

381789



381789

SECCION	
CLASIFICACION	C
CLASE	007
SUBCLASE	C

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 Bergka-

men, Waldstrasse 14 (Alemania); por:

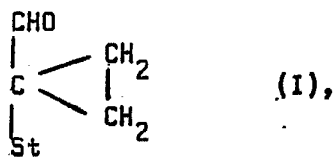
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUE-

VOS 20,20-ETILEN-21-OXO-ESTEROIDES".

.....ooo000ooo.....

El presente invento concierne a un procedimiento de preparación de nuevos 20,20-etilén-21-oxo-esteroides de la fórmula general

5



en que St representa un radical esteroide sustituido de cualquier modo deseado en los anillos A, B, C y D.

10

Además, el presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, caracterizado porque se trata con metilida de

381789¹⁵



dimetilsulfoxonio un esteroide de partida de la fórmula general



5

en que Z significa un átomo de cloro o de bromo, el radical mesiloxi o tosiloxi y St significa lo mismo que se indica arriba, en presencia de un disolvente orgánico.

10

15

20

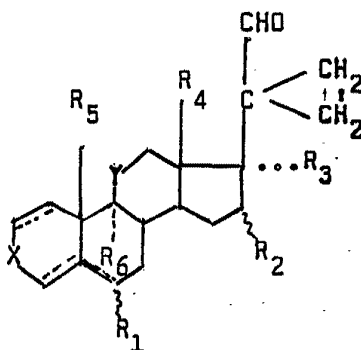
25

Para el sorprendente desarrollo del procedimiento de acuerdo con el invento carece de importancia el modo en que están sustituidos los anillos A, B, C y D del radical esteroide St. Como sustituyentes posibles se pueden citar, a modo de ejemplo: grupos ceto en posición 3-, 6-, y/o 11-, grupos hidroxilo libres, esterificados o eterificados en posición 1; 3; 6; 11 y/o 17, un grupo alcoholilo preferiblemente inferior en posición 1; 2; 4; 6; 7; 16 y/o 18; un grupo metileno en posición 1,2; 6,7- y/o 16,17- o átomos de halógeno, preferiblemente un átomo de flúor o de cloro, en posición 2; 4; 6; 7; 9- y/o 16. Átomos de halógeno especialmente susceptibles de reaccionar tales como cloro, bromo o yodo en posición contigua a un grupo ceto o hidroxilo pueden ser atacados parcialmente. Sin embargo la reacción de acuerdo con el invento no es perjudicada por ello. Así, por ejemplo, un epóxido resultante a partir de una clorhidrina puede ser transformado de nuevo en la clorhidrina con cloruro de litio y ácido acético.

-38178915



Los anillos A, B, C y D pueden ser saturados o también insaturados, encontrándose los dobles enlaces presentes preferiblemente en posición 1,2-, 4,5-, 5,6-, 7,8-, 9,11- y/p 16,17-. Productos del procedimiento preferidos son por consiguiente compuestos de la fórmula general



en que R_1 y R_2 significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo, R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, R_4 significa un grupo alcohol inferior, preferiblemente un grupo metilo o etilo, R_5 significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, R_6 significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, X significa $>C=O$ o $>CH.OH$ e Y significa $>CH_2$, $>CH.OH$ o $>C=O$, y los enlaces carbono-carbono en posición 1(2)-, 4(5)- o 5(6)- pueden ser enlaces simples o dobles.

Para la realización del procedimiento de acuerdo con el invento, la metilida de dimetilsulfoxonio necesaria es, conveniente, prepararla siempre de modo reciente. Una forma de realización preferida consiste en preparar en primer lugar de modo usual una solución de metilida de dimetil-

- 4 - 381789



sulfoxonio. Para esto, se mezcla por ejemplo yoduro de trimetilsulfoxonio en sulfóxido de dimetilo en presencia de una base anhidra, tal como por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio, o metilato de sodio o de potasio, o también ter-butolato de potasio o hidruro de sodio, y se hace reaccionar bajo agitación a la temperatura ambiente durante aproximadamente 45 minutos. A la solución de metilida de dimetilsulfoxonio así preparada se añade entonces el esteroide de partida IIa. La proporción molar de los participantes en la reacción se escoge de tal modo que en la mezcla de reacción la metilida de dimetilsulfoxonio esté presente convenientemente en un pequeño exceso. Ventajosamente, el procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo a la temperatura ambiente, lo cual no excluye, sin embargo, que la realización de este procedimiento sea posible en principio también a una temperatura de reacción más alta o más baja. Para evitar reacciones secundarias indeseables, es conveniente llevar a cabo la reacción excluyendo el oxígeno del aire y en presencia de un atmósfera de gas protector. Preferiblemente apropiados como gas protector son por ejemplo nitrógeno argón o helio. De acuerdo con la forma de realización preferida el dimetilsulfóxido utilizado para la preparación de la solución de metilida de trimetilsulfoxonio sirve también al mismo tiempo en calidad de disolvente para la realización del procedimiento de acuerdo con el invento. Sin embargo, la reacción no está limitada sólo al dimetilsulfóxido en calidad de disolvente. Se pueden utilizar también todos los disolventes usuales, pudiéndose citar además



a modo de ejemplo, especialmente, benceno, dimetilformamida, hexametapol y tetrahidrofurano.

