



264418

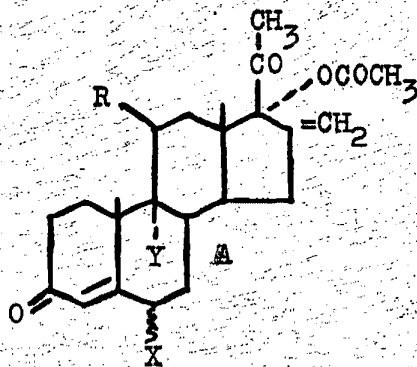
PATENTE  
DE  
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE  
16-METILEN-17ALFA-ACETOXI-PROGESTERONA", a favor de la firma  
alemana E. MERCK A.G., domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha descubierto que los derivados de 16-metilen-  
-17alfa-acetoxi-progesterona de la fórmula general A



en la que:

X = H, Cl, F o CH<sub>3</sub>,

Y = H o halógeno,

R = H u OH,

con la condición de que  
Y significa hidrógeno  
únicamente cuando R es  
igual a H,

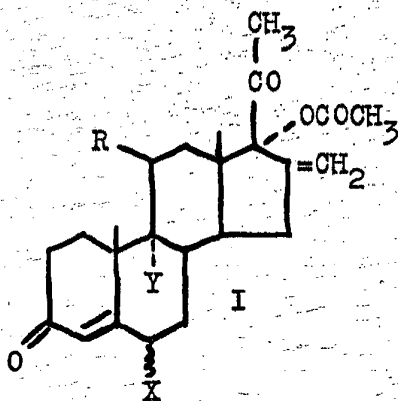


264418

y sus derivados insaturados en posición 1,2 y/o 6,7, poseen, en comparación con compuestos análogos que carecen de grupo metileno en posición 16, una acción progestativa reforzada.

5. El objeto de este invento es un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona de la mencionada fórmula A y sus derivados insaturados en posición 1,2 y/o 6,7, que consiste en

a) transformar un derivado de 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona de la fórmula I



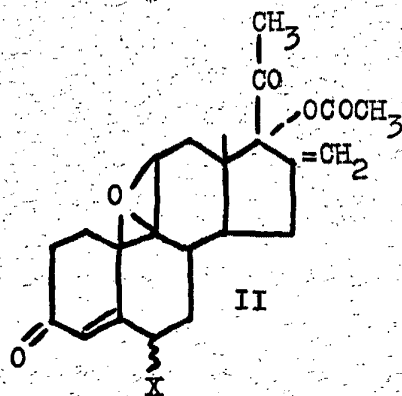
en la que R, X e Y tienen el significado ya indicado,

10. por reacción con cloranilo, en el correspondiente derivado de 6-dehidro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona y/o convertirlo, por tratamiento con 2,3-dicloro-5,6-dician-behzoquina, dióxido de selenio o microorganismos de acción deshidrogenante en posición 1,2, en el correspondiente derivado de 1-dehidro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona, eventualmente insaturado en posición 6,7, o bien en

15.

b) transformar un derivado de 9beta,11beta-oxido-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona de la fórmula II.

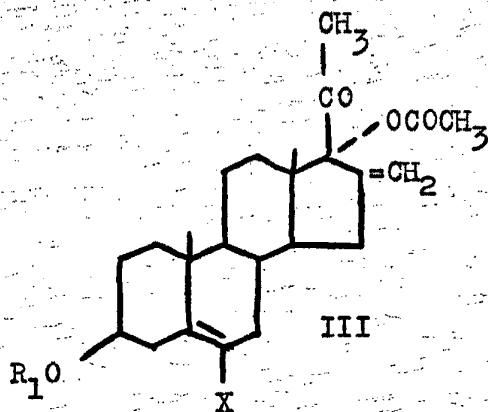
254418



que puede estar insaturado en posición 1,2 y/o 6,7 y en el que X tiene el significado ya indicado,

por tratamiento con ácido fluorhídrico, en el correspondiente derivado de 9alfa-fluor-11beta-hidroxi-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona, o bien en

5. c) transformar un 16-metilen-17alfa-acetoxi-esteroides de la fórmula III



en la que:

