

Case 70.493



343874

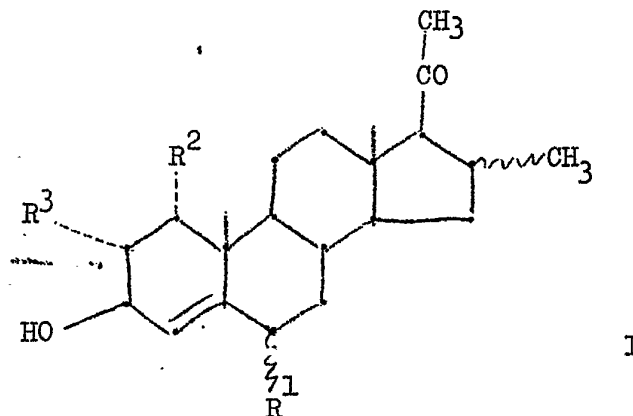
343874

PATENTE  
DE  
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 16-METIL-4-PREGNEN-3BETA-OI-20-ONAS", a favor de la firma alemana E. MERCK Aktiengesellschaft, residente en DARMSTADT (Alemania).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha hallado, que las 16-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-onas de la fórmula general I



POOR  
QUALITY



343874

en la que

$R^1$  significa F, Cl, Br,  $CH_3$  o  $CF_3$ ,

$R^2$  y  $R^3$  significan H o significan juntas  $-CH_2-$  y en donde eventualmente puede estar presente en

5. posición 6(7) un doble enlace adicional,

poseen propiedades valiosas farmacológicamente. En especial presentan acciones gestágena, inhibidoras a la ovulación, influenciadoras del ciclo, antiandrógenas, influenciadoras de la gonadotropina, antiestrógena y antifertilizante. Por ejemplo superan la acción antiestrógena de la 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona, la de la 6alfa,16alfa-dimetilprogesterona, en 2 y 3 veces.

10.

15.

Conforme a esto los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamento o también como productos intermedios para la preparación de otros medicamentos.

El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I, que se caracteriza, porque

20.

a) se libera un grupo 20-ceto alterado funcionalmente en un derivado que corresponde por lo demás a la fórmula I, en un modo usual, como por solvolisis, o porque

25.

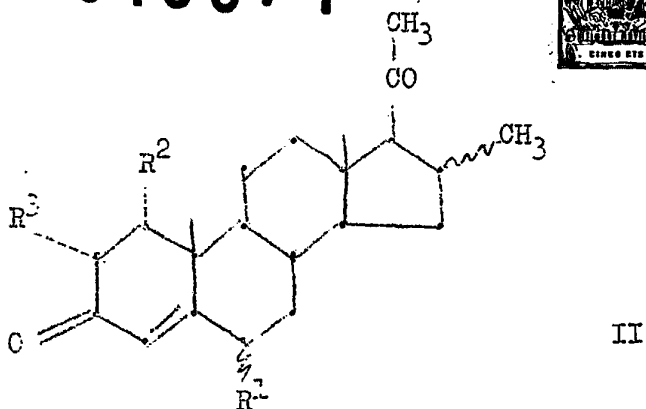
b) se hace reaccionar un derivado de progesterona de la fórmula general II

343874



1967

5.



10.

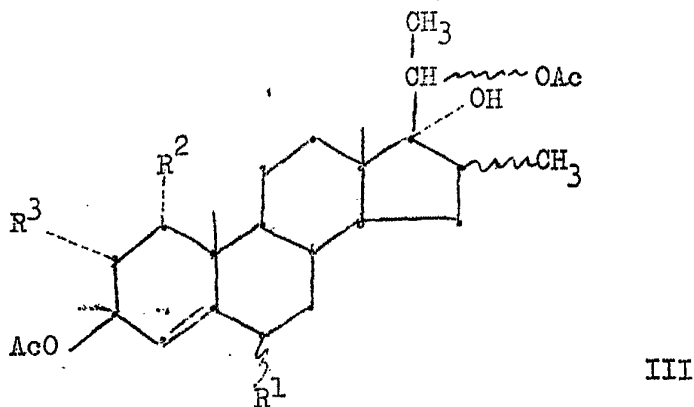
en la que  
de  $R^1$  a  $R^3$  tienen la significación indicada y en donde eventualmente puede estar presente en posición 6(7) un doble enlace adicional,

15.

con tri-tercibutoxi-hidruro de litio y aluminio o diborano en un disolvente inerte o con borohidruro de sodio en piridina, metanol o isopropanol exento de agua o porque

c) se trata con zinc un 3beta,20-diaciloxi-17alfa-hidroxi-4-pregnen de la fórmula general III

20.



25.

343874



en la que

5. Ac significa alcanilo con 1-6 átomos de C de  $R^1$  a  $R^3$  tienen la significación indicada y en donde eventualmente puede estar presente en posición 6(7) un doble enlace adicional,

y el producto se hidroliza a continuación con una base fuerte o un ácido fuerte.

10. Ac significa de preferencia acetilo, pero también formilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo o capronilo.

15. Los compuestos I pueden obtenerse mediante solvolisis, de preferencia hidrólisis, de los derivados 20-ceto funcionales correspondientes. Derivados ceto ventajosos son las semicarbazonas y los etilenacetales. Las semicarbazonas son obtenibles en forma de por sí conocida a partir de los derivados de progesterona de la fórmula II, al bloquear en primer lugar su grupo 3-ceto como amina, luego hacer reaccionar con semicarbazida, poner de nuevo en libertad el grupo 3-ceto con ácido diluido y a continuación reducir por ejemplo con borohidruro de sodio. Los etilonacetales son accesibles, por ejemplo mediante cotalización de las 3beta-hidroxi-5-pregnen-20-onas correspondientes así como subsiguiente oxidación de Oppenauer y reducción en posición 3.
20. Otros derivados funcionales apropiados de los compuestos de la fórmula I son otros acetales, por ejemplo los dimetilacetales, dietilacetales, propilenacetales, además tioacetales
- 5.

