



SECCION TECNICA  
 CLASIFICACION  
 CLASE C-07 A-61  
 SUBCLASE C K

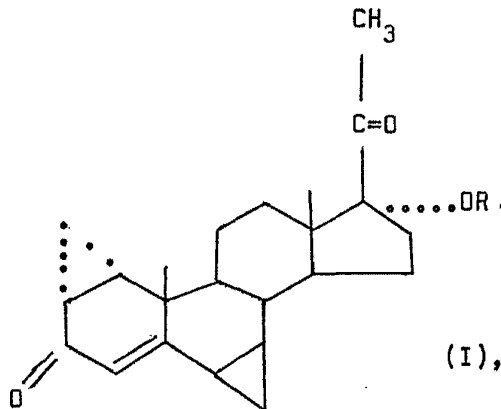
378931

MEMORIA DESCRIPTIVA  
 de una Patente de Invención a nombre de:  
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-  
 lidad alemana, domiciliada en 1 BERLIN 65,  
 Müllerstrasse 170-172, y 4619 BERGKAMEN,  
 Waldstrasse 14 (ALEMANIA); por: "PROCEDI-  
 MIENTO PARA LA PREPARACION DE  $1\alpha$ ,  $2\alpha$ ;  $6\beta$ ,  
 $7\beta$ -DIMETILEN-ESTEROIDES".

-----ooo000ooo-----

El invento concierne a un procedimiento para la  
 preparación de  $1\alpha, 2\alpha; 6\beta, 7\beta$ -dimetilen-esteroides de la fór-  
 mula general I

5



378931



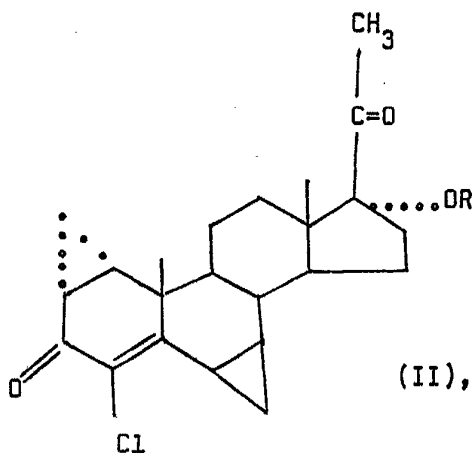
5 en que R representa hidrógeno o un radical de ácido. En cali-  
dad de radicales de ácido R, se consideran los de ácidos fi-  
siológicamente compatibles. Acidos preferidos son ácidos car-  
boxílicos orgánicos con hasta 15 átomos de carbono. Los áci-  
dos pueden ser también insaturados, ramificados, polibásicos  
o pueden estar sustituidos de manera usual, por ejemplo por  
grupos hidroxí, oxo o amino o átomos de halógeno. También son  
apropiados ácidos cicloalifáticos, aromáticos, aromático-ali-  
fáticos mixtos o heterocíclicos, que también pueden estar -  
10 sustituidos de manera apropiada. Dichos ácidos son, por ejem-  
plo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido  
butírico, ácido valeriánico, ácido caprónico, ácido enántico,  
ácido undecílico, ácido trimetilacético, ácido dietilacético,  
ácido ter-butilacético, ácido fenilacético, ácido ciclopentil-  
15 propiónico, ácido oleico, ácido láctico, ácido mono-, di- y  
tri-cloroacético, ácido aminoacético, ácido dietilaminoacéti-  
co, ácido piperidinoacético y ácido morfolinoacético, ácido  
succínico, ácido adípico, ácido benzoico, ácido nicotínico,  
etc. Además, se consideran los ácidos inorgánicos usuales, ta-  
20 les como por ejemplo ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

El invento concierne además a un procedimiento para  
la preparación de compuestos de la fórmula general I, carac-  
terizado porque se hace actuar ácido yodhídrico o ácido brom-  
hídrico, a la temperatura de ebullición, preferiblemente en  
25 presencia de un ácido carboxílico alifático inferior, sobre  
correspondientes 4-cloro-esteroides de la fórmula general II

