



1964

295478

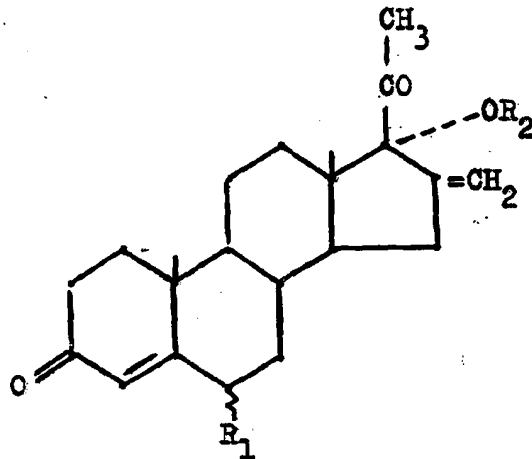
PATENTE  
DE  
INVENCION

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente solicitud se refiere a un procedimiento para la preparación de 17alfa-alcoxi-esteroides de la fórmula I





en la que

295478

$R_1$  significa H, metilo, F o Cl, y

$R_2$  significa metilo, etilo o propilo, que puede estar insaturado en posición 6,7 y/o 1,2.

5. Los nuevos compuestos de la fórmula I, se caracterizan por elevada actividad gestágena en la aplicación oral.

10. El objeto de la presente solicitud es un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I, que consiste en que se eterifica un 17alfa-hidroxi-esteroide correspondiente o se coloca en libertad el (los) grupo (s) ceto alterado (s) funcionalmente en posición 3 y/o 20 de un esteroide sustituido correspondiente a la agrupación 3beta-hidroxi-5-eno o bien 3-ceto-5-eno de un esteroide sustituido por lo demás como se indica en la

15. fórmula I se transforma oxidativamente o bien según métodos de isomerización ácida o alcalina en la agrupación 3-ceto-4-eno, a cuyo efecto, en el caso de la isomerización ácida, los grupos ceto pueden también existir en forma alterada funcionalmente en el producto de partida.

20.

Según la invención en el 17alfa-alcoxi-esteroide así obtenido, según métodos de isomerización usuales, puede trasladarse un radical  $R_1$  presente en posición 6beta a la posición 6alfa. Suplementariamente o en lugar de esta isomerización, según métodos microbiológicos o bien químicos, pueden introducirse uno o bien

25. dos dobles enlaces en posición 6,7 y/o en posición 1,2.

Se pueden obtener los compuestos de la fórmula I, al eterificar un 17alfa-esteroide correspondiente en posición 17. Uno de tales hidroxiesteroides se ca-



295478

- racteriza por la fórmula I, en la que  $R_1$  tiene la significación indicada,  $R_2$  significa hidrógeno, y en donde pueden estar presentes uno o bien dos dobles enlaces suplementarios en posición 6,7 y/o en posición 1,2.
5. Son agentes de eterificación adecuados, por ejemplo haluros de alquilo con 1-3 átomos de carbono, de preferencia yoduro de metilo, bromuro de metilo, bromuro de etilo, yoduro de propilo, bromuro de propilo. Se trabaja bajo agitación a temperatura ambiente o a temperatura algo elevada, con un exceso de haluro de alquilo en presencia de óxido de plata recién precipitado. Se utilizan ventajosamente como disolventes, para la eterificación polares inertes, como formamida, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico. El tiempo de reacción asciende aproximadamente a 1-20 horas.
- 10.
- 15.
- Los nuevos compuestos pueden además prepararse, al partir de un esteroide, que ya posee todos los sustituyentes del producto final deseado, pero que sin embargo contienen en forma alterada funcionalmente, los grupos ceto en posición 3 y/o 20. Los grupos ceto pueden presentarse, por ejemplo como grupo cetal, tiocetal, enamina, enolacilato, enoléter o como grupo tioanoléter. De preferencia se parte de enoléteres que en posición 3 y/o 20, poseen en lugar de los grupos ceto, la agrupación 3beta-OR-3-eno o bien 20beta-OR-20-eno, en donde R significa un radical alquilo inferior. Son adecuados análogamente, como materiales de partida, en especial los 3- o bien 20-etilencetales o los 3,20-bis-etilencetales. De las enaminas utilizables, como mate-
- 20.
- 25.
- 30.