- 343874



5. (etilentioacetales, propilentioacetales, dimetiltioacetales, dietiltioacetales), hemitioacetales, (etilenhemitioacetales, propilenhemitioacetales, dimetilhemitioacetales, dietilhemitioacetales), éteres tioenólicos, cianhidrinas, oximas, fenilhidrazonas y derivados de Girard (por ejemplo derivados T-Girard).

10. La solvolisis de los derivados 20-ceto citados se efectúa en forma usual descrita en la literatura. Los acetales se escinden de preferencia mediante el tratamiento con ácidos diluidos. Ácidos apropiados son por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido perclórico, el ácido fosfórico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido oxálico el ácido acético, así como también los ácidos Lewis, como el eterato de trifluoruro de boro. Se utiliza usualmente y en forma adicional un disolvente inerte, como metanol, etanol, 15. acetona, dioxano, éter, tetrahidrofurano, benceno, cloroformo o cloruro de metileno o mezclas de estos disolventes, eventualmente bajo adición de agua. Puede utilizarse simultáneamente ácido acético como reactivo y como disolvente. La 20. escisión se efectúa ya a temperatura ambiente, sin embargo puede trabajarse asimismo a temperaturas hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado. Según cada una de las condiciones utilizadas, la reacción finaliza desde después de algunos minutos hasta 24 horas.

25. Los tioacetatos y éteres tioenólicos se escinden convenientemente mediante tratamiento con cloruro de mercurio/ carbonato de cadmio a temperatura ambiente o bajo calentamiento.

343874



- to, de preferencia en acetona acuosa, o también mediante hidrólisis con ácido clorhídrico diluido o ácido sulfúrico, los hemitioacetales mediante los mismos ácidos, con cloruro de mercurio o con níquel Rancy, por ejemplo en ácido acético
5. en presencia de acetato sódico. Asimismo se escinden las semicarbazonas, oximas, fonilhidrazonas y derivados de T-Girard en medio ácido, las cianhidrinas por el contrario con bases, como metilato potásico metanólico o piridina. También es posible realizar la escisión en presencia de un
10. compuesto carbonílico, que reacciona con el reactivo liberado por su parte bajo formación del derivado correspondiente. Así se transforman ventajosamente las semicarbazonas en especial mediante tratamiento con ácido pirúvico en los compuestos ceto libres. Se trabaja en dioxano acuoso o en
15. ácido acético acuoso a temperatura ambiente, o convenientemente a temperaturas elevadas hasta el punto de ebullición del disolvente.

- Los compuestos de la fórmula I son además obtenibles mediante reducción selectiva del derivado de progesterona de la fórmula II con borohidruro de sodio o en piridina
20. o en isopropanol exento de agua a temperatura ambiente. El grupo se conoce de la literatura, que bajo estas condiciones 3-ceto en las progesteronas, cuyo grupo 20-ceto no es protegido estéricamente por ejemplo mediante un substituyente en posición 17,
25. se reduce selectivamente. El grupo ceto en posición 20 con ello no se ataca esencialmente, y se obtiene

- 7 -  
343874



tras un tiempo reaccional entre unas 4 y 24 horas, los com-<sup>1987</sup>  
puestos deseados de la fórmula I.

- Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse asimismo en forma ventajosa al hacer reaccionar en forma de
5. por sí conocida un compuesto de la fórmula II con diborano en un disolvente inerte e hidrolizar a continuación el aducto formado. Como disolvente inerte son aquí apropiados en especial los éteres, como éter dietílico, tetrahidrofurano, diglyme (éter dimetílico de dietilonglicol). La reacción
10. se efectúa de preferencia a temperaturas entre 0 y 35°, en especial a temperatura ambiente. En general finaliza desde después de  $\frac{1}{2}$  hora a 3 horas. El diborano se prepara convenientemente a partir de borohidruro de sodio y clorato de tri-fluoruro de boro. La hidrólisis del aducto formado se
15. efectúa según métodos de por sí conocidos, por ejemplo con agua, ácidos o peróxido de hidrógeno en solución alcalina. Si se hidroliza en medio ácido, deben elegirse las condiciones, de forma que se evite una deshidratación bajo formación
20. de los compuestos 2,4-dieno o bien 2,4,6-trieno correspondientes.

- Además, se ha hallado, que los compuestos de la fórmula general II también se reducen selectivamente solo en posición 3 mediante reacción con tri-tercibutoxi-hidruro de litio de aluminio en un disolvente inerte o con borohidruro de sodio en metanol, asimismo sin empleo del "efecto de isopropanol" especial.
- 25.

