

304217



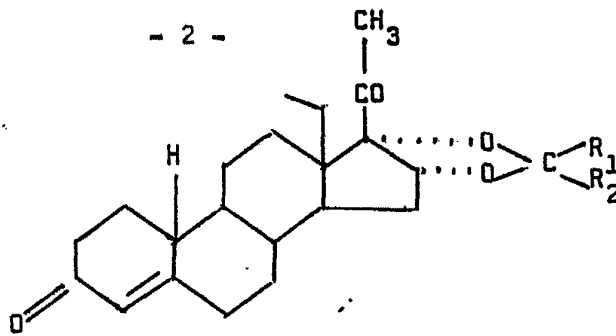
1969

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>A-61-</u>
SUBCLASE <u>K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de:  
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-  
lidad alemana, domiciliada en 1 BERLIN 65,  
Müllerstrasse 170-172 (Alemania), y 4619  
BERGKAMEN, Waldstr. 14 (Alemania); por:  
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUE-  
VAS 16 $\alpha$ ,17-ALCOHILIDENDIOXI-18-METIL-19-  
NOR-PROGESTERONAS".

-----ooo000ooo-----

El invento concierne a un procedimiento para la prepara-  
ción de nuevas 16 $\alpha$ ,17-alcoholidendioxi-18-metil-19-nor-proges-  
teronas de la fórmula general



5 en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o distintos, y significan hidrógeno, un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical aralcohilo o un radical fenilo, y en que los radicales aromáticos del núcleo fenílico pueden estar eventualmente también sustituidos.

10 Como sustituyentes posibles en el radical fenilo se consideraran especialmente átomos de halógeno, radicales alcohilo inferior, grupos hidroxilo, alcoxilo, nitro o amino.

15 Los compuestos de acuerdo con el invento poseen una actividad progestativa o gestágena extraordinariamente alta, tal como lo muestra la siguiente tabla 1 en el ejemplo de la  $16\alpha,17$ -isopropilidendioxi-18-metil-19-nor-4-pregnen-3,20-diona (IV) en comparación con las conocidas 6-cloro- $17\alpha$ -acetoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (I),  $17\alpha$ -etinil- $17\beta$ -hidroxi-19-nor-4-androsten-3-ona (II) y  $6\alpha$ -metil- $17\alpha$ -acetoxi-4-pregnen-3,20-diona (III).

20 El valor límite progestativo fue determinado en el usual ensayo de Clauberg en conejos infantiles, después de aplicación oral de la sustancia activa.



T A B L A 1

Nº de orden		Valor límite
I	6-cloro-17 $\alpha$ -acetoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona	10 - 30 $\gamma$
II	17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-19-nor-4-androsten-3-ona	125 $\gamma$
5 III	6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxi-4-pregnen-3,20-diona	100 $\gamma$
IV	16 $\alpha$ ,17-isopropilidendioxi-18-metil-19-nor-4-pregnen-3,20-diona	3 $\gamma$

Los compuestos de acuerdo con el invento en que R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> tienen el significado de un radical aralcohilo o de un radical fenilo, muestran además de ello, en su calidad de progestativos, una sobresaliente actividad retardada, tal como lo muestra la siguiente tabla 2 en el Ejemplo de la 16 $\alpha$ ,17- $\left[1^{\text{a}}$ -fenilmetilenodioxi $\right]$ -18-metil-19-nor-4-pregnen-3,20-diona (VII) en comparación con los compuestos esteroi- des conocidos, con acción de liberación retardada, 17-hexanoiloxi-19-nor-4-pregnen-3,20-diona (V) y 17-hexanoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (VI).



