

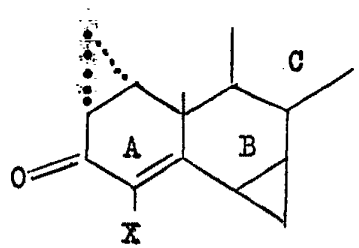
34410 / 344167

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHEERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionali-
dad alemana, domiciliada en 1 BERLIN 65,
Millerstrasse 170-172 (Alemania); por:
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS
4-HALOGEN-1,2 α ; 6,7 β -BISMETILEN- Δ^4 -3-
CETOESTEROIDES".

= α = α = α = α = α = α = α = α = α = α =

El presente invento se refiere a un procedimiento de
preparación de nuevos 4-halogen-1,2 α ; 6,7 β -bismetilen- Δ^4 -3-ceto
esteroides de la fórmula parcial general

5.



en la que X significa halógeno con un peso atómico no mayor de
81, caracterizado porque se metilena el doble enlace 1,2 y 6,7
de un 4-halogen- $\Delta^{1,4,6}$ -3-cetoesteroide correspondiente.

344167



- La posibilidad de realizar el procedimiento sugerido por el invento fué de todo punto sorprendente por cuanto que los $\Delta^{1,4,6}$ -3-cetoesteroides no sustituidos en posición 4 ($X = H$) sólo reaccionan en el doble enlace Δ^1 al estado de los correspondientes compuestos 1,2-metileno, y esto incluso con grandes excesos de reactivos metilinizantes (DBP 1.072.991; DAS 1.096.353, DBP 1.183.500). Tampoco era previsible por el técnico el que los $\Delta^{1,4,6}$ -3-cetoesteroides, que están sustituidos en el átomo de carbono C-4 por halógeno, sobre todo por el cloro o bromo (X = halógeno), se metilinizasen al mismo tiempo en la posición 1,2 y 6,7. Hasta ahora no se han descrito todavía los compuestos 1,2 α ; 6,7 β -bismetileno.

- La metilización se lleva a cabo por métodos conocidos, por ejemplo con óxido de dimetilmetilensulfonio. Este reactivo puede ser liberado de un metasal de dimetilsulfóxido en un disolvente aprótico, tal como dimetilsulfóxido o dimetilformamida, con una base anhidra. El óxido de dimetilmetilensulfonio se hace reaccionar con la cetona no saturada, sin aislamiento a temperaturas de -40 a 100°C, de preferencia a temperatura ambiente.

- Otra posibilidad de realizar la metilización consiste en la adición de diazometano al doble enlace Δ^1 y Δ^6 y en la disociación térmica o catalítica posterior de los anillos de pirazolina. La disociación térmica se hace de preferencia a 220 hasta 250°C y más convenientemente al alto vacío y en presencia de un gas protector inerte, tal como nitrógeno. La disociación catalítica se lleva a cabo por efecto de catalizadores ácidos, tales como ácido fluobórico, eterato de bortrifluoruro o, sobre todo ácido perclórico en disolventes orgánicos, por ejemplo en acetona, de preferencia a temperatura ambiente. Además puede realizarse la



344167

disociación por empleo de bases de alto punto de ebullición, como por ejemplo quinoleína o anilina.

5. Los esteroides utilizados como sustancias de partida pueden estar sustituidos en los anillos C y D, por ejemplo, por halógeno, grupos alquilo, hidroxilo, acilo, alquiloxi y/o aciloxi, pueden contener grupos ceto y/o enlaces dobles, pero no debe haber en ellos ningún agrupamiento sin saturar de cetona.

10. Los 1,2 α ; 6,7 β -bismetilenesteroides que pueden prepararse conforme al invento están destinados a servir de medicamentos merced a sus valiosas propiedades farmacológicas, o bien, en virtud de su reaccionabilidad específica, de nuevas sustancias de partida para la preparación de valiosas sustancias hormonales. Por ejemplo, los derivados de bismetileno del hidroxiprogesteronester tienen un efecto gestógeno e inhibidor de la ovulación sorprendentemente fuerte con sólo un pequeño efecto secundario antiandrógeno. Los siguientes cuadros muestran la superioridad de los nuevos compuestos en el ejemplo del 4-cloro-1,2 α ; 6,7 β -bismetilen- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato (III) frente a los conocidos gestógenos 6-cloro- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato (I) y 17 α -etinil- Δ^4 -estren-17 β -ol-3-ona-17 acetato (II).

15.

20.

25. El efecto gestógeno fué analizado por el conocido test de Clauberg. En la tabla 1 se reproduce siempre la cantidad mínima necesaria para conseguir un efecto positivo (valor umbral).

344167

16



T A B L A 1

EFFECTO GESTOGENO EN EL ÚTERO DE LA CONEJA

		a) Aplicación subcutánea		b) Aplicación peroral.	
5.	Sustancia	Valor umbral (mg)	Efecto relativo	Valor umbral (mg)	Efecto relativo
	I	0,01	1,0	0,01-0,03	1
	II	0,03	0,3	0,1	0,2
10.	III	0,003	3	0,003-0,01	3

La inhibición de la ovulación fué determinada por inspección del tubo. En la tabla 2 se indican las dosis diarias con la que, después de su administración, cesa una ovulación en el 50 % de los animales (ratas hembra).