343874



- Según el estado de la técnica se citó una tal reducción selectiva bajo estas condiciones solo para los compuestos 17-sustituidos. Sin embargo en forma sorprendente asimismo un grupo metilo en posición 16 ejerció un efecto protector sobre el grupo 20-ceto, de forma que el grupo 20-ceto tampoco fué atacado bajo estas condiciones reaccionales. Además con estos métodos se obtienen en general mejores rendimientos que en los métodos conocidos.
- 5.
- Para el trabajo con tri-tercibutoxi-hidruro de litio y aluminio son apropiados como disolventes, en primer lugar, los éteres, como el éter dietílico, el éter diisopropílico, el tetrahidrofurano y el dioxano, así como sus mezclas entre sí o con hidrocarburos, como el benceno. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente y finaliza después de 1/2 a 3 horas. Sin embargo es asimismo posible calentar la mezcla reaccional eventualmente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, por lo cual son necesarios tiempos reaccionales correspondientemente más cortos.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Según el estado de la técnica se citó una tal reducción selectiva bajo estas condiciones solo para los compuestos 17-sustituidos. Sin embargo en forma sorprendente asimismo un grupo metilo en posición 16 ejerció un efecto protector sobre el grupo 20-ceto, de forma que el grupo 20-ceto tampoco fué atacado bajo estas condiciones reaccionales. Además con estos métodos se obtienen en general mejores rendimientos que en los métodos conocidos.
- Para el trabajo con tri-tercibutoxi-hidruro de litio y aluminio son apropiados como disolventes, en primer lugar, los éteres, como el éter dietílico, el éter diisopropílico, el tetrahidrofurano y el dioxano, así como sus mezclas entre sí o con hidrocarburos, como el benceno. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente y finaliza después de 1/2 a 3 horas. Sin embargo es asimismo posible calentar la mezcla reaccional eventualmente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, por lo cual son necesarios tiempos reaccionales correspondientemente más cortos.
- La reacción con borohidruro de sodio en metanol se realiza convenientemente a temperaturas entre unos 0° y la temperatura ambiente y bajo estas condiciones dura desde 1/2 a 3 horas, y a temperaturas más elevadas, en forma correspondientemente más corta.
- Otra forma para la preparación de los compuestos de la fórmula I consiste, en que un 3beta,20-diaciloxi-17alfa-



- hidroxi-4-pregнено de la fórmula III se trata con zinc y a continuación se hidroliza el producto obtenido. Como compuestos de partida son apropiados en primer lugar los compuestos 3beta,20-diacetoxi. Se sublima o en presencia de polvo de zinc (reacción de Serini-Logemann) a temperaturas entre 150 y 200°, de preferencia a 180°, bajo presión reducida, o se hierve el material de partida algunas horas con polvo de zinc en tolueno o en disolventes inertes similares. En la reacción se produce una inversión en C(17). La 3beta-aciloxi-17-iso-4-pregnen-20-ona obtenida se saponifica a continuación mediante tratamiento con una base fuerte o un ácido fuerte y simultáneamente se isomeriza en C(17). Se utiliza convenientemente lejía sódica o potásica metanólica o etanólica y se calienta hasta ebullición desde 1 a 4 horas.
- 5.
- 10.
15. Las 16alfa-metil-progesteronas o bien 16beta-metil-progesteronas de la fórmula II utilizadas como materias de partida según la invención son o conocidas o se pueden preparar fácilmente análogamente a los compuestos conocidos. Así son obtenibles por ejemplo las 6beta-cloro-16-metil-progesterona o bien la 6beta-bromo-16-metil-progesterona mediante reacción del éter 3-etilenólico de la 16-metil-progesterona de base con N-cloro-succinimida o N-bromo-succinimida. El tratamiento de los compuestos 6beta-halogenados con ácidos fuertes, por ejemplo con ácido clorhídrico en ácido acético o cloroformo, produce unos derivados 6alfa-halogenados. Aquellos materiales de partida, que contienen un doble enlace adicional en posición 6(7), pueden obtenerse a partir de
- 20.
- 25.

343874



las 16-metil-progesteronas saturadas correspondientes mediante reacción con cloranilo. ..

- Para la preparación de los compuestos II ( $R^1 = CH_3$ ,  $R^2$  y  $R^3 = -CH_2$ ) pueden transformarse las 6,16-dimetilprogesteronas de base mediante deshidrogenación con 2,3-dicloro-5,6-dician-1,4-benzoquinona (o bien eventualmente adicionalmente antes con cloranilo) en los derivados 1-dehidro o bien 1,6-bisdehidro correspondientes, a partir de los cuales se puede preparar con yoduro trimetil sulfoxónico, las 1alfa,2alfa-metilen-16alfa- y 16 beta-metilprogesteronas (o bien sus derivados 6-dehidro). Los compuestos 1alfa,2alfa-metilen-6-dehidro son asimismo obtenibles a partir de los derivados 1,6-bisdehidro con diazometano. Las 1alfa,2alfa-metilen-6-dehidro-16-metilprogesteronas insubstituidas en posición 6, obtenibles análogamente pueden transformarse como sigue en los derivados 6-halógeno-6-dehidro correspondientes. Se puede transformar por ejemplo, el compuesto de partida primero con un perácido en el 6alfa,7alfa-opóxido correspondiente, éste se hace reaccionar con ácido clorhídrico y la 1alfa-clorometil-6-cloro-16alfa o bien -16beta-metil-6-dehidro-progesterona originada se trata con una base como colidina, con la cual se cierra el anillo ciclopropánico y se obtiene 1alfa,2alfa-metilen-6-cloro-16alfa- o bien -16beta-metil-6-dehidro-progesterona. En forma similar se obtiene el compuesto 6-bromo-6-dehidro mediante reacción del mismo producto de partida con ácido clorhídrico para llegar a la 1alfa-clorometil-16-alfa o bien -16beta-metil-6-dehidro-progesterona,
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.

343874



1967

- reacción con un perácido orgánico para llegar al 6alfa,7alfa-epóxido, desdoblamiento del mismo bajo deshidratación simultánea con ácido bromhídrico en ácido acético glacial y cierre del anillo con colidina. Reacción de la 1alfa-clorometil-6alfa, 7alfa-epóxi-16alfa- o bien -16beta-metil-progesterona previamente citada con ácido fluorhídrico en cloroformo/tetrahidrofurano, deshidratación subsiguiente con ácido bromhídrico en ácido acético glacial y cierre del anillo con colidina para
5. llegar a la 1alfa,2alfa-metilen-6-fluor-6-dehidro-16alfa- o bien -16beta-metil-progesterona.
- 10.

- La transformación de la 16alfa o bien 16beta-metil progesterona en el éter 3-enólico correspondiente, reacción con yoduro trifluorometílico y a continuación tratamiento con ácido conduce a la 6alfa-trifluormetil-16alfa- o bien -16beta-metil-progesterona; a partir de estos compuestos se obtienen mediante deshidrogenación con cloranilo y 2,3-dicloro-5,6-dician-1,4-benzoquinona, los derivados 1,6-bisdehidro, que pueden transformarse mediante tratamiento con diazometano o yoduro trimetilsulfoxónico en las 1alfa,2alfa-metilen-6-trifluormetil-6-dehidro-progesteronas correspondientes.
- 15.
- 20.