X tiene el significado ya indicado,

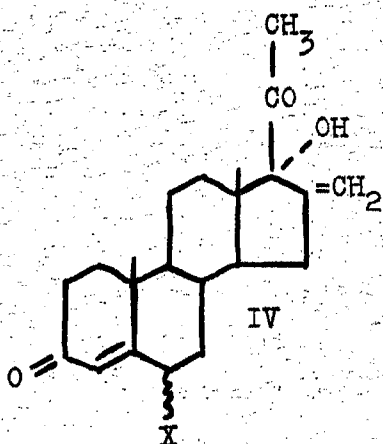
R<sub>1</sub> representa hidrógeno o acilo, pudiendo existir un átomo de bromo en el átomo de C 5 y estar saturado el enlace 5,6, en el caso de que X = flúor,

per tratamiento con un agente oxidante ordinario, químicos o microbiológico, como por ejemplo una mezcla de una cetona con un alcoholato de aluminio o Flavobacterium dehydrogenans, en el correspondiente 3-ceto-4-en-esteroides, o bien en

10. d) convertir un derivado de 16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona de la fórmula IV



264418



que puede estar insaturado en posición 1,2 y/o 6,7 y en el que X tiene el significado ya indicado,

5. por tratamiento con un agente acetilante, en el correspondiente derivado de 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona y encombinar entre sí, eventualmente, una o más de las reacciones a) a d).

10. Para la introducción de un enlace doble 6,7 en los derivados de 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona de la formula I (procedimiento a) por reacción con clorano, es conveniente actuar en un disolvente con un punto de ebullición de unos 30 a 150°. Como disolventes son apropiados, por ejemplo, los siguientes: alcoholes como el etanol, el butanol terciario o el alcohol amílico terciario, éster metílico de ácido acético, éster etílico de ácido acético, dioxano, ácido acético glacial, benceno, tetrahidrofurano, acetona, etc.

15. La deshidrogenación en 1,2 de un compuesto de la fórmula I, que eventualmente puede estar insaturado en posición 6,7, puede realizarse por vía química o microbiológica. Como agentes de deshidrogenación química son aptos

20.

264418



5. en particular la 2,3-dicloro-5,6-dician-benzoquinona o el bióxido de selenio. La deshidrogenación en 1,2 con 2,3-dicloro-5,6-dician-benzoquinona puede llevarse a cabo en presencia de los mismos disolventes que se emplean para la deshidrogenación en 6,7 con cloranilo. Además, es ventajoso añadir a la mezcla reaccional pequeñas cantidades de nitrobenzeno. Los tiempos de reacción se hallan en la escala de unas 5 a 48 horas, según el disolvente empleado y el material de partida que se utilice. La reacción se lleva a cabo convenientemente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado.
- 10.

15. Cuando se emplea bióxido de selenio es ventajoso utilizar como disolvente t-butanol, éster etílico de ácido acético o alcohol t-amílico. Además, puede acelerarse la reacción mediante la adición de pequeñas cantidades de ácido acético glacial. También esta reacción se efectúa convenientemente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado. La reacción se termina al cabo de unas 12 a 48 horas.

20. Para la deshidrogenación microbiológica en 1,2 pueden emplearse todos los microorganismos usuales para ello. Particularmente apropiados son el *Bacillus sphaericus* var. *fusiformis*, el *Corynebacterium simplex* y el *Fusarium solani*.

25. Para la deshidrogenación de añade el material de partida a un cultivo sumergido del microorganismo elegido, desarrollado en una solución nutritiva apropiada, a la temperatura óptima y con intensa aeración, según los métodos usuales de la técnica de fermentación. En lugar de

30. cultivos en crecimiento cabe utilizar también, procediendo



254418

en todo lo demás con la misma técnica, suspensiones de los microorganismos en solución tampón. La reacción se sigue cromatográficamente, y la solución fermentativa se extrae con cloroformo por ejemplo, después de la reacción completa del material de partida.

5.

El desdoblamiento, mencionado en b), del 9beta,11beta-oxido-esteroide de la fórmula II con ácido fluorhídrico se efectúa ventajosamente a una temperatura entre -40 y 0°. Como disolventes para este desdoblamiento son sumamente aptos los hidrocarburos halogenados. Resulta en particular ventajosa una adición de piridina o de una base Lewis, como por ejemplo el tetrahidrofurano.

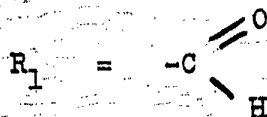
10.

La oxidación, mencionada en c), de un compuesto de la fórmula III puede efectuarse, por ejemplo, en las circunstancias de una oxidación Oppenauer. En este caso se parte del compuesto 3-hidroxi libre.

15.

