



337

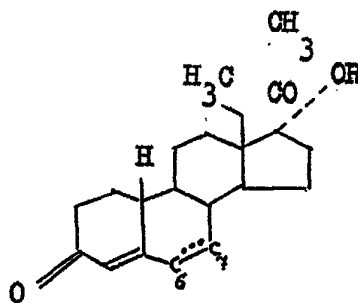
15 MAY

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
 lidad alemana, domiciliada en l Berlin
 65, Millerstrasse 170-172 y 4619 Bergka-
 men, Waldstr. 14 (Alemania); por: "PROCE-
 DIMIENTO DE FABRICACION DE NUEVAS 18-ME-
 TIL-19-NOR-17 α -HIDROXIPROGESTERONAS Y DE
 SUS 3-ENOL-17-DI-O-17-MONO-ESTERES"



El presente invento se refiere a un procedimiento
 de fabricación de nuevas 18-metil-19-nor-17 α -hidroxiprogesteronas y sus 3-enol-17-di- ó -17-mono-ésteres de la fórmula
 general

5.



en la que R significa hidrógeno o un resto acilo y $C_6 \dots C_7$
 un enlace carbono-carbono saturado o sin saturar, caracteriza-
 do porque de forma ya conocida se reduce 18-metil-19-nor- $\Delta^{1,3,5(10)}$



-pregnatrien-3,17 α -diol-20-on-3-alquiléter-20-acetal por el método Birch o electrolyticamente, el producto primario se hidroliza ácido y seguidamente, si se desea, la 18-metil-19-nor-17 α -hidroxiprogesterona obtenida de esta manera se hace reaccionar con el ácido deseado en último lugar o con un derivado reaccionable del mismo al estado de 3-enol-17 α -di- ó -17 α -mono-éster, y si interesa se introduce un enlace doble en la posición 6, 7.

5.

El grupo alquilo del grupo éter 3-estable en el producto de partida es un grupo alquilo inferior, de preferencia -CH₃ ó -C₂H₅.

10.

Los productos del procedimiento son compuestos de efecto gestógeno sorprendentemente grande. No era de esperar que los mismos fuesen superiores todavía, por ejemplo, a los conocidos compuestos I - V de un efecto gestógeno ya muy eficaz, como se prueba en la siguiente tabla con el ejemplo del 18-metil-19-nor-17 α -hidroxiprogesterona-17 acetato (VI). Los resultados de ensayo se obtuvieron después de la aplicación subcutánea en solución oleosa a conejos en el test de Clauberg normal, habiéndose elegido como valor de comparación el índice McPhail.

15.

20.

T A B L A

Nº de orden	Sustancia	Dosis (γ)	Indice McPhail
I	19-nor-17 α -hidroxiprogesterona acetato	3	1,5
II	19-nor-17 α -etinil-testosterona	60	1,5
III	1,2 α -metilen-6-cloro-6-dehidro-17 α -hidroxiprogesterona acetato	3	1,5
IV	6-cloro-6-dehidro-17 α -hidroxiprogesterona acetato	10-30	1,5
V	Progesterona	400-600	1,5
VI	18-metil-19-nor-17 α -hidroxiprogesterona acetato	1	1,9
VII	18-metil-19-nor-17 α -hidroxiprogesterona	0,1	1,8

25.

30.

x



Para la aplicación práctica, por ejemplo, para gestogoterapia, las sustancias activas sugeridas por el invento se tratan con las sustancias de soporte corrientes en la farmacia galénica y se les da las formas de administración habituales, por ejemplo tabletas, grageas, cápsulas, soluciones inyectables.

La preparación de los productos del procedimiento se lleva a cabo por métodos conocidos. Para la reducción del anillo A aromático, además de la reacción química de Birch generalmente conocida en amoníaco líquido preferentemente con litio, es apropiada también la reducción electrolítica en disolventes adecuados y en presencia de sales de electrolito.

Disolventes apropiados para la electrolisis son, de preferencia, las alquilaminas primarias o terciarias o también aminas alifáticas con varios grupos amino. Están particularmente indicados metilamina, etilamina y etilendiamina. Si la solubilidad de los esteroides de partida en las bases citadas es muy escasa, entonces se pueden agregar también a la mezcla reaccionante disolventes, por ejemplo, éter, tal como tetrahidrofurano, como agentes favorecedores de la solución.

Como sales electrolíticas sirven las sales que se disocian bien en los disolventes o mezclas de disolventes empleados. Están particularmente indicados los halogenuros alcalinos o alcalinotérreos, tales como cloruro de litio, yoduro potásico, yoduro cálcico, etc.