15.

T A B L A 2

		a) aplicación subcutánea		b) aplicación peroral	
	Sustancia	WD ₅₀ (mg)	Efecto relativo	WD ₅₀ (mg)	Efecto relativo
	I	0,5	1,0	1,0-3,0	1,0
20.	II	0,1-0,3	2,5	3,0-10,0	0,3
	III	0,03-0,1	7,7	0,1-0,3	10,0

De estas tablas se desprende claramente que el nuevo compuesto bismetileno III es por lo menos 3 a 10 veces más fuerte que los conocidos gestógenos I y II.

25.



EJEMPLO 1

- En una solución de 2,92 g de yoduro de trimetiloxosulfonio y de 690 mg de hidruro sódico (suspensión oleosa al 50%) en 55 ml de dimetilsulfóxido se echan, bajo una corriente de nitrógeno 1,77 g de 4-cloro- $\Delta^{1,4,6}$ -androstatrien-17 β -ol-3-ona. Después de un período de reacción de 30 minutos a temperatura ambiente y bajo remoción simultánea, se introduce todo ello en agua helada ligeramente acética, se aspira el precipitado, se lava a neutralidad y se seca. Después de la recristalización a partir de éter isopropílico se obtienen 910 mg de 4-cloro-1,2 α ; 6,7 β -bismetilen- Δ^4 -androsten-17 β -ol-3-ona, del p.f. de 197 a 197,5°C. UV: $\epsilon_{274} = 12.700$.

EJEMPLO 2

14. 1,5 g de 4-cloro- $\Delta^{1,4,6}$ -androstatrien-17 β -ol-3-ona-17 acetato se mezclan con una solución etérea de diazometano (preparada con 15 g de nitrosometilurea, 110 ml de éter y 80 ml de lejía de potasa al 40%) y se dejan reposar 7 días en un recipiente cerrado a temperatura ambiente. El disolvente en exceso se extrae luego con precaución al vacío. El compuesto bis-pirazo
20. lin que queda como residuo se disuelve en 60 ml de acetona, y, agitando al mismo tiempo, se mezcla a gotas con 3 ml de ácido perclórico al 70%. Una vez concluido el desprendimiento de gas se vierte, removiendo al mismo tiempo, en una cantidad 10 veces mayor de agua helada, se filtra el precipitado, se recoge
25. en cloruro de metileno, se lava con agua y se seca a través de sulfato sódico. Después de la evaporación a sequedad se cromatiza

344167



5. tografía el residuo en gel de sílice. Se obtienen 350 mg de 4-cloro-1,2 α ; 6,7 β -bis-metilen- Δ^4 -androsteno-17 β -ol-3-ona-17 acetato del punto de fusión de 181,5 a 182 $^{\circ}$ C, el cual sube hasta 191,5 a 193 $^{\circ}$ C después de la recristalización a partir de éter isopropílico.
- UV: $\epsilon_{272} = 11.800.$

EJEMPLO 3

10. 5,5 g de 4-cloro- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato se hacen reaccionar, como se explica en el ejemplo 2, con la cantidad correspondiente de solución etérea de diazometano al estado del compuesto bis-pirazolina. Después de la disociación ácida seguida de la cromatografía se obtienen, recristalizados a partir de acetato de etilo, 1,1 g de 4-cloro-1,2 α ; 6,7 β -bismetilen- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato
15. del punto de fusión de 277 a 278 $^{\circ}$ C (descomposición).
- UV: $\epsilon_{274} = 12.000$

EJEMPLO 4

20. 1,2 g de 4-cloro- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-17 α -ol-3,20-diona se echan a una solución de 2,34 g de yoduro de trimetiloxosulfonio y 470 mg de hidruro sódico (suspensión al 50% en aceite) en 40 ml de dimetilsulfóxido y se remueven bajo nitrógeno durante 90 minutos a temperatura ambiente. El producto de la reacción se introduce agitando en agua helada ligeramente acética, el precipitado se aspira, se lava y se seca. Después
25. de la recristalización a partir de éter isopropílico/cloruro de metileno se obtienen 510 mg de 4-cloro-1,2 α ; 6,7 β -bismetilen- Δ^4 -



344167

pregnen-17 α -ol-3,20-diona del punto de fusión de 251 a 256 $^{\circ}$ C.

UV: $\epsilon_{274} = 11.800.$

EJEMPLO 5

5. 1,4 g de 4-bromo- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato se hacen reaccionar, como se explica en el ejemplo 2, con solución de diazometano etérea, y el compuesto bis-pirazolina resultante se disocia ácidamente. El 4-bromo-1,2 α ; 6,7 β -bismetilen- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato en bruto aislado es purificado por cromatografía en gel de sílice y por recristalización.
- 10.