El mismo material de partida es recomendable cuando la oxidación se realiza con anhídrido crómico, bicromato potásico o un compuesto halogenado de acción oxidante, como por ejemplo la N-bromo-succinimida. En caso de que la oxidación se efectúe según el método Oppenauer, puede emplearse también un compuesto de la fórmula III con

20.



como material de partida.

25.

La reacción puede efectuarse asimismo microbiológicamente, por ejemplo empleando un cultivo de Flavobacterium dehidrogenans. En este caso se puede emplear tanto



264418

28

5. el compuesto 3-hidroxi libre como un 3-acilato correspondiente de la fórmula general III como esteroide de partida. En la realización de una oxidación microbiológica de esta índole hay que tener cuidado en interrumpir a tiempo la reacción, para evitar la saponificación del grupo 17-acetoxi. Como la saponificación microbiológica del grupo 3-acilo, la oxidación consecutiva del grupo 3-hidroxi formado y la isomerización subsiguiente del enlace doble 5,6 a 4,5 representa reacciones preferidas respecto a la saponificación del grupo 17alfa-acetoxi, es posible interrumpir a tiempo sin dificultades la oxidación microbiológica. La formación del sistema 3-ceto-4-eno se puede seguir mediante la medición del espectro ultravioleta (el espectro ultravioleta posee, cuando existe un sistema 3-ceto-4-eno, un máximo en las 240 milimicras aproximadamente).
- 10.
- 15.

La reacción puede llevarse a cabo también hasta la saponificación completa del grupo 17alfa-acetoxi y a continuación reacetilarse en posición 17alfa, según la reacción d), el derivado de 16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona obtenido.

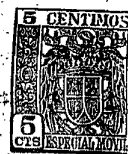
20.

La acetilación mencionada en d) de un derivado de 16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona de la fórmula IV se realiza según los métodos usuales de acetilación para grupos de hidroxilo terciario. Como agentes de acetilación puede emplearse, por ejemplo, anhídrido acético en presencia de un ácido. Sumamente apropiada, es, por ejemplo, una mezcla de anhídrido acético y ácido acético glacial, eventualmente con adición de ácido p-toluensulfónico.

25.

Como es natural, también pueden emplearse, como agentes de acetilación el cloruro de acetilo o la cetena.

30.

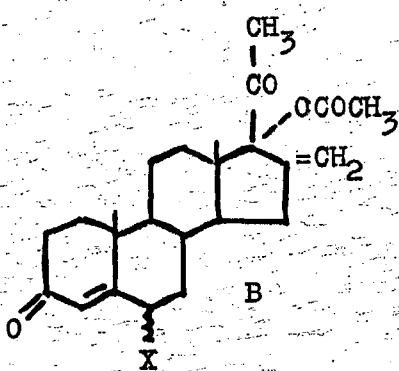


264418

Según el invento es posible, en caso de necesidad, combinar entre sí las reacciones a) a d). Se puede, por ejemplo, deshidrogenar en posición 6,7 y/o en posición 1,2, por el procedimiento indicado en a), un derivado de 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona obtenido según la reacción b) y que está saturado en posición 6,7. Es posible, además, hidroxilar de manera ordinaria en posición 11 un derivado de 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona obtenido según la reacción d), deshidratarlo a continuación, epoxidar el derivado 9,11-dehidro formado y consecutivamente, después de la reacción b), transformar el 9beta,11beta-oxido-esteroide así obtenido en el correspondiente derivado de 9alfa-halogen-11beta-hidroxi-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona por tratamiento con ácido halogenhídrico. También puede deshidrogenarse en posición 6,7 y/o 1,2, según el procedimiento a), un esteroide preparado según la reacción c).

5.  
10.  
15.  
20.

De los derivados de 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona de la fórmula A indicada al principio que se obtienen conforme a este invento, resultan particularmente valiosos en el aspecto terapéutico los compuestos de las fórmulas B y C que siguen:

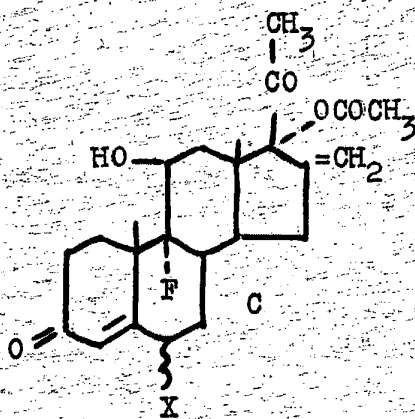




28  
264418

en la que

X representa hidrógeno, metilo o flúor y puede contener en posición 6,7 otro enlace doble más;



en la que

X representa hidrógeno o metilo y puede contener en posición 6,7 otro enlace doble más.