- Los compuestos de partida saturados en posición 6(7) pueden obtenerse asimismo mediante reducción de la 6-dehidro-progesterona; hidrogenación catalítica en paladio-carbono al 1% en etanol bajo adición de una base orgánica o inorgánica conduce a los compuestos 6alfa-substituidos, la reacción del derivado 6-dehidro con ciclohexeno en alcohol en
- 25.



presencia de paladio-carbono a los compuestos 6beta-sustituidos.

Los compuestos de partida de la fórmula III son obtenibles mediante reducción de las 17alfa-acetoxiprogesteronas correspondientes (por ejemplo con hidruro de litio y aluminio) para llegar a los 3beta,17alfa,20-trioles de base y subsiguientemente acilación parcial.

Compuestos de partida típicos de la fórmula general II son:

- 10.            la 6alfa-fluor-16alfa-metilprogesterona,  
              la 6beta-fluor-16alfa-metilprogesterona,  
              la 6alfa-fluor-16beta-metilprogesterona,  
              la 6beta-fluor-16beta-metilprogesterona,  
              la 6alfa-cloro-16alfa-metilprogesterona,
- 15.            la 6beta-cloro-16alfa-metilprogesterona,  
              la 6alfa-cloro-16beta-metilprogesterona,  
              la 6beta-cloro-16beta-metilprogesterona,  
              la 6alfa-bromo-16alfa-metilprogesterona,  
              la 6beta-bromo-16alfa-metilprogesterona,
- 20.            la 6alfa-bromo-16beta-metilprogesterona,  
              la 6beta-bromo-16beta-metilprogesterona,  
              la 6alfa,16alfa-dimetilprogesterona,  
              la 6alfa,16beta-dimetilprogesterona,  
              la 6beta,16alfa-dimetilprogesterona,
- 25.            la 6beta,16beta-dimetilprogesterona,  
              la 6alfa-trifluormetil-16alfa-metilprogesterona,

343874



- la 6beta-trifluormetil-16alfa-metilprogesterona,
- la 6alfa-trifluormetil-16-beta-metil-progesterona,
- la 6beta-trifluormetil-16-beta-metil-progesterona,
- la 16beta-metilprogesterona,
- 5. la 6-fluor-, la 6-cloro-, la 6-bromo- y la 6-trifluor-  
metil-6-dehidro-16alfa-metilprogesterona,
- la 6-fluor-, la 6-cloro-, la 6-bromo- y la 6-trifluor-  
metil-6-dehidro-16beta-metilprogesterona,
- la 6,16alfa-dimetil-6-dehidroprogesterona y
- 10. la 6,16beta-dimetil-6-dehidroprogesterona,
- así como los compuestos 1alfa,2alfa-metilénicos corres-  
pondientes.

Materias de partida típicas de la fórmula III son:

- 15. el 3beta,20-diacetoxi-6alfa-fluor-16alfa-metil-4-pregnen-  
17alfa-ol,
- el 3beta,20-diacetoxi-6beta-fluor-16alfa-metil-4-pregnon-  
17 alfa-ol,
- el 3beta,20-diacetoxi-6alfa-fluor-16beta-metil-4-pregnon-
- 20. 17alfa-ol,
- el 3beta,20-diacetoxi-6beta-fluor-16beta-metil-4-pregnon-  
17alfa-ol,
- el 3beta,20-diacetoxi-6alfa-cloro-16alfa-metil-4-pregnon-  
17alfa-ol,
- 25. el 3beta,20-diacetoxi-6beta-cloro-16alfa-metil-4-pregnon-  
17alfa-ol,

343874



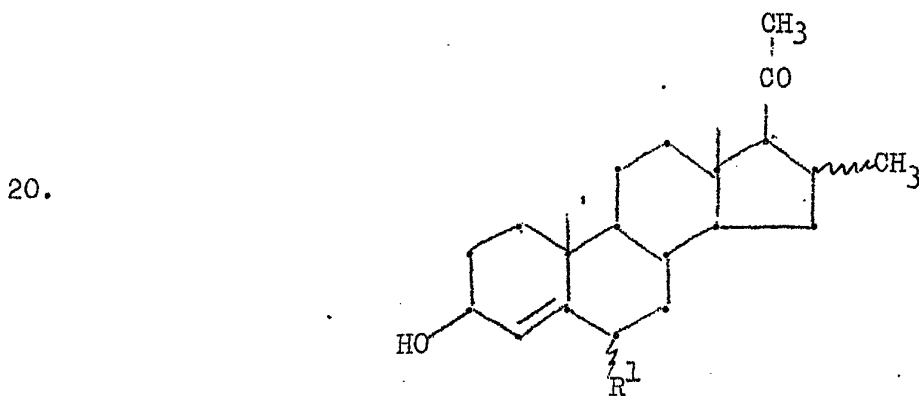
- e1 3beta,20-diacetoxi-6alfa-cloro-16beta-metil-4-pregnen-17alfa-ol,
- e1 3beta,20-diacetoxi-6beta-cloro-16beta-metil-4-pregnen-17alfa-ol,
- 5. e1 3beta,20-diacetoxi-6alfa-bromo-16alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol,
- e1 3beta,20-diacetoxi-6beta-bromo-16alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol,
- e1 3beta,20-diacetoxi-6alfa-bromo-16beta-metil-4-pregnen-17alfa-ol,
- 10. e1 3beta,20-diacetoxi-6beta-bromo-16beta-metil-4-pregnen-17alfa-ol,
- e1 3beta,20-diacetoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-17alfa-ol,
- 15. e1 3beta,20-diacetoxi-6alfa,16beta-dimetil-4-pregnen-17alfa-ol,
- e1 3beta,20-diacetoxi-6beta,16alfa-dimetil-4-pregnen-17alfa-ol,
- e1 3beta,20-diacetoxi-6beta,16beta-dimetil-4-pregnen-17alfa-ol,
- 20. e1 3beta,20-diacetoxi-6alfa-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol,
- e1 3beta,20-diacetoxi-6beta-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol,
- 25. e1 3beta,20-diacetoxi-6alfa-trifluormetil-16beta-metil-4-pregnen-17alfa-ol,