T A B L A 2

Nº de orden	Sustancia	Dosis [mg]	Valor de	Mc. Phail
5	V 17-hexanoiloxi-19-nor-4- pregnen-3,20-diona	4	3º dia	2,3
			7º dia	3,3
			10º dia	3,8
			13º dia	2,5
			17º dia	1,8
10	VI 17-hexanoiloxi-4-pregnen- 3,20-diona	4	3º dia	2,8
			7º dia	3,2
			10º dia	1,5
			13º dia	1,0
15	VII 16 $\alpha$ ,17- $\beta$ -1'-metil-1'-fenil- metilenodioxi- $\beta$ -18-metil-19- nor-4-pregnen-3,20-diona	0,8	3º dia	2,5
			7º dia	3,6
			10º dia	3,8
			13º dia	3,4
			17º dia	1,5

El compuesto (VII) de acuerdo con el invento posee una actividad retardada esencialmente mayor que las dos sustancias comparativas (V) y (VI).

Los valores indicados en la tabla 2 fueron determinados en conejos hembras castrados infantiles, con un peso de 400 a 700 gramos, de la siguiente manera:

Los animales de ensayo recibieron durante 6 días de manera subcutánea 5  $\mu$ g de estradiol. Em el 7º dia se inyectó la sustancia de ensayo una vez más y además 0,5  $\mu$ g de estradiol por día. Dos animales de ensayo fueron muertos cada vez en el 3º dia, en el 7º dia, en el 10º dia, en el 13º dia y en el 17º dia después de la inyección de la sustancia de ensayo, y se valoró la transformación por secreción del



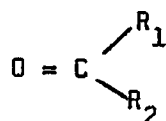
endometrio en preparados histológicos de los cuernos uterinos, de acuerdo con la escala de McPhail.

5 Los compuestos de acuerdo con el invento, eventualmente en combinación con estrógenos, son especialmente apropiados de manera ventajosa para el tratamiento oral de perturbaciones ginecológicas, tales como por ejemplo oligomenorreas o hipermenorreas, ciclos anovulatorios, dolores premenstruales, dismenorreas, endometriosis, hemorragias disfuncionales, etc.

10 Para la utilización medicinal, los compuestos de acuerdo con el invento son mezclados con los vehículos usuales en la farmacia galénica, y son llevados después a la forma de administración finalmente deseada, por ejemplo de grageas, pildoras, tabletas, cápsulas, etc. Evidentemente, los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser aplicados también en forma de preparados para pulverización. La  
15 producción de dichos preparados se realiza también según los métodos usuales en la farmacia galénica, por ejemplo disolviendo la sustancia activa preferiblemente en aceites, tales como aceite de sésamo o aceite de ricino. En caso deseado, para elevar la solubilidad, se pueden añadir a los disolventes además agentes diluyentes o solubilizantes apropiados, tales como por ejemplo benzoato de bencilo.  
20

La preparación de los compuestos de acuerdo con el invento se realiza según métodos de por sí conocidos, por ejemplo:

25 a) condensando 16 $\alpha$ ,17-dihidroxi-18-metil-19-nor-4-pregnen-3,20-diona en presencia de un ácido fuerte, preferiblemente de un ácido de Lewis, con un compuesto carbonílico de la fórmula general:

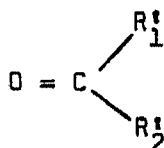




en que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o distintos y pueden significar hidrógeno, un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical aralcoholo o un radical fenilo, y en que los radicales aromáticos del nucleo fenílico pueden estar eventualmente también sustituidos o,

5 b) para la preparación de productos en que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado de un átomo de hidrógeno o de un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, condensando 16 $\alpha$ .17-dihidroxi-3-alcoxi-18-metil-19-nor-1.3.5(10)-pregnatrien-20-ona de la manera indicada en el apartado a), con un compuesto carbonílico de la fórmula general

10



15

en que  $R_1^i$  y  $R_2^i$  son iguales o distintos y significan hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, reduciendo el grupo 20-ceto preferiblemente mediante hidruro de aluminio y litio o borohidruro de sodio, reduciendo a continuación el anillo A de acuerdo con el método de Birch, eventualmente después de proteger de manera intermedia el grupo 20-hidroxi, preferiblemente en forma de tetrahidropiranyléter, tratando con ácido el producto de reacción, y finalmente oxidando de retorno a grupo 20-ceto el grupo 20-hidroxi.