En detalle, pueden prepararse conforme a este invento, por ejemplo, los siguientes derivados de 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona:

5. 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona, 6-metil-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona, 6-fluor-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona, 9alfa-fluor-11beta-hidroxi-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona, 6-cloro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona, 6-metil-9alfa-fluor-11be-



264418

- ta-hidroxi-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona, 6,9alfa-difluor-11beta-hidroxi-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona, 6-cloro-9alfa-fluor-11beta-hidroxi-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona, así como los correspondientes derivados insaturados en posición 1,2 y/o 6,7 de los mencionados derivados de 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona, como por ejemplo la 6-cloro-6-dehidro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona, la 6-metil-6-dehidro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona y la 6-fluor-6-dehidro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona. Los sustituyentes en posición 6 poseen, según el material de partida y las condiciones de reacción empleadas, configuración alfa o beta. Si se actúa en solución ácida, se presenta por lo general una isomerización de uno de los sustituyentes 6beta al correspondiente 6alfa.
- 5.
- 10.
- 15.

- Como material de partida para el desdoblamiento descrito en b) del anillo 9beta,11beta-oxido en los compuestos de la fórmula II, con ácido fluorhídrico, son particularmente aptos los compuestos de la fórmula II que están saturados en posición 1,2 y 6,7.
- 20.

- Para la oxidación mencionada en c) de un compuesto de la fórmula III, son particularmente aptos los esteroides de la fórmula III en que X significa hidrógeno o metilo. Aptos también como material de partida para esta reacción son los compuestos de la fórmula III que poseen en el átomo de C 5 un átomo de bromo y en el átomo de C 6 un átomo de flúor y que están saturados en posición 5,6. Tales compuestos pueden prepararse por reacción de una mezcla de una N-bromocarboxilamida o -imida y ácido fluorhídrico con un esteroide de la fórmula III que esté insaturado en posi-
- 25.
- 30.



ción 5,6 y no contenga substituyentes en posición 5 ni en posición 6 (A. Bowers, J. Am. Chem. Soc., vol. 81, p. 4107 (1959)).

5. Los derivados de 16-metilen-17alfa-hidroxi- o 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona, correspondientes a la fórmula I a IV, que se necesitan como material de partida, pueden prepararse a base de los correspondientes 16-beta-metil-16alfa,17alfa-oxido-esteroides por tratamiento con cantidades catalíticas, por lo menos, de un ácido fuerte.

10. Entonces se forma el correspondiente 16-metilen-17alfa-hidroxi-esteroide.

15. El procedimiento a que se refiere este invento permite preparar con reacciones sencillas y buen rendimiento los derivados de 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona de la fórmula A, terapéuticamente valiosos. Los nuevos compuestos pueden aplicarse en la medicina humana como productos terapéuticos de acción progesterónica. Por ejemplo, estas substancias son aptas como medios para combatir un aborto inminente o para restituir las mucosas del útero. Se distinguen sobre todo por una actividad oral extraordinariamente buena.

20. En la prueba de Clauberg en la rata, por ejemplo, se comprobó por aplicación oral una sorprendente acción gestágena en comparación tanto con la progesterona como con los correspondientes derivados de 17alfa-acetoxi-progesterona sin grupo 16-metileno.

25.

30. Los nuevos derivados de 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona pueden elaborarse en todas las formas de empleo usuales en Farmacia. Así, por ejemplo, se pueden elaborar las substancias, empleando las materias auxiliares y de relleno usuales, en forma de píldoras, pastillas, grageas, supositorios, etc. y, con ayuda de los disolventes o inter-



mediarios de disolución usuales, en emulsiones, suspensiones o soluciones inyectables.