295478

- rial de partida, son en especial adecuados los que contienen, como radical amino, el radical de una amina alifática inferior o cíclica. Los grupos ceto de estos compuestos alterados funcionalmente, pueden situarse en libertad mediante tratamiento con agentes ácidos, por ejemplo con ácido mineral o con ácido p-toluolsulfónico. Además se trabaja ventajosamente en presencia de un disolvente inerte, como por ejemplo benceno, acetato de etilo o metanol. La transformación puede realizarse a temperatura ambiente. Sin embargo es adecuado trabajar bajo calentamiento. Luego se coloca siempre para la síntesis de esteroides con grupos ceto alterados funcionalmente, al requerir la introducción de otros sustituyentes todavía existentes en la molécula el bloqueo precedente del grupo ceto en posición 3 o bien 20.
- 5.
  - 10.
  - 15.

- Los nuevos compuestos de la fórmula I, también se pueden preparar de los 3beta-hidroxi-5-en-esteroides de base mediante tratamiento oxidativo. Como agentes de oxidación puede utilizarse, por ejemplo una solución de anhídrido crómico en acetona en presencia de ácido sulfúrico. La oxidación también se puede realizar bajo las condiciones de la deshidrogenación Oppenauer. Para ello se utiliza por ejemplo una solución de tercibutilato o isopropilato de aluminio en acetona o ciclohexanona. La reacción se realiza ventajosamente, a reflujo bajo ebullición. Una variante de esta transformación, consiste en que se utiliza p-benzoquinona, como componente de cetona. Además se introduce simultáneamente en la molécula otro doble
- 20.
  - 25.
  - 30.



295478

enlace en posición 6,7, de forma que se obtiene directamente el derivado 6-dehidro.

- La oxidación del 3beta-hidroxi-5-en-esteroide se realiza asimismo microbiológicamente, por ejemplo
5. bajo utilización de microorganismos de la clase *Flavobacterium* dehidrogenante. Como caldo nutritivo para el *Flavobacterium* dehidrogenante se utiliza por ejemplo una solución amortiguada a un pH de 6,8 de un 1% de extracto de levadura en agua. Después de
  10. unas 10 a 20 horas de desarrollo a unos 28°C., se adiciona el esteroide de partida al cultivo bacteriano. La incubación se prosigue desde unas 6 a 10 horas bajo aireación. El progreso de la reacción se puede controlar por mediación del espectro ultravioleta o cromatográficamente en capa delgada.
  - 15.

- La isomerización del doble enlace 5,6 de un 3-ceto-5-en-esteroide utilizado como esteroide de partida, que ya contiene usualmente los sustituyentes deseados del producto final, puede realizarse según
20. el procedimiento de isomerización de trabajo ácido o alcalino usual. Como agente de isomerización alcalino se puede utilizar, por ejemplo bicarbonato sódico, mientras que como agente de isomerización ácida puede entrar en consideración, por ejemplo ácido oxálico o
  25. ácido p-toluensulfónico. En ambas reacciones se trabaja asimismo adecuadamente en presencia de un disolvente, como por ejemplo metanol, etanol o acetona. La reacción se realiza ventajosamente bajo calentamiento. La mezcla reaccional se calienta en forma usual
  - 30.



- hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado. La reacción finaliza por lo general después de algunos minutos. Con tal que se sustituyan los agentes ácidos para la isomerización, pueden asimismo presentarse los grupos ceto existentes en el producto de partida en posición 3 y/o 20 y en forma alterada funcionalmente, por ejemplo como el cetal. Bajo acción de los agentes ácidos, los grupos ceto bloqueados se sitúan en libertad con la isomerización del doble enlace 5.
10. Un producto final de la fórmula I, que posee en posición 6 un grupo metilo en configuración beta o un átomo de fluor o de cloro en configuración beta, puede transformarse según métodos usuales de isomerización en el
15. compuesto correspondiente 6alfa-metilo, o bien 6alfa-fluor o 6alfa-cloro. Es particularmente adecuado el siguiente procedimiento. Se adiciona al compuesto 6beta-sustituido hasta la solución total, un disolvente adecuado, como por ejemplo metanol, cloroformo o ácido acético glacial, y seguidamente se hace
20. pasar a temperatura ambiente gas clorhídrico hasta la saturación por la mezcla reaccional. Luego se deja estar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 a 20 horas. Seguidamente se vierte la solución en
25. agua fría y se extrae en forma usual el compuesto 6alfa sustituido preparado de esta forma. En muchos casos se separa por cristalización el producto final deseado de forma que se puede aislar mediante una sola filtración.



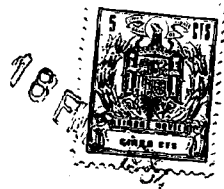
295478

Además según la invención es posible deshidrogenar un compuesto de la fórmula I en posición 6,7 y/o 1,2 según métodos químicos o microbiológicos conocidos.

5. La introducción de un doble enlace se realiza adecuadamente mediante tratamiento con cloruro. Además es ventajoso trabajar en presencia de un disolvente inerte, como benceno, toluol, xilol, cloroformo, cloruro de metileno, acetona, metanol, etanol, butanol, terciario, alcohol amílico terciario, tetrahidrofurano, metiléster o bien etiléster del ácido acético o ácido acético glacial. La transformación se realiza adecuadamente en caliente eventualmente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.
- 10.
15. El cloruro se utiliza en la proporción molecular 1:1. Sin embargo un exceso no es perjudicial.

- La introducción de un doble enlace 6,7 en un 3-ceto-4-en-esteroide también se puede efectuar bajo utilización de dióxido de manganeso, como agente
20. deshidrogenante. Además se trabaja ventajosamente en éter de petróleo, cloroformo, benceno, cloruro de metileno o acetona. La reacción se realiza a temperatura ambiente.

- En lugar del doble enlace 6,7 o adicionalmente
25. también se puede introducir un doble enlace en posición 1,2 según métodos químicos o microbiológicos. Como agentes químicos 1,2-deshidrogenantes son en especial adecuados la 2,3-dicloro-5,6-dician-p-benzoquinona o el dióxido de selenio. Al utilizar 2,3-dicloro-
- 30.



205478

- 5,6-dician-p-benzoquinona se trabaja adecuadamente en presencia de un disolvente con un punto de ebullición de unos 30-150°C. Son adecuados como disolventes, por ejemplo: etanol, butanol, butanol terciario, metiléster terdutilacético, metiléster acético, etiléster acético, dioxano, ácido acético glacial, benceno, tetrahidrofurano, acetona, etc., Es ventajoso mezclar a la mezcla reaccional pequeñas dosis de nitrobenceno. Los tiempos de reacción se hallan entre 5 y 48 horas, según el disolvente utilizado y el material de partida sustituido. La reacción se realiza en forma adecuada a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.
- 5.
- 10.
- Al utilizar como deshidrogenante, bióxido de selenio, son adecuados, como disolventes, terributanol, etiléster del ácido acético, o alcohol anílico terciario. La reacción se puede acelerar mediante adición de pequeñas dosis de ácido acético glacial. La reacción se realiza en buen rendimiento, mediante ebullición a reflujo de la mezcla reaccional. La transformación finaliza después de unas 12-48 horas. El selenio precipitado se separa y de lo filtrado se aísla el producto de 1,2-deshidrogenación obtenido.
- 15.
- 20.
- Para la 1,2-deshidrogenación microbiológica pueden utilizarse microorganismos, que pertenecen, por ejemplo a las especies siguientes:
- 25.
- Alternaria,
- Didymella,
- Calonectria,
- 30.