378931



5



10

en que R tiene el mismo significado que en la fórmula I, y se  
tratan con una base los compuestos 4-descloro-7 $\beta$ -halogenometí-  
licos y 4-descloro-1 $\alpha$ ,7 $\beta$ -bishalogenometílicos obtenidos para  
la formación regresiva de los anillos ciclopropano en posición  
6,7 o en las 1,2 y 6,7 separadas o en mezcla, y en caso desea-  
do a continuación se esterifica un grupo 17-hidroxi libre o  
se saponifica un grupo 17-hidroxi esterificado.

15

Es sorprendente el hecho de que por acción de ácido  
yodhídrico y bromhídrico sobre compuestos de la fórmula gene-  
ral II se elimine el átomo de cloro desde la posición 4.

20

La acción del ácido halohídrico HX, en que X signi-  
fica yodo o bromo, tiene lugar añadiendo el ácido HX al este-  
roide disuelto y calentando la solución de reacción. En cali-  
dad de disolventes se consideran los que se comportan de modo  
inerte frente al esteroide y al ácido XH. Disolventes inertes  
son, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano y dioxana,  
hidrocarburos tales como hexano y benceno, hidrocarburos  
clorados tales como cloruro de metileno y cloroformo, y espe-  
cialmente ácidos carboxílicos alifáticos inferiores tales como

21

378931



ácido fórmico y ácido acético. El ácido halohídrico HX puede ser liberado, de acuerdo con una forma de realización preferida, durante la reacción a partir de su sal alcalina con un ácido carboxílico inferior, que al mismo tiempo sirve como disolvente.

5

Con el fin de lograr una eliminación total del átomo de cloro en posición 4, la solución de reacción debe ser calentada durante varias horas bajo reflujo. Bajo estas condiciones se rompe al mismo tiempo el grupo  $6\beta,7\beta$ -metileno con formación del compuesto  $7\beta$ -halógeno-metílico, y parcialmente también el grupo  $1\alpha,2\alpha$ -metileno con formación del compuesto  $1\alpha,7\beta$ -bis-halogenometílico. Para la formación regresiva de los grupos metileno en la posición 6,7 o en las 6,7 y 1,2, los productos de reacción son tratados a continuación con una base. En calidad de bases se consideran tanto bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio o de potasio u óxido de aluminio, como también bases orgánicas tales como colidina, luti-

10

15

dina, piridina, etc. Cuando se utiliza hidróxido de sodio o de potasio, la separación de halogenuro de hidrógeno se lleva a cabo de modo conveniente en solución alcohólica a la temperatura ambiente o bajo calentamiento. En el caso de compuestos hidroxílicos esterificados en posición 17, tiene lugar en esta reacción al mismo tiempo una saponificación del 17-éster. El deseado cierre de anillo para formar la agrupación  $1\alpha,2\alpha$ ;  $6\beta,7\beta$ -dimetileno puede tener lugar sin embargo también por agitación durante varias horas del compuesto 7-halogeno-metílico o 1,7-

20

25



bis-halogenometílico disuelto en un disolvente orgánico, con óxido de aluminio, no siendo atacado un 17-éster.

5 La posterior esterificación del grupo 17 $\alpha$ -hidroxi se lleva a cabo de modo conveniente con un derivado de ácido susceptible de reaccionar en presencia de un agente de esterificación básico. Especialmente, se pueden citar la reacción con anhídridos o halogenuros de ácido en presencia de piridina y en caliente.

10 Para la producción de preparados solubles en agua, los aminoacilatos sustituidos tales como dietilaminoacetatos, piperidinoacetatos y morfolinoacetatos pueden ser transformados en sales por adición de ácido, y los semiésteres de ácido dicarboxílico, y los ésteres de ácido sulfúrico y ácido fosfórico pueden ser transformados en sales de metal alcalino.