343874



- el 3beta,20-diacetoxi-6beta-trifluormetil-16beta-metil-4-pregnen-17alfa-ol,
- el 3beta,20-diacetoxi-6-fluor-, -6-cloro-, -6-bromo y -6-trifluormetil-16alfa-metil-4,6-pregnadien-17alfa-ol,
5. el 3beta,20-diacetoxi-6-fluor-, -6-cloro-, -6-bromo- y -6-trifluormetil-16beta-metil-4,6-pregnadien-17alfa-ol,
- el 3beta,20-diacetoxi-6,16alfa-dimetil-4,6-pregnadien-17alfa-ol,
- el 3beta,20-diacetoxi-6,16beta-dimetil-4,6-pregnadien-17alfa-ol,
10. así como los compuestos 1alfa,2alfa-metilénicos correspondientes.

Los compuestos de las fórmulas Ia a Id (en las que R<sup>1</sup> tiene la significación indicada) se obtienen de preferencia:



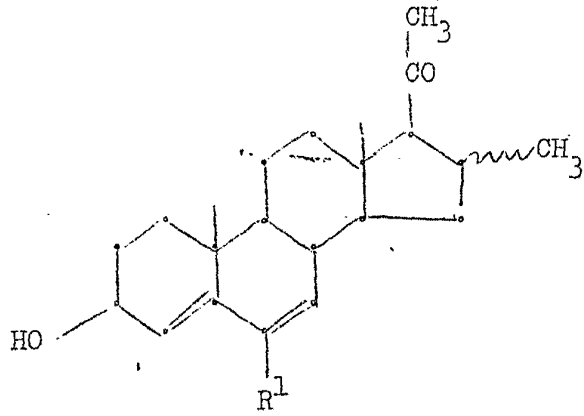
25.

Ia

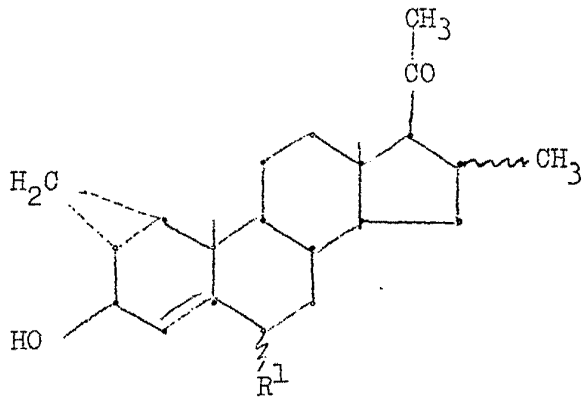
343874



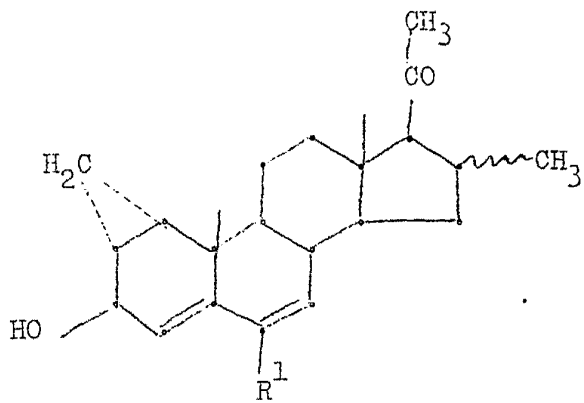
5.



10.



15.



20.

25.

343874



Entre estos productos del procedimiento son ventajosos aquellos con un grupo 16alfa-metílico.

El aislado de los productos del procedimiento en las mezclas reaccionales obtenidas se efectúa en forma usual mediante extracción, cristalización y/o cromatografía.

5. Los nuevos compuestos pueden utilizarse en mezcla con vehículos usuales para medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias de vehículo pueden entrar en consideración aquellas materias orgánicas o inorgánicas, que son apropiadas para la aplicación parentérica, entérica o tópica y que no entran en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, vasolina, colessterina. Para la aplicación parentérica se utilizan en especial soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones o emulsiones. Para la aplicación entérica son apropiadas además tabletas o grageas, para la aplicación tópica pomadas o cremas, que se esterilizan eventualmente o se tratan con materias auxiliares, como agentes de conservación, estabilización o humectantes o sales para influenciar la presión osmótica o con sustancias tampón.
- 10.
- 15.
- 20.

Los nuevos compuestos se administran en dosificaciones de 0,1 a 50 mg, de preferencia de 0,5 a 5 mg.

343874



E J E M P L O 1

5. 0,72 gramos de 20-semicarbazona de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona (obtenible mediante reacción de 6alfa,16alfa-dimetil-progesterona con pirrolidina en metanol para llegar a la 3-enamina, transformación de la misma en su 20-semicarbazona, hidrólisis ácida selectiva para llegar a la 20-semicarbazona, de 6alfa,16alfa-dimetil-progesterona y reducción con borohidruro de sodio en metanol) se calienta a 95° durante 20 minutos en una mezcla de 12 cc de dioxano, 6 cc de agua y 0,5 cc de ácido pirúvico. La mezcla reaccional se diluye con agua y se extrae con cloruro metilénico. Los extractos se lavan con agua y se concentran. Del residuo cristalizan con éter de petróleo, 0,51 gramos de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona. Punto de fusión 131-134° (en acetona/éter de petróleo);  $[\alpha]_D +90,7^\circ$  (dioxano).
- 10.
- 15.