295478

- Colletotrichum,  
Cylindrocarpon,  
Fusarium,  
Ophiobolus,  
5. Septomyxa,  
Vermicularia,  
Acetobacter,  
Aerobacter,  
Alcaligenes,  
10. Bacillus,  
Corynebacterium,  
Erysipelothrix,  
Listeria,  
Micromonospora,  
15. Mycobacterium,  
Nocardia,  
Protaminobacter,  
Pseudomonas,  
Streptomyces.
20. La fermentación precisa unas 4 a 15 horas, según sea el microorganismo que se utilice. Son especialmente adecuados los cultivos de *Bacillus sphaericus* var. *fusiformis* y *Corynebacterium simplex*.
25. Los 17alfa-alcoxi-esteroides que contienen grupos ceto funcionalmente alterados en posición 3 y/o 20, utilizados como productos de partida para el procedimiento según la invención, pueden prepararse, por ejemplo mediante alteración funcional del (de los) grupo (s) ceto de los 3,20-diceto-17alfa-hidroxi-16-
30. -metileneroides correspondientes y seguidamente



295478

- 17alfa-esterificación. Los 3beta-hidroxi-5-en-esteroides utilizados como productos de partida se obtienen por ejemplo mediante esterificación de los 3beta-acetoxi-5-en-17alfa-hidroxiesteroides y saponificación subsiguiente en posición 3. Los 3-ceto-5-en-esteroides utilizados como material de partida en otras formas de realización del procedimiento se dejan preparar de los 3beta-hidroxi-5-en-esteroides mediante oxidación ácida. Los compuestos de partida que están insaturados en posición 1,2 y/o 6,7, pueden obtenerse por medio de los métodos arriba descritos de los compuestos correspondientes saturados en posición 1,2 y/o 6,7.

- Los nuevos compuestos pueden utilizarse en mezcla con vehículos medicinales en especial en preparaciones para aplicación oral de la medicina humana y de veterinaria. Como sustancias de vehículo pueden entrar en consideración aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, estearina, colesteroína, etc.

- Las sustancias pueden elaborarse en forma de tabletas, píldoras, grageas, emulsiones o soluciones. Evidentemente también se pueden adicionar a ello, todavía las materias auxiliares usuales, como agentes de conservación, de estabilización y de humectación. Los compuestos se elaboran ventajosamente en una dosificación individual de 0,1-100, de preferencia 1-10 mg.



295478

EJEMPLO 1.

- 10 g de bis-(etilen-cetal) de 17alfa-metoxi-6alfa-metil-16-metilen-5-pregnen-3,20-diona (preparado mediante cetalización y seguidamente 17metilación
5. de 6alfa-metil-16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona) se disuelven en 1,6 litros de metanol, se tratan con 23,4 cc de ácido sulfúrico al 5% y se deja estar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vierte seguidamente en agua y se extrae con
10. éter. La solución de éter secada con sulfato sódico se evapora para llegar al residuo. Tras purificación cromatográfica en bióxido de silicio y recristalización en éter se obtienen 4,3 g de 17alfa-metoxi-6alfa-metil-16-metilen-progesterona pura. Punto de fusión
15. 178-179°C;  $(\alpha)_D^{20} + 33,0^\circ$  (cloroformo;  $\lambda_{max}$   $C_2H_5OH$  240 milimicras,  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  481.

Son obtenibles analogamente:

- del bis-(etilencetal) de 6alfa-fluor-17alfa-metoxi-16-metilen-5-pregnen-3,20-diona
20. la 6alfa-fluor-17alfa-metoxi-16-metilen-progesterona; del bis-(etilencetal) de 6alfa-cloro-17alfa-metoxi-16-metilen-5-pregnen-3,20-diona
- la 6alfa-cloro-17alfa-metoxi-16-metilen-progesterona.

25. EJEMPLO 2.

- 100 mg de 20-etilendioxi-17alfa-metoxi-6alfa-metil-16-metilen-1,4-pregnadien-3-ona se disuelven en 20 cc de metanol y se tratan con 0,23 cc de ácido sulfúrico al 5%. A continuación se procede como en el
30. ejemplo 1. Se obtienen 48 mg de 17alfa-metoxi-6alfa-metil-



295478

-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión 187-189°C;  $(\alpha)_D^{20} - 46^\circ$  (cloroformo);  $\lambda_{max}$  243,5 milimicras,  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  415.

