pregna-4,9,11-trien-3,20-diona en 45 cm<sup>3</sup> de metanol. Se  
lleva a reflujo bajo corriente de nitrógeno la solución ob-  
20 tenida, y se añade una solución de 650 mg de carbonato áci-  
do potásico en 6,5 cm<sup>3</sup> de agua. Se mantiene el reflujo du-  
rante una hora, se enfría, se diluye con agua, se lleva a  
pH 4 por adición de ácido acético, y se somete a extracción  
con acetato de etilo. El extracto seco se purifica por cro-  
25 matografía sobre sílice (eluyente: benceno-acetato de eti-  
lo 80-20). Se obtienen 720 mg de un producto que se purifi-  
ca por recristalización en una mezcla de cloruro de metile-  
no y éter de petróleo (p.eb.: 40-70°C). Así se obtienen 637  
mg de 2,2-dimetil-21-hidroxi-19-nor-pregna-4,9,11-trien-3,20-  
30 -diona, que funde a 153°C.

1 Ejemplo 10: Ejemplo de composiciones farmacéuticas

Se han preparado comprimidos con 50 mg de producto del ejemplo 3 como principio activo, y que responden a la fórmula:

- 5
- Producto del ejemplo 3 50 mg
  - Excipiente (talco, almidón, estearato de magnesio) c.s. para un comprimido

10

15

20

25

30

30087

1

REIVINDICACIONES

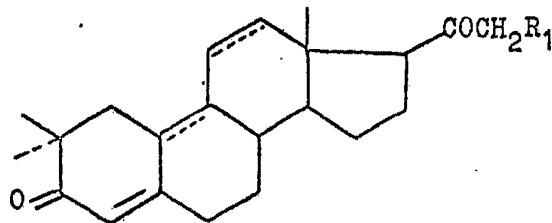
5

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:

10

1ª. -- Procedimiento para preparar nuevos 2,2-dimetil-19-nor-esteroides de fórmula I:

15

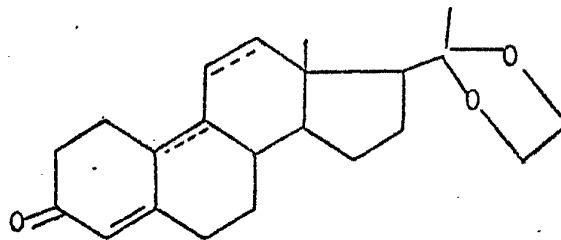


( I )

20

en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, una agrupación hidroxilo, una agrupación aciloxi  $OCOR_2$ , representando  $R_2$  un radical hidrocarbonado que contiene de 1 a 17 átomos de carbono o un átomo de hidrógeno, y las líneas de trazos representan uno o dos dobles enlaces eventuales en 9(10) y 11(12), caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula II:

25



( II )

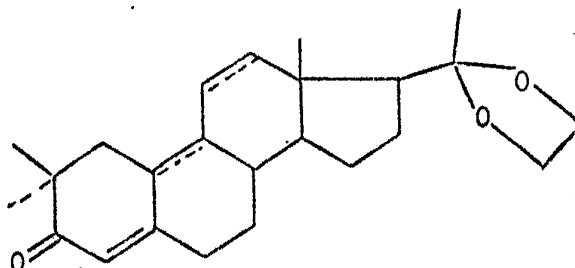
30

en la que las líneas de trazos conservan el mismo significado que antes, a la acción de un haluro de metilo, en pre-

30087

1       sencia de un agente básico, a baja temperatura, y se obtiene así el compuesto de fórmula III:

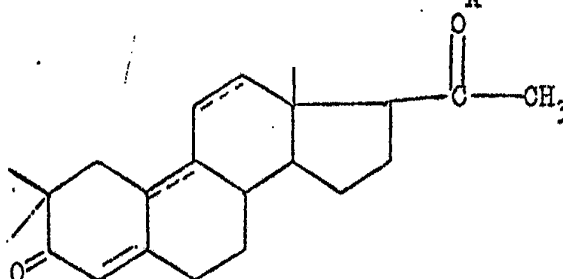
5



(III)