E J E M P L O 2

20. La solución de 0,4 gramos de 20-etilacetil de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona y 20 mg de ácido oxálico en 30 cc de etanol se deja reposar a temperatura ambiente durante 36 horas. Luego se neutraliza con solución amoniacal acuosa, se concentra bajo presión reducida y se diluye con agua. La 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona que se separa se succiona (0,38 gramos) y recristaliza en acetona/éter de petróleo. Punto de fusión 131-134°.
- 25.

343874



1967

El material de partida se prepara como sigue:

- 2 gramos de 6,16alfa-dimetil-5-pregnen-3beta-ol-20-ona se hierven durante 24 horas en el condensador de agua en 190 cc de benceno con 10 cc de etilenglicol y 1 gramo de monohidrato
5. del ácido p-toluensulfónico. El acetal bruto obtenido (1,84 gramos) se hierve durante 24 horas junto con 0,8 gramos de isopropilato de aluminio en 40 cc de tolueno y 10 cc de ciclohexanona, con lo que se obtiene como producto principal el
10. 20-etilenacetal de 6alfa,16alfa-dimetilprogesterona (punto de fusión 175-176°, en metanol; 1,2 gramos). Éste (0,88 gramos) se deja reposar durante 1,5 horas a temperatura ambiente con 0,174 gramos de borohidruro de sodio en 17,6 cc de metanol absoluto y 12,3 cc de tetrahidrofurano absoluto. Tras elaboración usual se obtienen 0,5 gramos de 20-etilenacetal de
15. 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona de punto de fusión 151-152° (en acetona).

E J E M P L O 3

20. La solución de 1,9 gramos de 6alfa,16alfa-dimetilprogesterona en 66,5 cc de tetrahidrofurano absoluto se trata bajo agitación con 5,7 gramos de tri-tercibutoxi-hidruro de litio y aluminio. Después de 90 minutos se vierte la mezcla reaccional en 500 cc de agua helada, que contiene 22,8 cc de ácido sulfúrico al 5%. Se extrae con cloroformo. La solución clorofórmica lavada hasta neutralidad se seca sobre sulfato
- 25.



- to sódico, se concentra a unos 20 cc y se cromatografía sobre 3 placas preparadas de gel silíceo (gel silíceo HF<sub>254</sub> + 366; E. Merck AG) con cloroformo/éter de petróleo (5:1) como agente de fluidez. La capa de gel silíceo que contiene el producto deseadó se elimina de las placas y se extrae con cloroformo-
5. -metanol 1:1. De los extractos evaporados cristaliza al mezclar en mortero con éter de petróleo, 0,6 gramos de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona. Punto de fusión 131-134°.

Se obtienen análogamente:

10. a partir de la 6beta,16alfa-dimetil-progesterona, la 6beta,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona, punto de fusión 176-177°;
- a partir de la 6alfa-fluor-16alfa-metil-progesterona, (tiempo reaccional 25 minutos), la 6alfa-fluor-16alfa-metil-
15. 4-pregnen-3beta-ol-20-ona, punto de fusión 164-167°;
- a partir de la 6-cloro-6-dehidro-16alfa-metil-progesterona (punto de fusión 127-129°), la 6-cloro-16alfa-metil-
- 4,6-pregnadion-3beta-ol-20-ona, punto de fusión 173-175°;
- a partir de la 6,16alfa-dimetil-6-dehidro-progesterona,
20. la 6,16alfa-dimetil-4,6-pregnadion-3beta-ol-20-ona, punto de fusión 152-156°.

E J E M P L O 4

25. La solución de 0,342 gramos de 6alfa,16alfa-dimetil-progesterona en una mezcla de 5 cc de tetrahidrofurano y 30 cc

343874



1961

- de metanol se trata a 0° con 75,7 mg de borohidruro de sodio. Tras 1 hora se introduce algunas gotas de ácido acético glacial, se concentra bajo presión reducida a unos 5 cc, se deslie con agua y se extrae con cloroformo. Los extractos se separan como en el ejemplo 3 en preparados de gel silíceo. Se obtienen 152 mg de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona. Punto de fusión 131-134°.

Se obtienen análogamente:

- a partir de la 6-beta-fluor-16beta-metil-progesterona, la 6beta-fluor-16beta-metil-4-pregnon-3beta-ol-20-ona, punto de fusión 122-123° (en metanol/agua);

- a partir de la 6alfa-cloro-16alfa-metil-progesterona, la 6alfa-cloro-16alfa-metil-4-pregnon-3beta-ol-20-ona, punto de fusión 183-185° (en acetona).

#### E J E M P L O 5

- La solución de 1,0 gramos de 6alfa,16alfa-dimetil-progesterona en 200 cc de isopropanol exento de agua se deja repósar a temperatura ambiente durante 15 horas con 125 mg de borohidruro de sodio. Tras adición de 500 cc de agua se sacude varias veces con cloruro metilónico. El extracto, concentrado se aplica sobre una placa de vidrio (20 x 100 cm) recubierta con gel silíceo HF<sub>254</sub> + 366 (E. Merck AG). Tras tres veces de desarrollo de la placa con cloroformo/éter de petróleo/acetona 4:4:1 se elimina de la placa la zona que contiene

343874



5 AGO. 1967

6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona y se extrae con cloroformo/metanol 1:1. Del extracto concentrado cristalizan al mezclar el mortero con éter de petróleo, 0,41 gramos de producto puro de punto de fusión 131-134°.

5.