El 20-acetal del $\Delta^{2,5}$ -3-alquiléter formado con carácter primario en la reducción química o electrolítica, es hidrolizado finalmente, de preferencia con ácido fuerte, como de costumbre al estado de 18-metil-19-nor-17 α -hidroxiprogesterona.



- La esterificación que se hace a continuación si se desea se lleva a cabo asimismo por los métodos conocidos al efecto. Pueden citarse, por ejemplo, la reacción con el anhídrido o el halogenuro del ácido deseado en último lugar en presencia de reactivos ácidos o básicos, o la esterificación del ácido deseado en presencia de anhídrido trifluoracético. Si en la esterificación se obtiene en primer lugar el 3-enol-17 α -diéster, y el producto del procedimiento deseado en último lugar es el correspondiente 17 α -monoéster, el agrupamiento de 3-anoléster puede entonces desdoblarse selectivamente como de costumbre, por ejemplo, por tratamiento con ácidos minerales o también con ácidos p-toluolsulfónicos en solución alcohólica.
- 5.
- 10.

- Para la esterificación interesan todos los ácidos corrientes en la química de esteroides. Están preferentemente indicados los ácidos carboxílicos alifáticos, especialmente con 1 a 11 átomos de carbono en el resto ácido, tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido caprónico, ácido enántico, ácido undecílico, y otros. Naturalmente, los ácidos pueden estar también no saturados, ramificados, ser polibásicos o estar sustituidos como de costumbre; por ejemplo pueden citarse el ácido trimetílico, dimetílico, dietílico, t-butilacético, el ácido 2,2-dimetil-butírico, ácido fenil ó ciclohexilacético, ácido ciclopentilpropiónico, ácido halogenacético, ácido aminoacético, ácido oxipropiónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido adípico, etc.
- 15.
- 20.
- 25.

La introducción posterior, caso de interesar, del enlace doble Δ^6 se hace asimismo por métodos conocidos. Como agentes deshidrogenantes se pueden emplear, por ejemplo, cloranilo o 2,5-dicloro-5,6-dician-benzoquinona. Pero la introducción



del enlace doble Δ^6 puede lograrse también, como de costumbre, a través de $\Delta^{3,5}$ -3-alquiléter y por desdoblamiento de un átomo de halógeno introducido en posición 6.

- El 20,20-etilendioxi-18-metil-19-nor- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -pregna-
5. trien-3,17 α -diol-3-metiléter empleado como producto de partida para el procedimiento sugerido por el invento es asimismo nuevo, y se le puede preparar por métodos conocidos de la siguiente manera: del 17 α -etinil-18-metil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17 β -diol-3-metiléter (punto fusión 99,5 a 102 $^{\circ}$ C; preparado a partir de
10. 3-metoxi-18-metil-1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol por oxidación con ácido crómico y reacción de la cetona 17 obtenida del punto de fusión de 144 a 145 $^{\circ}$ c en etilendiamina con acetileno en presencia de litio disuelto), se obtiene por actuación de POCl_3 (8 horas a 70 $^{\circ}$ C) en presencia de lutidina 2,4 el 17-etinil-18-metil- $\Delta^{1,3,5(10),16}$ -estratetraen-3-ol-3-metiléter (punto fusión 94 a
15. 96 $^{\circ}$ C), al que por fijación de agua en el grupo etinilo se traspasa a través de 18-metil-19-nor- $\Delta^{1,3,5(10),16}$ -pregnatetraen-3-ol-20-on-3-metiléter (punto fusión 142,5 a 143,5 $^{\circ}$ C) y por epoxidación del doble enlace Δ^{16} con $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$, a 16 α ,17 α -óxido-18-metil-
20. 19-nor- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -pregnatrien-3-ol-20-on-3-metiléter (punto fusión 109 a 110,5 $^{\circ}$ C). Para la introducción del grupo 17 α -OH se abre el anillo óxido con HBr /ácido acético glacial, y por reducción se separa en presencia de Pd sobre carbón el átomo bromo 16 introducido conjuntamente. El cetogrupa 20 del 18-metil-19-nor-
25. $\Delta^{1,3,5(10)}$ -pregnatrien-3,17 α -diol-20-on-3-metiléter (punto fusión 175 a 176,5 $^{\circ}$ C) obtenido de esta manera se acetaliza finalmente como de costumbre con etilenglicol.