### EJEMPLOS

#### 1. Deshidrogenación

- a) 6 g de 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona se disuelven en 180 cc de alcohol amílico terciario, se añaden 3,6 g de cloranilo y se hierve en reflujo la mezcla reaccional durante 7 horas. Se expulsa parcialmente el disolvente bajo presión reducida, se recoge el residuo con cloroformo y se le sacude con una solución de 1,15 g de hidrógeno sódico en 300 cc de agua. A continuación se lava hasta neutralidad la solución clorofórmica con ácido sulfúrico diluido y solución de bicarbonato sódico, se seca y se concentra. El residuo, compuesto de 6-dehidro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona bruta, se recrystaliza en éter. Punto de fusión 226-227°, (alfa)<sub>D</sub> - 130,2° (cloroformo);  $\lambda_{\max}^{1\%}$  281,5 milimicras,  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  711.
- b) Análogamente al ejemplo 1 a), se deshidrogena la 6alfa-metil-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona convirtiéndola en 6-dehidro-6-metil-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona. Punto de fusión, 218-220° (alfa)<sub>D</sub> - 128° (cloroformo);  $\lambda_{\max}^{1\%}$  287 mm,  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  637.
- c) Análogamente al ejemplo 1 a), se deshidrogena la 9alfa-fluor-11beta-hidroxi-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona convirtiéndola en 6-dehidro-9-alfa-fluor-11beta-hidroxi-16-metilen-



25448  
-17alfa-acetoxi-progesterona. Punto de fusión 234-  
-235°, (alfa)<sub>D</sub> -114,6° (cloroformo);

$\lambda_{\max}$  279,5 mm,  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  697.

5. d) Análogamente al ejemplo 1 a), se deshidrogena la  
6alfa-metil-9alfa-fluor-11beta-hidroxi-16-metilen-  
-17alfa-acetoxi-progesterona convirtiéndola en 6-  
-dehidro-6-metil-9alfa-fluor-11beta-hidroxi-16-me-  
tilen-17alfa-acetoxi-progesterona.

10. e) Se calienta en reflujo durante 10 horas la mezcla de  
9,3 g de 6alfa-cloro-16-metilen-17alfa-acetoxi-pro-  
gesterona, 6,05 g de cloranilo y 400 cc de acetato  
de n-butilo. Después de enfriar, se vierte en agua  
la mezcla reaccional y se extrae con cloroformo la  
6-cloro-6-dehidro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona  
formada. Los extractos se lavan uno tras otro  
15. con lejía sódica diluida y agua, se secan y se con-  
centran bajo presión reducida. El residuo, después  
de filtración sobre florisil, se recristaliza en me-  
tanol. El espectro ultravioleta de la 6-cloro-6-dehi-  
dro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona presenta  
20. a 284,5 milimicras un máximo con una extinción de  
 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  550.

25. f) Quince litros de una solución nutritiva a base de 1%  
de extracto de levadura y con pH 6,8, se inoculan con  
750 cc de un cultivo agitado de Bacillus sphaericus.  
Con agitación e intensa aeración (temperatura 28°C)  
el cultivo se desarrolla y al cabo de unas doce horas  
recibe una adición de 7,5 g de 16-metilen-17alfa-ace-  
toxi-progesterona, disuelta en 250 cc de metanol. La  
30. deshidrogenación en 1,2 se sigue mediante cromatogra-



254418

- fía de papel y queda terminada normalmente al cabo de 10 a 15 horas. La solución fermentativa se extrae varias veces con cloroformo, las soluciones clorofórmicas reunidas se concentran y el residuo, constituido por 1-dehidro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona, se recristaliza en éter.
5. g) Análogamente al ejemplo 1 f), se deshidrogena 6alfa-metil-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona convirtiéndola en 1-dehidro-6alfa-metil-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona.
10. h) 3,5 g de 6-dehidro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona se disuelven en 70 cc de dioxano y después de adición de 3,5 g de 2,3-dicloro-5,6-dician-benzoquinona se hierven en reflujo durante 6 horas. La solución se diluye con cloroformo y se sacude consecutivamente con agua, 30 cc de lejía sódica 1-n y otra vez con agua, se seca y se concentra. El residuo, constituido por 1,6-bis-dehidro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona, se recristaliza en éter.
15. l) Análogamente al ejemplo 1 f), se deshidrogena 6alfa-fluor-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona con *Bacillus sphaericus*, convirtiéndola en 1-dehidro-6alfa-fluor-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona.
20. k) Análogamente al ejemplo 1 f), se deshidrogena 6-cloro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona convirtiéndola en 1-dehidro-6-cloro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona.
25. l) Análogamente al ejemplo 1 f), se deshidrogena 6-dehidro-6-cloro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona convirtiéndola en 1,6-bis-dehidro-6-cloro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona.