15 Hasta ahora todavía no se han descrito 1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ; 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -dimetilen- $\Delta^4$ -3-ceto-esteroides no sustituidos en posición 4. Estos no son accesibles a partir de los correspondientes  $\Delta^{1,4,6}$ -3-ceto esteroides, dado que los compuestos no sustituidos en posición 4 reaccionan con reactivos metilantes solo en el doble enlace  $\Delta^1$ , para formar los 1,2-metilen- $\Delta^{4,6}$ -3-ceto-esteroides.

20

25 Se han encontrado ahora que los nuevos dimetilen-esteroides de la fórmula general I poseen un efecto gestágeno no igual de intenso que los correspondientes compuestos 4-clorados, y que las nuevas sustancias activas no producen no obstante ninguna inhibición de la ovulación incluso en dosis elevadas, a diferencia de los compuestos 4-clorados.

378931



A causa de la disociación sorprendentemente grande entre el efecto gestágeno y el efecto inhibitorio de la ovulación, las sustancias activas de acuerdo con el invento pueden ser empleadas, por ejemplo, de modo ventajoso para el tratamiento de las siguientes perturbaciones ginecológicas: amenorreas primarias y amenorreas secundarias de mayor duración, perturbaciones del período en el caso de insuficiente funcionamiento de los cuerpos amarillos, endometriosis, hipoplasias del útero, afecciones premenstruales, mastopatías, etc. La dosificación se efectúa de acuerdo con la gravedad del caso de enfermedad. En general, se administrarán entre 1 y 100 mg por día. La preparación de las especialidades medicamentosas tiene lugar de manera usual, transformando las sustancias activas con aditivos apropiados, sustancias de excipiente, y agentes correctores de sabor, en las formas de aplicación deseadas, tales como tabletas, grageas, cápsulas, soluciones, etc. La concentración de sustancia activa en los medicamentos formulados de esta manera depende de la forma de aplicación. Así, tabletas y grageas contienen preferiblemente 0,1-10 mg de sustancia activa por unidad, y las soluciones para aplicación parenteral contienen preferiblemente 1-20 mg por 1 ml de solución.

EJEMPLO 1:

10 g de 4-cloro-17-acetoxi-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ;6 $\beta$ ,7 $\beta$ -dimetilen-4-pregnen-3,20-diona son calentados bajo reflujo con 35 g de yoduro de potasio en 100 ml de ácido fórmico concentrado du-

37893



1370

rante 18 horas, bajo introducción de nitrógeno. Después, la solución es introducida con agitación en agua helada que contiene ácido acético. Se filtra con succión el precipitado, se recoge éste en cloruro de metileno, y se lava la solución sucesivamente con solución diluída de tiosulfato de sodio y con agua. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice, obteniéndose, con 2,5-3% de acetona-cloruro de metileno, 1,0 g de 17-acetoxi-1 $\alpha$ ,7 $\beta$ -bis-yodometil-4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 194-195°C (con descomposición). U.V.:  $\epsilon_{246} = 15,600$ . Con 6-8% de acetona-cloruro de metileno se eluyen 2,7 g de 17-acetoxi-7 $\beta$ -yodometil-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -metilen-4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 225-227°C (con descomposición). U.V.:  $\epsilon_{241} = 16.100$ .

a) 700 mg de 17-acetoxi-7 $\beta$ -yodometil-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -metilen-4-pregnen-3,20-diona son agitados durante 12 horas en 25 ml de benceno con 12 g de óxido de aluminio básico. A continuación, se separa por decantación la solución y se extrae el óxido de aluminio por lavado varias veces con acetona. Después de separar por destilación el disolvente, se obtienen 330 mg de 17-acetoxi-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ; 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -dimetilen-4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 263,5-265,5°C (en acetona-hexano). U.V.:  $\epsilon_{260} = 15.500$ .

b) 850 mg de 17-acetoxi-1 $\alpha$ ,7 $\beta$ -bis-yodometil-4-pregnen-3,20-diona son agitados en 30 ml de benceno con 12 g de óxido de aluminio básico y son tratados como anteriormente. Después de recristalización en acetona-hexano se obtienen 250 mg de 17-acetoxi-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ; 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -dimetilen-4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 261-263°C.