E J E M P L O 6

La solución de 1 gramo de 6alfa,16alfa-dimetil-pro<sup>g</sup>esterona en 10 cc de piridina exenta de agua se trata con 125 mg de borohidruro de sodio. Tras 6 horas se deslie con 100 cc de agua y el producto precipitado se succiona. Se disuelven 10 cc de cloruro metilénico y se purifica cromatográficamente en capa delgada análogamente al ejemplo IV. Se obtienen 0,35 gramos de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona de punto de fusión 131-134°.

10.

15.

E J E M P L O 7

En una solución de 1,3 gramos de 6alfa,16alfa-dime<sup>g</sup>til-progesterona en 30 cc de diglymo se hace pasar a temperatura ambiente durante 50 minutos una corriente de diborano (preparado a partir de borohidruro de sodio y eterato de trifluoruro de boro). El diborano en exceso se descompone con agua helada, luego la mezcla reaccional se trata con 4 cc de lejía de sosa al 15% y bajo refrigeración por hielo y agitación en forma de gotas en el curso de 30 minutos con 3 cc de peróxido de hidrógeno al 30%. Tras otra hora se deslie con éter, el extracto

20.

25.

343874



de éter se lava hasta neutralidad y se concentra bajo presión reducida. Tras recristalización en acetona/éter de petróleo se obtienen 0,6 gramos de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona. Punto de fusión 131-134º.

5.

E J E M P L O 8

10.

2,3 gramos de 3,20-diacetato de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta,17alfa,20-triol (obtenible mediante reducción de 6beta,16alfa-dimetil-17alfa-acetoxi-progesterona con hidruro de litio y aluminio y subsiguiente acetilación) se subliman con 40 gramos de polvo de zinc a 180º/0,03 milímetros.

15.

El sublimado se hierve con 200 cc de éter y se filtra. El filtrado concentrado se calienta a reflujo durante 2 horas en 100 cc de lejía potásica metanólica al 5%. La solución se concentra bajo presión reducida a un pequeño volumen y se trata con unos 100 cc de agua. La suspensión obtenida se extrae con cloruro metilénico, los extractos se concentran, con lo que se obtiene la 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona. Punto de fusión 131-134º.

20.

Análogamente es obtenible:

25.

a partir del 3,20-diacetato de 6beta,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta,17alfa,20-triol, la 6beta,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona, punto de fusión 176-177º.

343874



1960 1961

EJEMPLO 9

Análogamente al ejemplo 3 se obtienen mediante reacción de las 16-metilprogesteroas 6-substituidas correspondientes con tritercibutoxihidruro de litio:

5. la 6alfa,16beta-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,  
la 6beta,16beta-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,  
la 6alfa-fluor-16beta-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,  
la 6beta-fluor-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
10. la 6beta-fluor-16beta-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,  
la 6alfa-cloro-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,  
la 6alfa-cloro-16beta-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,  
la 6beta-cloro-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,  
la 6beta-cloro-16beta-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
15. la 6alfa-bromo-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,  
la 6alfa-bromo-16beta-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,  
la 6beta-bromo-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,  
la 6beta-bromo-16beta-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,  
la 6alfa-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
20. la 6alfa-trifluormetil-16beta-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,  
la 6beta-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,  
la 6beta-trifluormetil-16beta-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,  
la 6,16beta-dimetil-4,6-pregnadien-3beta-ol-20-ona,  
la 6-fluor-16alfa-metil-4,6-pregnadien-3beta-ol-20-ona,
25. la 6-fluor-16beta-metil-4,6-pregnadien-3beta-ol-20-ona,  
la 6-cloro-16beta-metil-4,6-pregnadien-3beta-ol-20-ona,

343874



- la 6-bromo-16alfa-metil-4,6-pregnadien-3beta-ol-20-ona,
- la 6-bromo-16beta-metil-4,6-pregnadion-3beta-ol-20-ona,
- la 6-trifluormetil-16alfa-metil-4,6-pregnadien-3beta-ol-20-ona,
- la 6-trifluormetil-16beta-metil-4,6-pregnadien-3beta-ol-20-ona,
- 5. la lalfa,2alfa-metilen-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
- la lalfa,2alfa-metilen-6alfa,16beta-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
- la lalfa,2alfa,-metilen-6beta,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
- 10. la lalfa,2alfa-metilen-6beta,16beta-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona;
- la lalfa,2alfa-metilen-6alfa-fluor-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
- 15. la lalfa,2alfa-metilen-6alfa-fluor-16beta-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
- la lalfa,2alfa-metilen-6beta-fluor-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
- la lalfa,2alfa-metilen-6beta-fluor-16beta-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
- 20. la lalfa,2alfa-metilen-6alfa-cloro-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
- la lalfa,2alfa-metilen-6alfa-cloro-16beta-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
- 25. la lalfa,2alfa-metilen-6beta-cloro-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,

343874



- la lalfa,2alfa-metilen-6beta-cloro-16beta-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
- la lalfa,2alfa-metilen-6alfa-bromo-16alfa-metil-4-pregnon-3beta-ol-20-ona,
- 5. la lalfa,2alfa-metilen-6alfa-bromo-16beta-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
- la lalfa,2alfa-metilen-6beta-bromo-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
- la lalfa,2alfa-metilen-6beta-bromo-16beta-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
- 10. la lalfa,2alfa-metilen-6alfa-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
- la lalfa,2alfa-metilen-6alfa-trifluormetil-16beta-metil-4-pregnon-3beta-ol-20-ona,
- 15. la lalfa,2alfa-metilen-6beta-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
- la lalfa,2alfa-metilen-6beta-trifluormetil-16beta-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
- la lalfa,2alfa-metilen-6,16alfa-dimetil-4,6-pregnadien-3beta-ol-20-ona,
- 20. la lalfa,2alfa-metilen-6,16beta-dimetil-4,6-pregnadien-3beta-ol-20-ona,
- la lalfa,2alfa-metilen-6-fluor-16alfa-metil-4,6-pregnadien-3beta-ol-20-ona,
- 25. la lalfa,2alfa-metilen-6-fluor-16beta-metil-4,6-pregnadien-3beta-ol-20-ona,