5. Son obtenibles análogamente:

de la 20-etilendioxi-17-metoxi-16-metilen-1,4-pregnadien-3-ona

10. la 17alfa-metoxi-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-diona;

de la 20-etilendioxi-6alfa-fluor-17-metoxi-16-metilen-1,4-pregnadien-3-ona

la 6alfa-fluor-17alfa-metoxi-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-diona;

15. de la 20-etilendioxi-6alfa-cloro-17-metoxi-16-metilen-1,4-pregnadien-3-ona

la 6alfa-cloro-17alfa-metoxi-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-diona.

20. EJEMPLO 3.

2,5 g de 20-etilencetal de 17alfa-metoxi-6alfa-metil-16-metilen-progesterona se disuelven en 400 cc de metanol y se tratan con 5,7 cc de ácido sulfúrico al 5% se deja durante la noche a temperatura ambiente,

25. luego se vierte en agua y se extrae varias veces con éter. Las soluciones etereas se secan con sulfato sódico y se concentra en vacío hasta formar residuo. Tras purificación cromatografica y recristalización en éter se obtienen 1,8 g de 17alfa-metoxi-6alfa-metil-16-metilen-progesterona pura. Punto de fusión 178-179°C;

30.  $(\alpha)_D^{20} + 33,0^\circ$  (cloroformo).



295478

Son obtenibles análogamente del 20-etilencetal de 17alfa-etoxi- (o bien 17alfa-propoxi) -6alfa-metil-16-metilen-progesterona, la 17alfa-etoxi- (o bien 17alfa-propoxi) -6alfa-metil-16-metilen-progesterona.

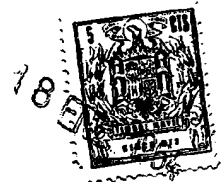
5.

EJEMPLO 4.

- 2 g de 17alfa-etoxi-16-metilen-5-pregnen-3,20-diona se disuelven en 50 cc de metanol y se tratan con una solución de 0,46 g de bicarbonato sódico en 6,8 cc de agua. La mezcla se hierve en reflujo durante unos 5 minutos, se enfría y se introduce agitando en aproximadamente 0,3 litros de agua acilada con 2 cc de ácido acético glacial. El precipitado se succiona, se lava con agua y recristaliza en éter. Se obtienen 1,2 g de 17alfa-etoxi-16-metilen-progesterona pura. Punto de fusión 137-138°C; (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> + 49,1° (cloroformo); lamda<sub>max</sub> 240,5 milimicras, E<sub>1</sub><sup>1%</sup> cm 468.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 5.

- 2,5 g de 17alfametoxi-16-metilen-5-pregnen-3beta-ol-20-ona se disuelven en 160 cc de benceno y 2,5 cc de ciclohexanona. De la mezcla se sacan por destilación aproximadamente 50 cc. A eso se adicionan 3,3 g de isopropilato de aluminio, disuelto en 16 cc de benceno absoluto, y la mezcla se hierve a reflujo durante una hora. Después de la destilación de vapor de agua se extrae con cloroformo. El extracto de cloroformo se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío hasta formar residuo. Tras purificación cromatográfica y recristalización en éter, se obtienen 1,4 g
- 20.
- 25.
- 30.



295478

de 17alfa-metoxi-16-metilen-progesterona. Punto de fusión 189-191°C (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> + 49,3° (cloroformo);  $\lambda_{\max}$  240,5 milimicras,  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  490.

5. EJEMPLO 6.

2 g de 17alfa-hidroxi-16-metilen-progesterona se disuelven en 40 cc de dimetilformamida, se tratan con 20 cc de yoduro de metilo y 4 cc de óxido de plata recién elaborado y se agita durante unas 15 horas a temperatura ambiente. Luego se trata con unos 150 cc de cloroformo y se filtra. El residuo del filtro se lava varias veces con cloroformo y los filtrados de cloroformo reunidos se concentran en vacío hasta formar residuo. Tras purificación cromatográfica en sílice gelatinosa y recristalización subsiguiente en éter se obtienen 1,3 g de 17alfa-metoxi-16-metilen-progesterona. Punto de fusión 189-191°C; (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> + 49,3° (cloroformo);  $\lambda_{\max}$  240,5 milimicras,  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  490.