378931



Los dos compuestos yodometílicos (a) y (b), previamente purificados, pueden ser hechos reaccionar también, en forma de mezcla en benceno, con óxido de aluminio básico para formar la 17-acetoxi-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ; 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -dimetilen-4-pregnen-3,20-diona.

5

EJEMPLO 2:

17 g de 4-cloro-17-acetoxi-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ; 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -dimetilen-4-pregnen-3,20-diona son calentados bajo reflujo en 325 ml de ácido fórmico concentrado con 65 g de yoduro de potasio con introducción de nitrógeno, durante 3 días. Después, se introduce con agitación la solución coloreada de oscuro en agua helada que contiene ácido acético, se filtra con succión el precipitado, se recoge éste en cloruro de metileno y se lava la solución sucesivamente con solución diluída de tiosulfato de sodio y con agua. La 17-acetoxi-7 $\beta$ -yodometil-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -metilen-4-pregnen-3,20-diona obtenida como producto bruto es agitada, para el cierre de ciclo y la saponificación, en una mezcla de 190 ml de cloruro de metileno y 650 ml de metanol con 290 ml de solución 1 N de NaOH, durante 17 horas a la temperatura ambiente. A continuación se concentra la solución ampliamente en vacío, y se precipita el producto en agua helada. El precipitado es filtrado con succión, es secado y es cromatografiado sobre gel de sílice con 33-39% de acetona/pentano. Se obtienen 2 g de 17-hidroxi-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ; 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -dimetilen-4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 250-252°C (en acetona/hexano). U.V.:  $\epsilon_{261} = 15.400$ .

10

15

20

25

378931



EJEMPLO 3:

1,7 g de 17-hidroxi-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ; 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -dimetilen-4-preg-  
nen-3,20-diona son calentados bajo reflujo en 20 ml de piri-  
dina con 10 ml de anhídrido de ácido acético durante 5 días  
5 bajo introducción de nitrógeno. La solución es introducida  
con agitación entonces en agua helada que contiene ácido sul-  
fúrico, el precipitado es filtrado con succión y es lavado  
varias veces con agua. Después de cromatografiar sobre gel  
de sílice con 13-20% de acetona/pentano y de recrystalizar,  
10 se obtienen 400 mg de 17-acetoxi-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ;6 $\beta$ ,7 $\beta$ -dimetilen-4-preg-  
nen-3,20-diona de punto de fusión 264-265°C (en acetona-he-  
xano).

EJEMPLO 4:

500 mg de 17-hidroxi-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ;6 $\beta$ ,7 $\beta$ -dimetilén-4-preg-  
15 nen-3,20-diona son calentados bajo reflujo durante 3 días con  
1 ml de anhídrido de ácido propiónico en 2 ml de piridina. Se  
vierte la solución entonces en agua helada que contiene ácido  
sulfúrico y se extrae el producto de reacción con cloruro de  
metileno. Después de cromatografiar sobre gel de sílice con  
20 21-25% de acetona/pentano y de recrystalización, se obtienen  
170 mg de 17-propioniloxi-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ;6 $\beta$ ,7 $\beta$ -dimetilen-4-pregnen-3,20-  
diona de punto de fusión 220-223°C (en acetona/hexano). U.V.:  
 $\epsilon_{260} = 15-500$ .