4418

## 2. Desdoblamiento de epóxido.

- a) 3,5 g de 9beta,11beta-óxido-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona se disuelven en 35 cc de cloroformo absoluto y se tratan a  $-60^{\circ}$  con una mezcla de 10 cc de tetrahidrofurano, 4 cc de cloroformo y 4 g de ácido fluorhídrico. Se deja reposar la mezcla durante 4 horas a  $-30^{\circ}$  y consecutivamente se vierte en solución de bicarbonato sódico y se extrae con cloroformo. La solución clorofórmica se seca, se concentra y el residuo, constituido por 9alfa-fluor-11beta-hidroxi-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona, se recristaliza en mezcla de acetona/éter. Punto de fusión  $243-245^{\circ}$ ,  $(\alpha)_D$   $-32^{\circ}$  (cloroformo),  $\lambda_{max}$  238 milimicras,  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  445.
- b) Análogamente al ejemplo 2 a), se desdobla 6-dehidro-9-beta,11beta-óxido-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona a 6-dehidro-9alfa-fluor-11beta-hidroxi-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona. Punto de fusión  $234-235^{\circ}$ .
- c) Análogamente al ejemplo 2 a), se desdobla 6alfa-metil-9beta,11beta-óxido-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona a 6alfa-metil-9alfa-fluor-11beta-hidroxi-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona.
- d) Análogamente al ejemplo 2 a), se desdobla 6-dehidro-6-metil-9beta,11beta-óxido-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona a 6-dehidro-6-metil-9alfa-fluor-11beta-hidroxi-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona.

## 3. Oxidación

- a) 10 litros de una solución nutritiva que contiene 0,8% de glucosa, 0,5% de extracto de levadura y 0,3% de cloruro amónico y se ajusta a pH 7,0 con  $1/30$  mol. de



264418

5. solución fosfática amortiguada según Sörensen, se inoculan con 400 cc de un cultivo agitado de *Flavobacterium dehydrogenans*; con agitación e intensa aeración, se deja crecer el cultivo durante 12 horas (temperatura 18°C), se añade luego una solución de 10 g de diacetato de 16-metilen-5-pregnen-3beta,17alfa-diol-20-ona en la menor cantidad posible de dimetil-formamida y luego se deja crecer otra vez el cultivo durante 6 a 9 horas en las mismas condiciones. La reacción se sigue mediante control constante de la extinción de la absorción ultravioleta a 240 milimicras de una muestra extraída, según cuya altura se determina el momento de interrumpir la reacción. La mezcla reaccional se extrae varias veces con cloroformo, se seca la solución clorofórmida y se la concentra. La 16-metilen-17-alfa-acetoxi-progesterona que queda se recristaliza en éter para purificarla. Punto de fusión, 218-219°.
- 10.
- 15.
20. b) 4 g de 17-acetato de 6-metil-16-metilen-5-pregnen-3beta,17alfa-diol-20-ona se disuelven en 150 cc de tolueno y 40 cc de ciclohexanona y se destilan de la mezcla, para eliminar la humedad, unos 50 cc de disolvente. Después de adición de 4 g de isopropilato de aluminio, disuelto en 20 cc de tolueno, se hierve la mezcla reaccional durante dos horas en reflujo. A continuación se añaden 200 cc de agua y 2 cc de ácido acético glacial. Luego se elimina el disolvente orgánico por destilación en vapor de agua. El residuo acuoso se extrae varias veces con cloroformo y las soluciones clorofórmicas reunidas se secan y se concentran.
- 25.
30. El residuo, constituido por 6alfa-metil-16-metilen-



264418

-17alfa-acetoxi-progesterona bruta, se recristaliza en éter para purificación.

5. c) 5,5 g de 17-acetato de 5alfa-bromo-6beta-fluor-16-metilen-alopregnan-3beta,17alfa-diol-20-ona se disuelven en 200 cc de acetona y se enfría hasta una temperatura entre 0 y 10°. Con agitación se instilan 3,36 cc de una solución de anhídrido crómico en mezcla de ácido sulfúrico/agua (1 cc = 0,25 g de CrO<sub>3</sub>), durante lo cual ha de mantenerse la temperatura por debajo de 10°. A continuación se agita la solución durante media hora más y luego se vierte la mezcla en agua y se la extrae con cloroformo. Al concentrar la solución clorofórmica, queda acetato bruto de 5alfa-bromo-6beta-fluor-16-metilen-alopregnan-3,20-dion-17alfa-ol, que sin ulterior purificación se aplica al desdoblamiento de ácido bromhídrico.