20

En la condensación del 16 $\alpha$ .17-diol con el compuesto carbonílico que se ha de aplicar de acuerdo con el invento, éste sirve en general tanto de agente de condensación como en calidad de disolvente, lo cual sin embargo no debe excluir que la reacción puede realizarse también en presencia de un disolvente, diluyente o solubilizante

25



inerte adicional tal como por ejemplo dioxano, tetrahidrofurano, glima (glicol dimetil éter) o diglima (diglicol metil éter). En calidad de compuestos carbonílicos que se pueden aplicar de acuerdo con el procedimiento se consideran especialmente: formaldehido, 5 acetaldehido, acetona, metiletilcetona, metilbutilcetona, etilbutilcetona, acetofenona, difenilcetona, metilbencilcetona, ciclohexanona, benzaldehido, para-fluoroacetofenona, para-cloroacetofenona, para-hidroxiacetofenona, etc. En calidad de catalizador para la condensación deseada sirven ácidos fuertes, especialmente ácidos de Lewis. 10 A título de ejemplo, se pueden citar ácido clorhídrico concentrado, ácido sulfúrico, ácido para-toluenosulfónico, ácido perclórico, eterato de trifluoruro de boro, etc. En general, ya son suficientes unas pocas gotas de estos ácidos con acción catalítica, para poder realizar la reacción de manera deseada.

15 La condensación propiamente dicha transcurre entonces, de manera general, bajo condiciones de reacción muy suaves. Generalmente, son suficientes la temperatura ambiente o una temperatura de reacción ligeramente elevada, y un tiempo de reacción de aproximadamente 1 a 8 horas.

20 Si la preparación de los compuestos según el invento se realiza según el método de procedimiento b), es decir a partir de un material de partida en el que el anillo A está todavía en forma aromática, el anillo aromático A es transformado mediante la conocida reducción de Birch y el subsiguiente tratamiento con ácido, en el grupo  $\Delta^4$ -3-ceto 25 finalmente deseado. Esta se realiza de manera conveniente, añadiendo gota a gota la solución del esteroide que ha de ser reducido en un disolvente orgánico inerte, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, en amoníaco líquido enfriado a aproximadamente  $-50^{\circ}\text{C}$  hasta  $-70^{\circ}\text{C}$ , y añadiendo a continuación a la mezcla de reacción, en por-



ciones, un metal alcalino, preferiblemente litio metálico. Para que esta reducción transcurra de manera deseada, es necesario reducir previamente el grupo 20-ceto presente a grupo 20-OH. Esto se realiza también de manera de por si conocida. Preferiblemente apropiados como agentes de reducción son hidruro de aluminio y litio o borohidruro de sodio.

Para la realización de la reducción de Birch es además conveniente que el grupo 20-hidroxilo esté presente en forma protegida. En principio, es posible que esta protección se logre mediante esterificación, por ejemplo con un ácido carboxílico inferior tal como ácido acético, o por eterificación. Es especialmente conveniente eterificar este grupo 20-hidroxi con dihidropirano, ya que el tetrahidropiranyléter es susceptible de ser separado de nuevo con facilidad después de tener lugar la reducción de Birch. La oxidación de retorno final del grupo 20-hidroxilo se realiza según los métodos que son generalmente conocidos para el técnico en la materia, para la oxidación de un grupo hidroxilo secundario. De manera especialmente elegante puede realizarse con mezcla de ácido crómico y ácido sulfúrico en acetona o también con ácido crómico en piridina.

Los productos de partida aplicados según el invento, 16 $\alpha$ .17-dihidroxi-18-metil-19-nor-4-pregnen-3.20-diona (I) y 16 $\alpha$ .17-dihidroxi-3-metoxi-18-metil-19-nor-1.3.5(10)-pregnatrien-20-ona (II), tampoco son conocidos en la bibliografía. Su preparación se realiza según métodos de por si conocidos, por ejemplo de la siguiente manera:

I) Se disuelven 800 mg de 17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-17 $\alpha$ -etnil-4-estren-3-ona en 8,5 ml de 2,4-lutidina, se añaden bajo agitación 0,81 ml de POCl<sub>3</sub>, y se calienta bajo agitación y en presencia de una atmósfera de nitrógeno, durante 7 horas, a aproximadamente 70°C. A continuación se deja reposar durante la noche a la temperatura



ambiente, se vierte sobre hielo, se acidifica con ácido sulfúrico diluido y se extrae con éter. El extracto etéreo es lavado con agua hasta quedar neutro, es secado y es sometido a evaporación, y el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen

5 330 mg de 18-metil-17-etinil-4.16-estradien-3-ona

500 mg de 18-metil-17-etinil-4.16-estradien-3-ona son disueltos en 9,9 ml de tetrahidrofurano y 35 ml de metanol. A la solución hirviente se añade 1 ml de una solución de sulfato de mercurio divalente (preparada calentando 93 mg de HgO, 1,75 ml de H<sub>2</sub>O y

10 0,08 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado durante 1,5 horas a 65°C), se mantiene durante 1 hora a reflujo y se concentra la solución finalmente en vacío. Se precipita la solución concentrada en solución saturada de NaCl y se extrae con éter. El extracto etéreo es lavado con agua, es secado y es sometido a evaporación, y el re-

15 siduo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 250 mg de 18-metil-19-nor-4.16-pregnadien-3,20-diona. La solución de 100 mg de ésta en 6 ml de acetona es mezclada, bajo enfriamiento con hielo, con 0,04 ml de ácido acético, y bajo buena agitación, con la solución de 59 mg de KMnO<sub>4</sub> en 1 ml de H<sub>2</sub>O y 2 ml de acetona. Des-

20 pués de 10 minutos se añade solución de sulfito de sodio, se filtra la solución sobre Celite, se concentra en vacío y se recoge el residuo en cloruro de metileno. La fase orgánica es lavada con solución de NaHCO<sub>3</sub> y con agua, hasta quedar neutra, es secada y es sometida a evaporación. Se obtienen 70 mg de 16 $\alpha$ .17-dihidroxi-

25 18-metil-19-nor-4-pregnen-3,20-diona.

II) La 3-metoxi-18-metil-19-nor-1.3.5(10).16-pregna-tetraen-20-ona, utilizada como producto de partida para el procedimiento del invento (p. de f. 142,5-143,5°C), también es nueva, y



puede ser preparada, según métodos de trabajo de por si conocidos, de la siguiente manera:

A partir de 3-metoxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-1.3.5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol (p. de f. 99,5-102 $^{\circ}$ C, preparado a partir de 3-metoxi-18-metil-1.3.5(10)-estratrien-17 $\beta$ -ol por oxidación con ácido crómico y reacción de la 17-cetona obtenida, de punto de fusión 144-145 $^{\circ}$ C, en etilenodiamina, con acetileno, en presencia de litio disuelto) se obtiene, por acción de POCl<sub>3</sub> (durante 8 horas a 70 $^{\circ}$ C) en 2,4-lutidina en calidad de disolvente, 3-metoxi-18-metil-17-etinil-1.3.5(10).16-estratetraeno (p. de f. 94.96 $^{\circ}$ C), y se convierte su grupo 17-etinilo, por adición de agua, bajo catálisis con sulfato de mercurio divalente, en el grupo 17-acetilo.

A una solución de 1,05 g de 3-metoxi-18-metil-19-nor-1.3.5(10).16-pregnatetraen-20-ona en 55 ml de acetona se añaden, a 0 $^{\circ}$ C, bajo nitrógeno, 0,49 ml de ácido fórmico y una solución enfriada a 0 $^{\circ}$ C de 520 mg de KMnO<sub>4</sub> en 3 ml de H<sub>2</sub>O y 16,5 ml de acetona. Después de 10 minutos se destruye el exceso de KMnO<sub>4</sub> por adición de 750 mg de NaHSO<sub>3</sub> en 5 ml de H<sub>2</sub>O, se separa por filtración el dióxido de manganeso sobre Celite, se extrae el filtrado por agitación con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica hasta quedar neutra, se seca sobre sulfato de sodio y se somete a evaporación. De esta manera, se obtienen 350 mg de 16 $\alpha$ .17-dihidroxi-3-metoxi-18-metil-19-nor-1.3.5(10)-pregnatrien-20-ona; p. de f. 157-159 $^{\circ}$ C (acetona/hexano).