EJEMPLO 6

15. 3 g de 4-cloro- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-17 α -ol-3,20-diona-17 capronato se hacen reaccionar análogamente al ejemplo 2 y se terminan de tratar. Se obtienen 735 mg de 4-cloro-1,2 α ; 6,7 β -bismetilen- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-diona-17 capronato en forma de aceite.

EJEMPLO 7

20. a) Para preparar el compuesto de partida se añade lentamente a gotas, bajo remoción simultánea, a una solución de 3,2 g de 17,20; 20,21-bismetilendioxi- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-3,11 diona en 50 ml de dimetilformamida, a -30 $^{\circ}$ C y en el transcurso de 10 minutos, una solución de 565 mg de cloro en 10,5 ml de ácido propiónico. Se deja reposar entonces la mezcla reaccionante 2 horas a -30 $^{\circ}$ C y a continuación se vierte en agua helada. El precipitado se extrae con cloruro de metileno, el extracto
25. se lava sucesivamente con solución de sulfato sódico, solución de bicarbonato sódico y con agua, y se seca a través de sul-



fato sódico. Después de la recristalización del producto bruto a partir de acetato de etilo se obtienen 1,3 g de 4-cloro-17,20; 20,21-bismetilendioxi- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-3,11-diona del punto de fusión de 247 a 249°C (descomposición).

5. b) Según el invento 1,3 g de 4-cloro-17,20; 20,21-bis-metilendioxi- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-3,11-diona se disuelven en 6 ml de cloruro de metileno, y a temperatura ambiente se agregan a una solución de 1,3 g de yoduro de trimetiloxosulfonio y 290 mg de hidruro sódico (en forma de suspensión oleosa al 50%) en 17 ml de dimetilsulfóxido bajo remoción simultánea y haciendo pasar nitrógeno. Se sigue removiendo todavía 2 horas en las mismas condiciones. La solución reaccionante de color oscuro se vierte entonces en agua helada acética, se extrae con cloruro de metileno, se lava la solución de cloruro de metileno con solución de bicarbonato sódico y agua,
10. se la seca a través de sulfato sódico y se la concentra por evaporación. El producto bruto se cromatografía en gel de sílice. Con pentan/11% acetona se eluyen 396 mg de 4-cloro-17,20; 20,21-bis metilendioxi- 1,2 α ; 6,7 β -bismetilen- Δ^4 -pregnen-3,11-diona, que después de la recristalización a partir de hexano/acetona funde a
15. 276 - 277°C.
20. UV: $\epsilon_{271} = 9.140$.

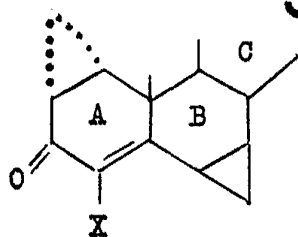
N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

25. 1.- Procedimiento de preparación de nuevos 4-halogen-1,2 α ;6,7 β -bismetilen- Δ^4 -3-cetoesteroides, de la fórmula general



344167



5. en la que X significa halógeno con un peso atómico no mayor de 81, caracterizado porque se metilena el doble enlace 1,2 y 6,7 de un 4-halogen- $\Delta^{1,4,6}$ -3-cetoesteroide correspondiente.

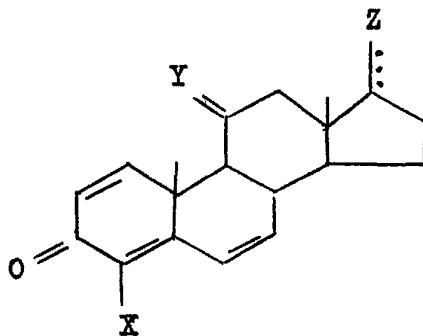
2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se metilena con óxido de dimetilmetilsulfonio.

10. 3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque la metilización se lleva a cabo como de costumbre, por adición de diazometano y disociación de los anillos de pirazolina resultantes.

15. 4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque la disociación de los anillos de pirazolina se hace de preferencia con ácido perclórico en acetona.

5.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea un 4-halogen- $\Delta^{1,4,6}$ -3-cetoesteroide de la fórmula general

20.



344167

16



en la que X significa halógeno con un peso atómico no mayor de 81, Y = H₂ ú O



5. y R un átomo de hidrógeno o un resto acilo.

6.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 4-cloro- $\Delta^{1,4,6}$ -androstatrien-17 β -ol-3 ona.

10. 7.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 4-cloro- $\Delta^{1,4,6}$ -androstatrien-17 β -ol-3-ona-17 acetato.

8.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 4-cloro- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato.

15. 9.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 4-cloro- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-17 α -ol-3,20-diona.

20. 10.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 4-bromo- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato.

11.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 4-cloro- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-17 α -ol-3,20-diona-17 capronato.

25. 12.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como material de partida se emplea 4-cloro-17,20;20,21-bis(metilendioxi)- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-3,11-diona.

344167



13.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS 4-HALOGEN-
1,2 α ; 6,7 β -BISMETILEN- Δ^4 -3-CETOESTEROIDES.

Tal como se describe y reivindica en la presente
Memoria Descriptiva que consta de once hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

5.

Madrid, 16 AGO. 1967

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
D P