EJEMPLO 1
=====

- En 600 ml de amoníaco líquido se añade lentamente a gotas a -70°C , una solución de 6 g de 20,20-etilendioxi-18-metil-19-nor- $\Delta^{1,3,5,(10)}$ -pregnatrien-3,17 α -diol-3-metiléter
5. en 350 ml de tetrahidrofurano, y se lava posteriormente con 250 ml de tetrahidrofurano abs. Cuando ha concluido la adición de sustancia se añaden a porciones 6 g de litio, se remueve 2 horas a -60 hasta -50°C , se decolora añadiendo con precaución 240 ml de etanol y se deja la mezcla reaccionante que se
10. caliente hasta temperatura ambiente. Después se recoge en cloruro de metileno y se lava a neutralidad la fase orgánica con agua. La solución secada a través de sulfato sódico se concentra bajo nitrógeno en vacío. El residuo que queda se disuelve en una
15. mezcla de 200 ml de etanol y 40 ml de cloruro de metileno, la solución se mezcla con 30 ml de ácido clorhídrico concentrado y 55 ml de agua helada y se agita 2 horas a 40°C . Luego se diluye con agua, se extrae con cloruro de metileno y se lava la fase orgánica a neutralidad con agua, solución de bicarbonato sódico y otra vez con agua, se seca a través de sulfato sódico y se
20. evapora el disolvente. El residuo es recristalizado a partir de acetato de etilo mediante carbón. Se obtienen 3,25 g de 18-metil-19-nor- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-diona;
punto de fusión 216 a 217°C , UV (metanol): $\epsilon_{240} = 16.600$.

EJEMPLO 2
=====

25. A una mezcla de 0,36 ml de ácido acético glacial y 2,5 ml de benzol abs se añaden a 0°C 0,63 ml de anhídrido trifluoroacético. Al cabo de 10 minutos se agregan a esta



- solución 1,05 g de 18-metil-19-nor- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-diona y se agita 3 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno y otras 2 horas a 60°C. Después de la adición de 1 ml de metanol se concentra a sequedad, el residuo se mezcla con 1,5 ml de ácido clorhídrico metánolico (100 ml de metanol contienen 0,6 ml de ácido clorhídrico concentrado) y se calienta durante 45 minutos a ebullición. Cuando se ha enfriado se diluye con agua, la sustancia se extrae con éter y los extractos orgánicos se lavan a neutralidad con agua y solución de bicarbonato sódico. Después de secar a través de sulfato sódico y de evaporar el disolvente se cromatografía el producto bruto a través de 20 g de gel de sílice (desactivado con 10% de agua) con éter de petróleo/acetona (de 0% a 20% acetona). Se obtienen 525 mg de 18-metil-19-nor- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato.
5. Punto de fusión 210 a 212°C (a partir de acetona/hexano); UV (metanol): $\epsilon_{240} = 17.100$.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 3
= = = = =

- Una mezcla de 5 g de 18-metil-19-nor- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato y 10 g de cloranilo en 125 ml de acetato de etilo y 25 ml de ácido acético glacial, se calienta bajo nitrógeno durante 20 horas a ebullición. Después del enfriamiento se diluye con éter y se lava primero con agua y luego con lejía de sosa al 1% hasta que la fase orgánica se vuelve incolora. Después de secar a través de sulfato sódico y de eliminar el disolvente se cromatografía el residuo a través de gel de sílice. Se obtienen 2,3 g de 18-metil-19-nor- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato.
- 20.
- 25.



EJEMPLO 4
=====

5. A una solución de 4,7 g de 18-metil-19-nor- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato en 25 ml de dioxano absoluto se añaden, agitando al mismo tiempo, 4 ml de etiléster del ácido ortofórmico y 1 ml de una solución de 2,5 ml de ácido sulfúrico concentrado en 70 ml de dioxano absoluto. Al cabo de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente se deslía la mezcla reaccionante con 1 ml de piridina absoluta, se concentra en el vaporizador rotativo y se revuelve el residuo primeramente con metanol neutro. Se purifica por recristalización a partir de metanol/cloruro de metileno y se obtienen así 4 g de 18-metil-19-nor- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-3,17 α -diol-20-on-3-etiléter-17 α acetato.