10. Para ello se disuelve el producto bruto en 400 cc de metanol, se añaden 15 g de acetato sódico anhidro y se hierve durante 2 horas en reflujo. Se vierte la mezcla en agua, se la extrae con cloroformo, y las soluciones clorofórmicas reunidas se secan y se concentran. La 6beta-fluor-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona que queda se recristaliza en éter para purificación completa.

15. El correspondiente isómero 6alfa se obtiene del isómero 6beta o del acetato de 5alfa-bromo-6beta-fluor-16-metilen-alopregnan-3,20-dion-17alfa-ol logrado antes.

20. Para ello se disuelven en 400 cc de ácido acético glacial 4 g de una de las dos sustancias, se enfría la solución hasta unos 15° y con agitación se introduce

25. 30.



264

durante una hora ácido clorhídrico seco. La mezcla permanece todavía 2 horas a temperatura ambiente; luego se vierte en agua, se extrae varias veces con cloroformo y las soluciones clorofórmicas reunidas se neutralizan con solución de bicarbonato sódico. Después de la concentración, queda 6alfa-fluor-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona bruta, que por recristalización en éter de obtiene pura.

5.

4. Acetilación en 17alfa.

10.

a) 20 g de 16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona se disuelven en 200 cc de ácido acético y se añaden 40 cc de anhídrido acético así como 2 g de ácido p-toluensulfónico. Se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se vierte con agitación en unos 3 litros de agua y se aspira el precipitado separado. La 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona bruta se recristaliza en éter. Punto de fusión, 218-220°; (alfa)<sub>D</sub> -56,4° (cloroformo); lambda<sub>max</sub> 240 milimicras; E<sub>1</sub><sup>1%</sup><sub>1 cm</sub> 474.

15.

20.

b) 10 g de 6-dehidro-16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona se disuelven en 200 cc de éster acético, se añaden 500 mg de ácido p-toluensulfónico y se introducen en la solución 6,5 g de cetena. Se deja reposar la solución a temperatura ambiente durante 6 horas y luego se la diluye con éter y, por sacudimiento con solución de bicarbonato sódico, se le exime la cetena excedente. Se concentra fuertemente la solución y se aspira la 6-dehidro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona que ha cristalizado. Para purificación completa, puede volverse a recristalizar en éter. Punto de fusión, 226-227°.

25.

30.



5. c) Análogamente al ejemplo 4 a), se acetila 6alfa-metil-16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona a 6alfa-metil-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona. Punto de fusión 207-209°;  $(\alpha)_D - 66,6^\circ$  (cloroformo);  $\lambda_{max}$  239,5 milimicras;  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  432.
10. d) Análogamente al ejemplo 4 a), se acetila 6-dehidro-6-metil-16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona a 6-dehidro-6-metil-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona. Punto de fusión 218-220°;  $(\alpha)_D - 128^\circ$  (cloroformo);  $\lambda_{max}$  287 milimicras;  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  637.
15. e) Análogamente al ejemplo 4 a), se acetila 6alfa-fluor-16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona a 6alfa-fluor-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona.
- f) Análogamente al ejemplo 4 b), se acetila 6-dehidro-6-fluor-16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona a 6-dehidro-6-fluor-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona.
- g) Análogamente al ejemplo 4 a), se acetila 6-cloro-16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona a 6-cloro-16-metilen-17alfa-acetoxiprogesterona.
20. h) Análogamente al ejemplo 4 a) o b), se acetila 6-dehidro-6-cloro-16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona a 6-dehidro-6-cloro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona.  $\lambda_{max}$  282 milimicras.
25. i) Análogamente al ejemplo 4 a), se acetila 6beta-fluor-16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona a 6beta-fluor-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona. Punto de fusión 189-191°;  $(\alpha)_D - 125,3^\circ$  (cloroformo); 233 milimicras,  $\epsilon = 13700$ .

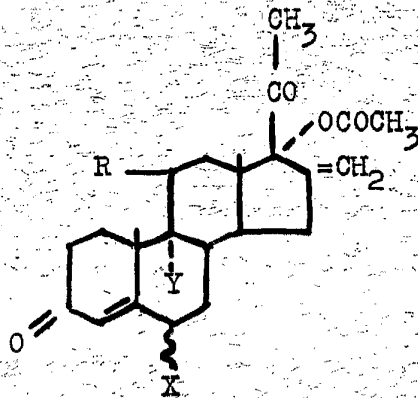


N O T A

264

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente alemana Nº M 44160 IVb/120), del 30 enero de 1.960.