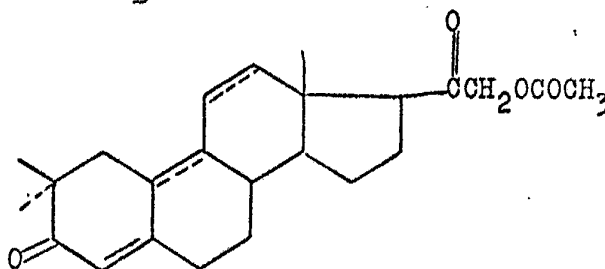
que se somete a la acción de un agente de desacetilización, para obtener el compuesto de fórmula I<sub>A</sub>:

10

(I<sub>A</sub>)

15       que se somete, si se desea, o bien a la acción de tetraacetato de plomo o bien a la acción de un agente de oxalilación, y luego a la de un agente de halogenación, para obtener el derivado 21-halogenado correspondiente, que se trata con un agente de acetoxilación para obtener el compuesto de fórmula I<sub>B</sub>:

20

(I<sub>B</sub>)

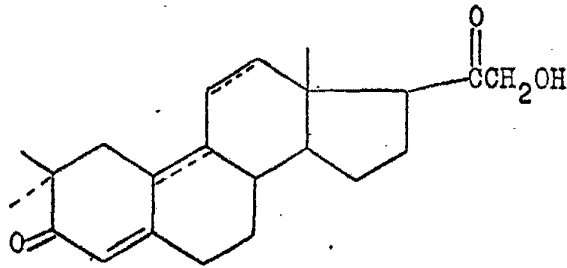
25

que se somete, si se desea, a la acción de un agente de saponificación, para obtener el compuesto de fórmula I<sub>C</sub>:

30

30087

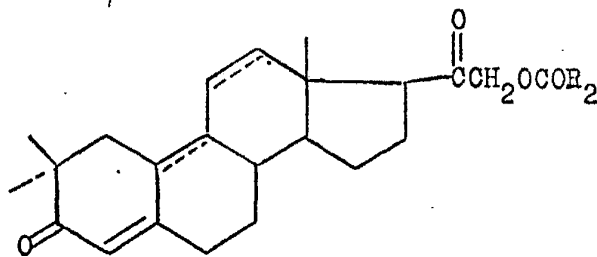
1

(I<sub>C</sub>)

5

que se somete, si se desea, a la acción de un ácido de fórmula  $R_2CO_2H$  o de un derivado funcional de este ácido, representando  $R_2$  un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarburo que contiene de 1 a 17 átomos de carbono, para obtener el compuesto de fórmula I<sub>D</sub>:

10

(I<sub>D</sub>)

15

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I, tal como se han definido en la reivindicación 1ª, para los que los ciclos B y C no llevan insaturación etilénica.

20

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I, tal como se han definido en la reivindicación 1ª, para los que el ciclo C no lleva insaturación etilénica, y el ciclo B lleva una insaturación etilénica en 9(10).

25

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I, tal como se han definido en la reivindicación 1ª, para los que los ciclos B y C llevan enlaces etilénicos en 9(10) y 11(12).

30

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I, tal

30087

1 como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones  
1ª a 4ª, para los que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno.

5 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-  
racterizado porque se preparan compuestos de fórmula I, tal  
como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones  
1ª a 4ª, para los que  $R_1$  representa una agrupación OH.

10 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-  
racterizado porque se preparan compuestos de fórmula I, tal  
como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones  
1ª a 4ª, para los que  $R_1$  representa una agrupación acetoxi.

8ª.- Procedimiento para preparar nuevos 2,2-dime-  
til-19-nor-esteroides.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-  
cede y con los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de VEINTE hojas escritas a má-  
quina por una sola cara.

Madrid, 24. SEI. 1977

P.A.

Alberto de Elzabur  
Por Poder,

20

25

30

30087

VAL