20. EJEMPLO 7.

2 g de 17alfa-hidroxi-16-metilen-progesterona se disuelven en 40 cc de dimetilformamida y se tratan con 20 cc de yoduro de etilo y 4 g de óxido de plata recién elaborado y se trata posteriormente en forma análoga al ejemplo 6. Se obtienen 0,7 g de 17alfa-etoxi-16-metilen-progesterona. Punto de fusión 137-138°C.; (alfa)<sub>D</sub> + 49,1° (cloroformo);  $\lambda_{\max}$  240,5 milimicras,  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  468.



295478

EJEMPLO 8.

100 mg de 17alfa-metoxi-6beta-metil-16-metilen-  
-progesterona se tratan a temperatura ambiente con la  
dosis de cloroformo necesaria para formar una solución  
completa y se satura con gas clorhídrico bajo refri-  
geración externa. Se deja durante la noche a tempera-  
tura ambiente. Tras la introducción agitando en agua  
helada y acabado subsiguiente se obtienen 55 mg de  
17alfa-metoxi-6alfa-metil-16-metilen-progesterona. PUN-  
to de fusión 178-179°C;  $(\alpha)_D + 33^\circ$  (cloroformo);  
 $\lambda_{max}$  240 milimicras,  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  481.

EJEMPLO 9.

100 mg de 17alfa-etoxi-6beta-metil-16-metilen-  
-progesterona se tratan a temperatura ambiente con la  
dosis acuosa al 90% de metanol necesaria para formar  
una solución completa y 100 mg de KOH. Se deja du-  
rante unas 5 horas en atmósfera de nitrógeno. Tras el  
vertido en agua helada y acabado subsiguiente se ob-  
tienen 49 mg de 17alfa-etoxi-6alfa-metil-16-meti-  
len-progesterona. Punto de fusión 122-123°C;  $(\alpha)_D$   
 $+ 34,4^\circ$  (cloroformo);  $\lambda_{max}$  240,5 milimicras,  
 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  432.

EJEMPLO 10.

1 g de 17alfa-hidroxi-6alfa-metil-16-metilen-pro-  
gesterona, se disuelven en 20 cc de dimetilformamida,  
se tratan con 10 cc de yoduro de etilo y 2 g de óxi-  
do de plata recién elaborado y se agita a temperatu-  
ra ambiente durante unas 17 horas. El acabado se



295478

realiza en forma análoga al ejemplo 6. Se obtienen 0,46 g de 17alfa-etoxi-6alfa-metil-16-metilen-progesterona. Punto de fusión 122-123°C;  $(\alpha)_D + 34,4^\circ$  (cloroformo);  $\lambda_{max} 240,5$  milimicras;  $E_{1\%}^{1cm} 432$ .

5.

EJEMPLO 11.

2 g de 17alfa-hidroxi-16-metilen-progesterona se disuelven en 40 cc de formamida, se tratan con 20 cc de yoduro de propilo y 4 g de óxido de plata recién elaborado y se trabaja en forma análoga al ejemplo 6. Se obtienen 0,12 g de 17alfa-propoxi-16-metilen-progesterona.  $\lambda_{max} 240,5$  milimicras. Es obtenible análogamente:

10.

15.

de la 17alfa-hidroxi-6alfa-metil-16-metilen-progesterona  
la 17alfa-propoxi-6alfa-metil-16-metilen-progesterona.

20.

EJEMPLO 12.

1,5 g de 17alfa-metoxi-6alfa-metil-16-metilen-progesterona se disuelven en 50 cc de tercibutanol, se tratan con 0,9 g de cloranilo y se calientan hasta ebullición a reflujo durante 8 horas. Luego se destila el tercibutanol en su mayor parte bajo presión reducida y el residuo se fija en cloroformo. Sucesivamente se lava con lejía de sosa, con ácido sulfúrico diluido y solución de bicarbonato sódico, luego se seca y se concentra. El residuo recristaliza en acetona/éter.