A partir de la preparación descrita de los productos de partida se puede observar que la introducción de los grupos hidroxilo en posición 16 $\alpha$  y 17 $\alpha$  se realiza en la última etapa (adición de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al doble enlace  $\Delta^{16}$  mediante permanganato de potasio).



Los  $16\alpha,17\alpha$ -dihidroxiesteroides (I) y (II) así obtenidos pueden ser empleados sin ulterior purificación, en calidad de productos de partida, para la preparación de los compuestos según el invento. Evidentemente, - a lo que se hará referencia solo para completar la descripción - ,  
5 el producto de partida (I) ( $16\alpha,17$ -dihidroxi-18-metil-19-nor-4-pregnen-3.20-diona) también puede ser preparado, produciendo, según la variante de procedimiento b), por ejemplo,  $16\alpha,17$ -isopropilidendioxi-18-metil-19-nor-4-pregnen-3.20-diona, y separando desde ésta el radical  $16\alpha,17$ -isopropilideno:

18 Se disuelven 800 mg de  $16\alpha,17$ -isopropilidendioxi-18-metil-19-nor-4-pregnen-3,20-diona en 15 ml de ácido fórmico (al 100%) a la temperatura ambiente y se añaden lentamente 10 ml de agua. A continuación se calienta durante aproximadamente 20 horas a  $42^{\circ}\text{C}$ . Después, la mezcla de reacción es sometida a evaporación en vacío hasta sequedad, y el residuo es recogido en éter. Se lava la fase orgánica con agua hasta quedar  
15 neutra, se seca sobre sulfato de sodio y se separa a continuación el éter por destilación hasta sequedad. La  $16\alpha,17$ -dihidroxi-18-metil-19-nor-4-pregnen-3.20-diona así obtenida puede ser empleada sin ulterior purificación en el procedimiento de acuerdo con el invento.

20 Los siguientes ejemplos sirven para explicar con más detalle el presente invento.

#### EJEMPLO 1

La solución de 11 g de  $16\alpha,17$ -dihidroxi-3-metoxi-18-metil-19-nor-1.3.5(10)-pregnatrien-20-ona en 300 ml de acetona es mezclada con una  
25 gota de ácido perclórico, se deja reposar durante 5 horas a la temperatura ambiente, y se añade a continuación 1 ml de piridina.

Después de evaporar el disolvente en vacío, el residuo es disuelto en cloruro de metileno, la solución es lavada con agua hasta quedar



neutra, es secada y es sometida a evaporación. Después de purificar el residuo por cromatografía de gradiente sobre gel de sílice, se obtienen 6,8 g de 3-metoxi-16 $\alpha$ .17-isopropilidendioxi-18-metil-19-nor-1.3.5(10)-pregnatrien-20-ona, p. de f. 186-188 $^{\circ}$ C (en hexano/acetona). A la suspensión de 1,2 g de LiAlH<sub>4</sub> en 45 ml de tetrahidrofurano absoluto se añade gota a gota, bajo enfriamiento con hielo, la solución de 1,5 g de 3-metoxi-16 $\alpha$ .17-isopropilidendioxi-18-metil-19-nor-1.3.5(10)-pregnatrien-20-ona en 60 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se sigue agitando durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo, se añade acetato de etilo gota a gota, con el fin de destruir el LiAlH<sub>4</sub> en exceso, se mezcla con metanol y se añade finalmente agua. El precipitado obtenido es extraído con acetato de etilo, la solución en acetato de etilo separada es lavada con agua, es secada y es sometida a evaporación. Se obtienen de esta manera en calidad de producto crudo 1,7 g de 3-metoxi-16 $\alpha$ .17-isopropilidendioxi-18-metil-19-nor-1.3.5(10)-pregnatrien-20 $\beta$ -ol. Una muestra de éste (de 200 mg) fue recristalizada a partir de metanol; p. de f. 137-138 $^{\circ}$ C. La solución de 1,6 g de este producto crudo en 50 ml de benceno absoluto es secada azeotrópicamente por destilación y, bajo enfriamiento con hielo, es mezclada sucesivamente con 3 ml de dihidropirano destilado y 11 mg de ácido paratoluenosulfónico. La mezcla de reacción es agitada aproximadamente a la temperatura ambiente durante 90 minutos aproximadamente, y a continuación es mezclada con algunas gotas de piridina para la neutralización. A continuación, la solución bencénica es lavada con agua hasta quedar neutra, es secada y finalmente es sometida a evaporación hasta sequedad. El residuo es recristalizado a partir de metanol. Se obtienen de esta manera 1,2 g de 3-metoxi-16 $\alpha$ .17-isopropilidendioxi-20 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-18-metil-1.3.5(10)-pregnatrieno; p. de f. 95-97 $^{\circ}$ C.