10. La mezcla de 86 ml de acetona, 0,6 ml de piridina, 2,7 g de acetato sódico, 27 ml de agua y 4,5 g de 18-metil-19-nor- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-3,17 α -diol-20-on-3-etiléter-17 α acetato se enfría hasta -5°C , y en el transcurso de 20 minutos se deslía, removiendo bien al mismo tiempo, con 2,2 g de N-bromosuccinimida y 2,7 ml de ácido acético glacial. Después de remover $1\frac{1}{2}$ horas a unos 0°C hasta -5°C se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua a neutralidad y se seca. La solución de 6 α -bromo-18-metil-19-nor- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato en éter se concentra en vacío a menos de 20°C hasta un pequeño volumen y se deslía con 70 ml de dimetilformamida, 15 g de carbonato cálcico y 7 g de bromuro de litio. Por la solución se hace pasar nitrógeno y se calienta a éste un poco con el fin de expulsar el éter restante; por último se calienta bajo remoción simultánea y en nitrógeno durante $\frac{1}{2}$ hora hasta 120°C . Después se aspira en caliente desde el carbonato cálcico a través de una frita, se lava el residuo con dimetilformamida caliente y los filtrados reunidos se echan en agua helada. Después de neutralizar el precipitado en agua con ácido



- clorhídrico, se filtra para separarlo del precipitado. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y la solución se lava con agua y se seca. Después de evaporar el disolvente se cromatografía la sustancia bruta a través de gel de sílice. Se obtienen
5. 2,5 g de 18-metil-19-nor- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17 acetato.

E J E M P L O 5
= = = = =

10. A base de 700 mg de 18-metil-19-nor- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-diona, 0,465 ml de ácido caprónico, 0,42 ml de anhídrido trifluoroacético en 2,5 ml de benzol absoluto se preparan, análogamente al ejemplo 2, 350 mg de 18-metil-19-nor- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-diona-17 α capronato; punto de fusión 109 a 110°C (éter/pentano); UV (metanol): $\epsilon_{239} = 17.300$.

E J E M P L O 6
= = = = =

15. Por una solución de 14 g de 20,20-etilendioxi-18-metil-19-nor- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -pregnatrien-3,17 α -diol-3-metiléter y 75 g de cloruro de litio en 1500 ml de metilamina se hace pasar bajo reflujo y remoción simultáneos durante 12 horas, una corriente continua de 1,5 A y 35 a 40 V. La separación entre electrodos
20. es de 12,5 cm. Una vez terminada la reacción se agregan 50 ml de metanol, se destila la metilamina y se precipita la sustancia en agua. Este precipitado se separa por filtraje, se recoge en cloruro de metileno, la fase orgánica se lava con agua a neutralidad y se concentra en vacío. El residuo se disuelve en una mezcla
25. de 400 ml de metanol y 80 ml de cloruro de metileno, la solución se mezcla con 60 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de agua helada y se remueve 2 horas a 40°C. Luego se diluye con



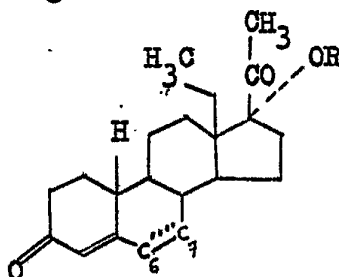
agua, se extrae la sustancia con cloruro de metileno y se lava la fase orgánica a neutralidad con agua, solución de bicarbonato sódico y otra vez con agua, se seca a través de sulfato sódico y se concentra la solución a sequedad. El residuo se recristaliza desde acetato de etilo a través de carbón. Se obtienen 6,3 g de 18-metil-19-nor- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-diona;

5. punto de fusión 216 $^{\circ}$ C; UV (metanol): $\epsilon_{240} = 16.600$.

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

10. 1.- Procedimiento de fabricación de nuevas 18-metil-19-nor-17 α -hidroxiprogesteronas y de sus 3-enol-17-di- ó 17-mono-ésteres de la fórmula general



15. en la que R significa hidrógeno o un resto acilo y C₆ --- C₇ un enlace carbono-carbono saturado o sin saturar, caracterizado porque de forma ya conocida se reduce 18-metil-19-nor- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -pregnatrien-3,17 α -diol-20-on-3-alkiléter-20-acetal por el método de Birch o electrolíticamente, el producto primario se hidroliza

20. ácido y seguidamente, si se desea, se hace reaccionar la 18-metil-19-nor-17 α -hidroxiprogesterona obtenida de esta manera con el ácido deseado en último lugar o con un derivado reaccionable del

x



mismo al estado de 3-enol-17 α -di- ó -17 α -mono-éster y si interesa se introduce un enlace doble en la posición 6,7.

2.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE NUEVAS 18-METIL-19-NOR-17 α -HIDROXIPROGESTERONAS Y DE SUS 3-ENOL-17-DI- ó -17-MONO-ESTERES".

5.

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

Madrid, 15 MAR 1968

CARLOS FERNANDEZ CÁDIZAS
P.P.