1. Procedimiento para la preparación de derivados de 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona de la fórmula



en la que

X = H, F, Cl o CH<sub>3</sub>,

Y = H o F,

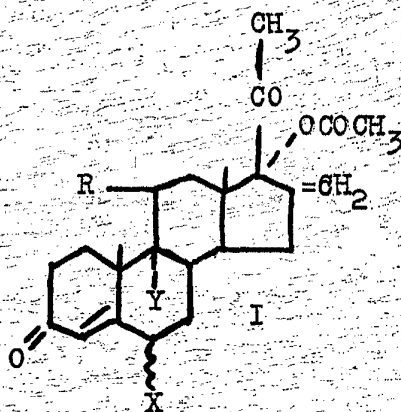
R = H o OH,

con la condición de que Y significa hidrógeno únicamente cuando R = H,

y sus derivados insaturados en posición 1,2 y/o 6,7, caracterizado por

5. a) transformar un derivado de 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona de la fórmula I

264418



en la que R, X e Y tienen el significado ya indicado.

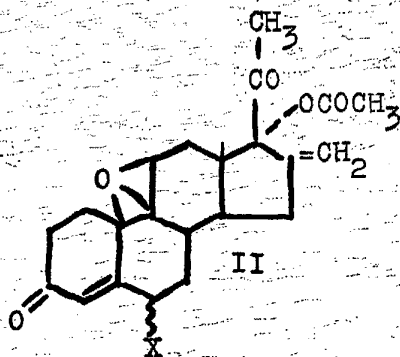
5.

por reacción con cloranilo, en el correspondiente derivado de 6-dehidro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona y/o, por tratamiento con 2,3-dicloro-5,6-dician-benzoquinona, dióxido de selenio o microorganismos de acción deshidrogenante en posición 1,2, convertirlo en el correspondiente derivado de 1-dehidro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona, eventualmente insaturado en posición 6,7,

o bien

10.

b) transformar un derivado de 9beta,11beta-oxido-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona de la fórmula II



que pueden estar insaturados en posición 1,2 y/o 6,7 y en el que X tiene el significado ya indicado,

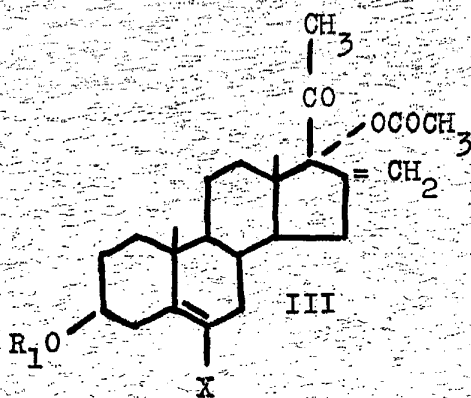
264418



por tratamiento con ácido fluorhídrico, en el correspondiente derivado de 9alfa-fluor-11beta-hidroxi-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona,

o bien

- 5. c) transformar un 16-metilen-17alfa-acetoxi-esteroides de la fórmula III



en la que

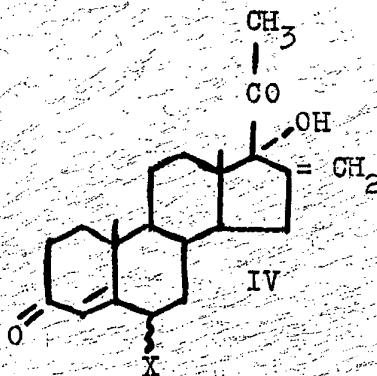
X tiene el significado ya indicado

R<sub>1</sub> representa hidrógeno o acilo, pudiendo existir un átomo de bromo en el átomo de C 5 y estar saturado el enlace de 5,6, en el caso de que X = flúor,

por tratamiento con un agente oxidante químico o microbiológico como por ejemplo una mezcla de una cetona y un alcoholato de aluminio o Flavobacterium dehydrogenans, en el correspondiente 3-ceto-4-en-esteroides, o bien

10.

- d) convertir un derivado de 16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona de la fórmula IV



264418

que puede estar insaturado en posición 1,2 y/o 6,7 y en el que X tiene el significado ya indicado,

por tratamiento con un agente acetilante, en el correspondiente derivado de 16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona,

5. y en combinar entre sí, eventualmente, una o varias de las reacciones a) a d).

2. Procedimiento para la preparación de derivados de 16-metilen-17-alfa-acetoxi-progesterona.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 23 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 de enero de 1.961.

E. MERCK A.G.

p. a.

J. M. E. IZERN LARALLES  
P.P.