EJEMPLO 5:

25 800 mg de 17-hidroxi-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ;6 $\beta$ ,7 $\beta$ -dimetilen-4-pregnen-

378931



5 3,20-diona son calentados bajo reflujo durante 5 días, tal como se describe en el Ejemplo 1, con 3 ml de anhídrido de ácido butírico en 8 ml de pizidina. Después de destilación con vapor de agua, de extracción del producto con cloruro de metileno y de cromatografiar sobre gel de sílice con 20-27% de acetona/pentano, se obtienen 800 mg de 17-butiriloxi-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ;6 $\beta$ ,7 $\beta$ -dimetilen-4-pregnen-3,20-diona en forma de espuma. U.V.:  $\epsilon_{260} = 14,000$ .

EJEMPLD 6:

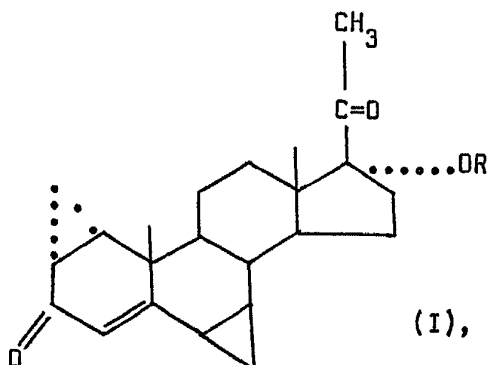
10 500 mg de 17-hidroxi-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ;6 $\beta$ ,7 $\beta$ -dimetilen-4-pregnen-3,20-diona son calentados bajo reflujo durante 3 días con 2 ml de anhídrido de ácido caprónico en 4 ml de piridina. Después de tratar pasando por precipitación con agua helada, por extracción con cloruro de metileno y por cromatografía sobre  
15 gel de sílice con 18-21% de acetona-hexano, se obtienen 120 mg de 17-hexanoiloxi-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ;6 $\beta$ ,7 $\beta$ -dimetilen-4-pregnen-3,20-diona en forma de aceite. U.V.:  $\epsilon_{260} = 15,100$ .

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

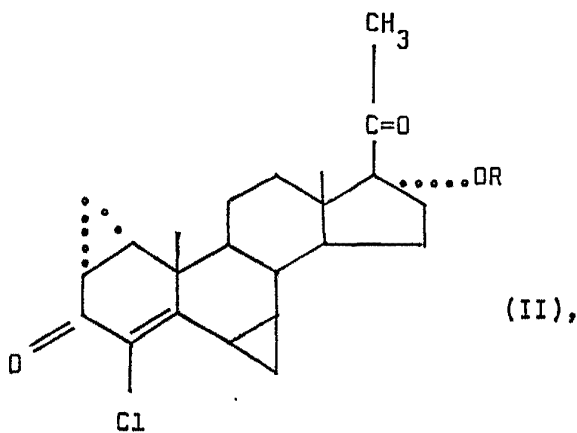
20 1.- Procedimiento para la preparación de 1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ;6 $\beta$ ,7 $\beta$ -dimetilen-esteroides de la fórmula general

378931



en la que R representa hidrógeno o un radical de ácido, caracterizado porque se hace actuar ácido yodhídrico o ácido bromhídrico, preferiblemente en presencia de un ácido carboxílico alifático inferior, a la temperatura de ebullición, sobre correspondientes 4-cloro-esteroides de la fórmula general

10 II



en que R tiene el mismo significado que en la fórmula I, y se tratan con una base los compuestos 4-descloro-7β-halogenometilicos y 4-descloro-1α,7β-bishalogenometilicos obtenidos para la formación regresiva de los anillos ciclopropano en la posición 6,7 o en las 1,2 y 6,7 separadas o en mezcla, y en caso deseado a continuación se esterifica un grupo 17-hidroxi libre o se saponifica un grupo 17-hidroxi esterificado.

20

378931



2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se libera ácido yodhídrico a partir de yoduro de potasio con ácido fórmico.

5

3.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  $1\alpha, 2\alpha; 6\beta, 7\beta$ -DIMETILEN-ESTEROIDES".

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

Madrid, 22 ABR. 1970

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS  
P.P.