500 mg del compuesto 20 $\beta$ -tetrahidropiranioloxi son disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto y son añadidos, a -70°C, a 50 ml de amoniaco líquido. A continuación se añaden a la mezcla de reacción 500 mg de litio en forma de pequeños trozos. Después de la adición se agita durante 3 horas y finalmente se añaden gota a gota 24 ml de etanol. Después se evapora el amoniaco y se recoge el residuo en éter. La solución etérea es lavada varias veces con agua, después es secada y es sometida a evaporación hasta sequedad. El residuo, para la separación del éter, se deja reposar a la temperatura ambiente durante 3 días en 50 ml de metanol y 15 ml de cloruro de metileno con 0,1 ml de HCl 3 N, a continuación es recogido con cloruro de metileno, la solución es lavada con agua hasta quedar neutra y es sometida a evaporación, la 20 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ .17-isopropilidendioxi-18-metil-19-nor-4-pregnen-3-ona cruda así obtenida es disuelta en 50 ml de acetona y es mezclada con 1 ml de reactivo de Jones. La mezcla de reacción es agitada durante aproximadamente 5 a 10 minutos entre 0 y 5°C, a continuación es precipitada en agua y es extraída con éter. La solución etérea es lavada con agua, es secada y a continuación es sometida a evaporación hasta sequedad. El residuo es purificado por cromatografía de gradiente sobre gel de sílice. Se obtienen de esta manera 120 mg de 16 $\alpha$ .17-isopropilidendioxi-18-metil-19-nor-4-pregnen-3.20-diona P. de f. 204-205°C (en hexano/acetona) U.V.  $\epsilon_{239} = 17.400$ .

EJEMPLO 2:

5 g de 16 $\alpha$ .17-dihidroxi-18-metil-19-nor-4-pregnen-3.20-diona son disueltos en 50 ml de acetofenona destilada, son mezclados con 0,7 ml de HClO<sub>4</sub> al 70%, y son agitados durante 3 horas a la temperatura ambiente. Después se mezcla con 1 ml de piridina y se expulsa la acetofenona en exceso mediante destilación con vapor de agua. El residuo de



destilación así obtenido es extraído a continuación con éter, la solución etérea es lavada con agua, es secada, y finalmente el éter es evaporado hasta sequedad. El residuo es purificado por cromatografía de gradiente sobre gel de sílice, se obtienen de esta manera 0,8 g de  
5 16 $\alpha$ .17-(1'-metil-1'-fenil-metilenodioxo)-18-metil-19-nor-4-pregnen-3.20-diona; p. de f. 177-179°C (en hexano/cloruro de metileno),  
UV:  $\epsilon_{240} = 16.800$ .