- la lalfa,2alfa-metilen-6-cloro-16alfa-metil-4,6-pregnadien-  
3beta-ol-20-ona,
- la lalfa,2alfa-metilen-6-cloro-16beta-metil-4,6-pregnadien-  
3beta-ol-20-ona,
- 5. la lalfa,2alfa-metilen-6-bromo-16alfa-metil-4,6-pregnadien-  
3beta-ol-20-ona,
- la lalfa,2alfa-metilen-6-bromo-16beta-metil-4,6-pregnadien-  
3beta-ol-20-ona,
- la lalfa,2alfa-metilen-6-trifluormetil-16alfa-metil-4,6-  
pregnadien-3beta-ol-20-ona,
- 10. la lalfa,2alfa-metilen-6-trifluormetil-16beta-metil-4,6-  
pregnadien-3beta-ol-20-ona.

-----

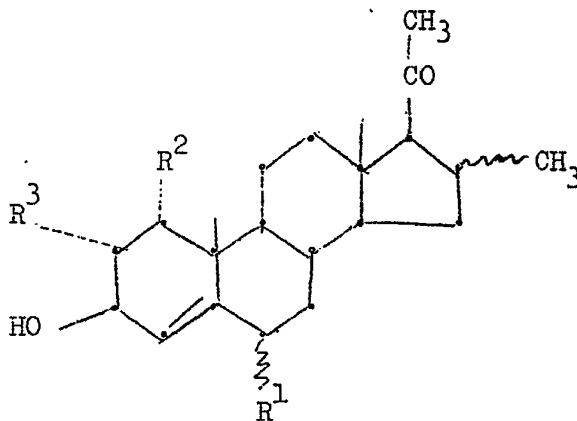


N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de las solicitudes de patentes alemanas nº M 70 493 IVb/12o del 6/8/66, nº M 70 554 IVb/12o del 12/8/66, nº M 72 705 IVb/12o del 9/2/67 nº M 73 009 IVb/12o del 3/3/67 y nº M 70 052 IVb/12o del 20.5.67 existiendo unidad de invención.

1.- Procedimiento para la preparación de 16-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-onas de la fórmula general I

10.



15.

I

20.

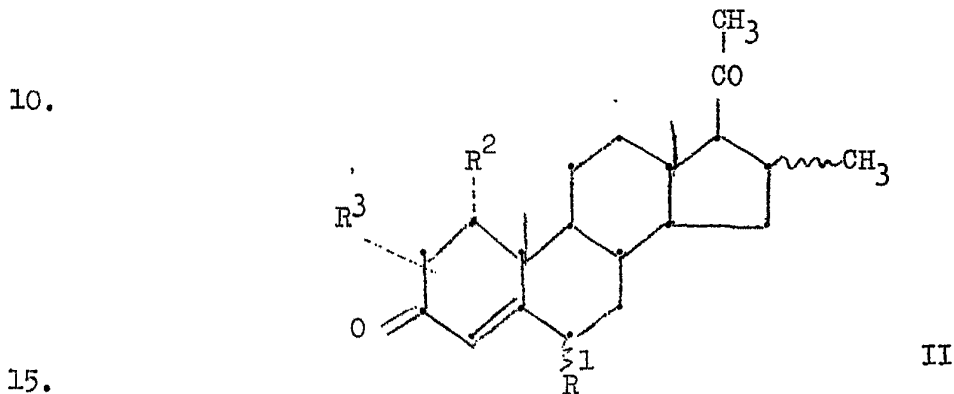
en la que

R<sup>1</sup> significa F, Cl, Br, CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>,

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan H o significan juntas -CH<sub>2</sub>- y en don-



5. de eventualmente puede estar presente en posición 6(7) un doble enlace adicional, caracterizado, porque se libera en forma usual por ejemplo mediante solvolisis, un grupo 20-ceto alterado funcionalmente en un derivado por lo demás correspondiente, o un derivado de progesterona de la fórmula general II



en la que  
 de R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> tienen la significación indicada y en donde eventualmente puede estar presente en posición 6(7) un doble enlace adicional,

20. se hace reaccionar con tri-tercibutoxihidruro de litio y aluminio o diborano en un disolvente inerte o con borohidruro de sodio en piridina, metanol o isopropanol exento de agua o un 3beta,20-diaciloxi-17alfa-hidroxi-4-pregneno de la fórmula general III

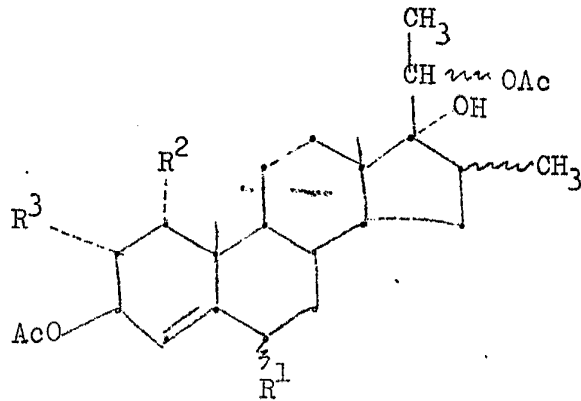
25.

343874



1967

5.



III

en la que

10. Ac significa alcanoilo con 1-6 átomos de C de R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> tienen la significación indicada y en donde eventualmente puede estar presente en posición 6(7) un doble enlace adicional,

15. se trata con zinc y el producto se hidroliza a continuación con una base fuerte o un ácido fuerte.

2.- Procedimiento para la preparación de 16-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-onas.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 30 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 5 de Agosto de 1.967

p. a.

**JAIMESERN**  
**SA**

Firmado: ROQUI-SANZ-HERREDO