25.

30.

Se obtienen 1,2 g de 17alfa-metoxi-6-metil-16-metilene



205478

-4,6-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión 181-182°C;  
(alfa)<sub>D</sub> - 16° (cloroformo);  $\lambda_{max}$  288 milimicras;  
E<sub>1%</sub><sup>1%</sup> 675.  
E<sub>1 cm</sub>

5. Son obtenibles análogamente de los derivados correspondientes saturados en posición 6,7:

la 17alfa-metoxi-16-metilen-4,6-pregnadien-3,20-diona;

la 6-fluor-17alfa-metoxi-16-metilen-4,6-pregnadien-

10. -3,20-diona;

la 6-cloro-17alfa-metoxi-16-metilen-4,6-pregnadien-3,20-diona;

la 17alfa-metoxi-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona.

15.

EJEMPLO 13.

5 litros de un caldo nutritivo de extracto de levadura al 0,1% (pH 6,8) se inoculan con 500 cc de un cultivo sacudido de *Cornybacterium simplex*. Bajo agitación y aireación intensiva (temperatura 28°C) se lava el cultivo y se obtienen después de 10 horas, una mezcla de 2 g de 17alfa-metoxi-6alfa-metil-16-metilen-progesterona, disueltos en 80 cc de metanol. La 1,2-deshidrogenación se persigue cromatograficamente en capa delgada y finaliza en forma normal después de 10-15 horas. La solución de fermentación se extrae varias veces con cloroformo, las soluciones de cloroformo reunidas se concentran y se purifican sobre una columna con sílice gelatinosa. Tras la recristalización en acetona/éter, se obtienen 1,1 g de 17alfa-me-

20.

25.

30.

295478



toxi-6alfa-metil-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión 187-189°C; (alfa)<sub>D</sub> - 46° (cloroforno);  $\lambda_{\max}$  243,5 milimicras,  $E_{1\text{ cm}}^{1\% D}$  415.

5. Son obtenibles análogamente de los compuestos correspondientes saturados en posición 1,2:
- 1a 17alfa-metoxi-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-diona;
  - 1a 17alfa-etoxi-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-diona;
  - 10. 1a 17alfa-etoxi-6alfa-metil-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-diona;
  - 1a 17alfa-metoxi-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona;
  - 1a 17alfa-etoxi-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona;
  - 15. 1a 17alfa-metoxi-6-metil-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-diona;
  - 1a 6-fluor-17alfa-metoxi-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona;
  - 20. 1a 6-cloro-17alfa-metoxi-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona.

EJEMPLO 14.

- 5 g de 17alfa-hidroxi-6alfa-metil-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-diona se disuelven en 100 cc de sulfóxido dimetílico, se tratan con 50 cc de yoduro de metilo y 10 g de óxido de plata recién elaborado y se trata en forma análoga al ejemplo 6. Se obtienen 3,3 g de 17alfa-metoxi-6alfa-metil-16-metilen-1,4-pregnadiene

30.



295478

3,20-diona. Punto de fusión 187-189°C;  $(\alpha)_D - 46^\circ$   
(cloroformo);  $\lambda_{\max}$  243,5 milimicras;  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  415.

EJEMPLO 15.

- 100 mg de 17alfa-hidroxi-6-metil-16-metilen-1,4,6-  
5. -pregnatrien-3,20-diona se disuelven en 5 cc de dimetil-  
formamida y se tratan con 0,2 cc de yoduro de metilo y  
200 mg de óxido de plata recién preparado, y se trata  
en forma análoga al ejemplo 6. Se obtienen 41 mg de  
17alfa-metoxi-6-metil-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-3,20-  
10. diona. Punto de fusión 188-189°C;  $(\alpha)_D^{20} - 97,3^\circ$   
(cloroformo).

EJEMPLO 16.