EJEMPLO 3:

Una suspensión de 400 mg de 16 $\alpha$ .17-dihidroxi-18-metil-19-nor-  
10 4-pregnen-3.20-diona en una mezcla de 15 ml de dioxano y 2,5 g de nitroacetofenona es mezclada con 0,05 ml de ácido perclórico al 70%, después de lo cual se agita la mezcla durante 4 horas a la temperatura ambiente. A continuación, se neutraliza con 1 ml de piridina y se somete a evaporación en vacío hasta sequedad. La para-nitroaceto  
15 fenona en exceso es eliminada en vacío por destilación con vapor de agua, el residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice y es recristalizado en hexano y cloruro de metileno. Se obtiene  
16 $\alpha$ .17-(1'-metil-1'-para-nitrofenilmetilenodioxo)-18-metil-19-nor-4-pregnen-3,20-diona.

20 De manera análoga, se hacen reaccionar 450 mg de 16 $\alpha$ .17-dihidroxi-18-metil-19-nor-4-pregnen-3,20-diona con 3 g de para-hidroxiacetofenona. Se obtiene 16 $\alpha$ .17-(1'-metil-1'- $\beta$ -hidroxifenilmetilenodioxo)-18-metil-19-nor-4-pregnen-3,20-diona.

EJEMPLO 4:

25 A la suspensión de 550 mg de 16 $\alpha$ .17-dihidroxi-18-metil-19-nor-4-pregnen-3,20-diona en 15 ml de cloroacetofenona se añaden 0,075 ml de ácido perclórico al 70%. Después de agitar durante 2 horas a la



temperatura ambiente, se neutraliza con 1 ml de piridina, se recoge con cloruro de metileno, se lava con agua y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . A continuación se separan por destilación el disolvente y la hidroxiacetofenona en exceso, en alto vacío, se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice y se obtiene 16 $\alpha$ .17-  
5 (1'-metil-1'-para-clorofenil-metilenodioxi)-18-metil-19-nor-4-  
pregnen-3,20-diona.



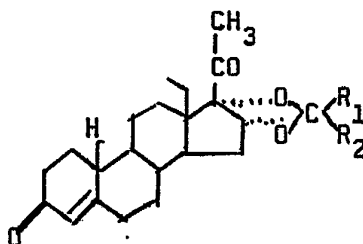
NOTA

-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

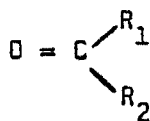
1.- Procedimiento para la preparación de nuevas 16 $\alpha$ ,17-alcoholidenodioxo-18-metil-19-nor-progesteronas de la fórmula general

5



10 en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o distintos y significan hidrógeno, un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical aralcoholo o un radical fenilo y en que los radicales aromáticos del núcleo fenílico pueden estar eventualmente también sustituidos, caracterizado porque

15 a) se condensa 16 $\alpha$ ,17-dihidroxi-18-metil-19-nor-4-pregnen-3,20-diona en presencia de un ácido fuerte, preferiblemente de un ácido de Lewis, con un compuesto carbonílico de la fórmula general



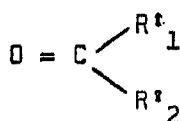
20

en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o distintos y significan hidrógeno, un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un radical aralcoholo o un radical fenilo y en que los radicales aromáticos del núcleo fenílico pueden estar eventualmente también sustituidos, o porque

25



b) para la preparación de productos en que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado de un átomo de hidrógeno o de un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, se condensa 16 $\alpha$ ,17-dihidroxi-3-alcoxi-18-metil-19-nor-1.3.5(10)-pregnatrien-20-ona de la manera descrita en a) con un compuesto carbonílico de la fórmula general



en que  $R^1_1$  y  $R^1_2$  son iguales o distintos y significan hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, se reduce el grupo 20-ceto preferiblemente mediante hidruro de aluminio y litio o borohidruro de sodio, y a continuación se reduce el anillo A según el método de Birch, eventualmente después de protección intermedia del grupo 20-hidroxilo, preferiblemente en forma de tetrahidropiranyléter, se trata con ácido, y finalmente se oxida de retorno el grupo 20-hidroxilo a grupo 20-ceto.

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 16 $\alpha$ ,17-ALCOHILIDENDIOXI-18-METIL-19-NOR-PROGESTERONAS.

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

Madrid, 28 FEB. 1969

*Juandy*