- 5 g de 17alfa-hidroxi-6-metil-16-metilen-4,6-preg-  
15. nadien-3,20-diona, se disuelven en 100 cc de dimetilfor-  
mamida y se tratan con 50 cc de yoduro de metilo y 10  
g de óxido de plata recién preparado y se trata en for-  
ma análoga al ejemplo 6. Se obtienen 3,2 g de 17alfa-  
-metoxi-6-metil-16-metilen-4,6-pregnadien-3,20-diona.  
Punto de fusión 181-182°C;  $(\alpha)_D - 16^\circ$  (cloroformo);  
20.  $\lambda_{\max}$  288 milimicras,  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  675.

EJEMPLO 17.

- 100 mg de 6-cloro-17alfa-hidroxi-16-metilen-4,6-  
25. -pregnadien-3,20-diona se disuelven en 5 cc de sulfóxi-  
do dimetílico, se tratan con 0,2 cc de yoduro de meti-  
lo y 200 mg de óxido de plata recién preparado y se  
trata ulteriormente en forma análoga al ejemplo 6.

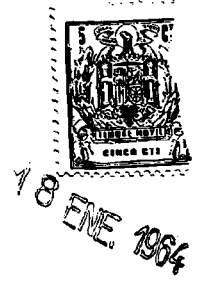


205478

Se obtienen 4,6 mg de 6-cloro-17alfa-metoxi-16-metilen-  
-4,6-pregnadien-3,20-diona.  $\lambda_{max}$  283 milimicras;  
 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  577.

= . =

295478



N O T A

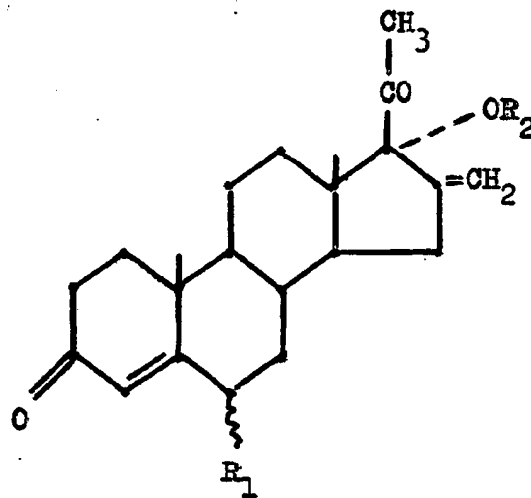
Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente alemana N° M 55 494 IVb/12o del 19 de enero de 1963.

5.

1. Procedimiento para la preparación de 17alfa-alcoxi-esteroides, de la serie del prégnao de la fórmula I

10.

15.



I

20.

en la que

25.

R<sub>1</sub> significa H, metilo, F o Cl, y  
R<sub>2</sub> significa metilo, etilo o propilo, que puede estar insaturado en posición 6,7 y/o 1,2.

255478



- caracterizado porque se eterifica un 17-alfa-hidroxi-esteroide correspondiente o se coloca en libertad el (los) grupo(s) ceto alterado(s) funcionalmente en posición 3 y/o 20 de un esteroide sustituido correspondiente o la agrupación 3beta-hidroxi-5-eno o bien 3-ceto-5-eno de un esteroide sustituido por lo demás como se indica en la fórmula I se transforma oxidativamente o bien según métodos usuales de isomerización ácida o alcalina
5. en la agrupación 3-ceto-4-eno, a cuyo efecto, en el caso de la isomerización ácida, los grupos ceto pueden también existir en forma alterada funcionalmente en el grupo de partida y que eventualmente, según métodos de isomerización usuales, un radical  $R_1$  presente en posición 6beta en un producto final de la fórmula I se traslada a la posición 6alfa y/o el 17alfa-alcoxi-esteroide de la fórmula I se deshidrogena en posición 6,7 y/o en posición 1,2, según métodos microbiológicos o químicos.
- 10.
- 15.
20. 2. Procedimiento para la preparación de 17alfa-alcoxi-esteroides.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 de enero de 1.964.

p. a.

JAMIE ISEHN MORALES  
E.P.