5 Los nuevos productos del procedimiento contienen dos grupos extraordinariamente susceptibles de reaccionar, a saber los grupos aldehido en el anillo 3 y en posición 20, que se pueden convertir con facilidad en un anillo lactona. Dichos anillos lactona en posición 17 con un elemento estructural importante, pero sólo difícilmente accesible, de los cardioesteroides. Los productos del procedimiento son, por
10 consiguiente, valiosos productos intermedios para la síntesis de esteroides cardioactivos.

EJEMPLO I:

41,75 g de yoduro de trimetilsulfoxonio son agitados en 800 ml de dimetilsulfóxido con 7,6 g de hidróxido de sodio en forma de polvo, durante 45 minutos a la temperatura ambiente, A la solución de metilida de dimetilsulfoxonio así
15 preparada se añaden entonces 31 g de 21-mesiloxi-4-pregnen-3,20-diona y se sigue agitando durante 30 minutos más a la temperatura ambiente y con introducción de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción es introducida con agitación en agua
20 helada que contiene una pequeña cantidad de ácido acético, se separa por filtración el precipitado separado, se lava con agua, se recoge en cloruro de metileno y se seca. Después de la concentración por evaporación, el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice y se obtienen, recristalizando en acetato de etilo, 7,3 g de 3-oxo-20,20-etilén-4-pregnen-21-al,
25



p. de f. 172,5-181°C.; U.V: $\epsilon_{241} = 16.500$.

En la realización de la misma disposición de ensayo, pero sin exclusión de oxígeno del aire, se obtiene el producto del procedimiento con un rendimiento de 5,2 g.

5 EJEMPLO 2:

4,9 g de 21-tosiloxi-4-pregnén-3.20-diona son hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en el Ejemplo 1, con 5,5 g de yoduro de trimetilsulfoxonio, 1,0 g de hidróxido de sodio en forma de polvo en 70 ml de dimetilsulfóxido. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen, recristalizando en acetato de etilo, 250 mg de 3-oxo-20.20-etilén-4-pregnén-21-al de p. de f. 166-175°C.
U.V. $\epsilon_{241} = 16.200$.

10

EJEMPLO 3:

15 4,1 g de 21-mesiloxi-5 β -pregnan-3,20-diona son hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en el ejemplo 1, con 5,5 g de yoduro de trimetilsulfoxonio, 1,0 g de hidróxido de sodio en forma de polvo en 70 ml de dimetilsulfóxido. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen, recristalizando en isopropiléter, 460 mg de 3-oxo-20.20-etilén-5 β -pregnan-21-al de p. de f. 142-145°C.

20

EJEMPLO 4:

4,22 g de 21-mesiloxi-16 α -metil-4-pregnen-3.20-diona



son hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en el
Ejemplo 1, con 5,5 g de yoduro de trimetilsulfoxonio, 1,0 g
de hidróxido de sodio en forma de polvo en 70 ml de dimetilsul-
fóxido. Después de cromatografía sobre gel de sílice y después
5 de recrystalizar en isopropiléter, se obtienen 700 mg de
3-oxo-16 α -metil-20.20-etilén-4-pregnen-21-al de p. de f.
127,5-130,5 $^{\circ}$ C. U.V.: $\xi_{241} = 16.700$.

EJEMPLO 5:

3,5 g de 6 α -fluor-11 β -hidroxi-21-mesiloxi-16 α -me-
10 til-1.4-pregnadién-3.20-diona son hechos reaccionar y tratados,
tal como describe en el Ejemplo 1, con 4,37 g de yoduro de
trimetilsulfoxonio, 795 mg de hidróxido de sodio en 80 ml de
dimetilsulfóxido. Después de cromatografía sobre gel de sílice
y después de recrystalizar en isopropiléter/cloruro de metile-
15 no, se obtienen 485 mg de 6 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-16 α -metil-
20.20-etilén-1.4-pregnadién-21-al de p. de f. 210-214 $^{\circ}$ C.
U.V.: $\xi_{242} = 15.500$.

EJEMPLO 6:

4,25 g de 17-hidroxi-21-mesiloxi-4-pregnén-3,20-
20 diona son hechos reaccionar y tratados - tal como se describe
en el Ejemplo 1 - con 5,5 g de yoduro de trimetilsulfoxonio,
1,0 g de hidróxido de sodio en forma de polvo en 90 ml de dime-
tilsulfóxido. Después de cromatografía sobre gel de sílice y
de recrystalizar en isopropiléter/cloruro de metileno se ob-
25 tienen 105 mg de 17-hidroxi-3-oxo-20.20-etilén-4-pregnén-21-al

- 8 - 381789



de punto de fusión 203,5-205,5°C (con descomposición).

U.V.: $\xi_{241} = 16.100$.

EJEMPLO 7:

5 11 g de 11 β ,17-dihidroxi-21-mesiloxi-4-pregnén-3,20-
diona son hechos reaccionar y tratados - tal como se describe
en el ejemplo 1 - con 13,75 g de yoduro de trimetilsulfoxonio,
2,5 g de hidróxido de sodio en 200 ml de dimetilsulfóxido, en
el espacio de 5 minutos. Después de cromatografiar sobre gel
de sílice y de recristalizar en isopropiléter/cloruro de meti-
10 leno se obtienen 170 mg de 11 β ,17-dihidroxi-3-oxo-20.20-
etilén-4-pregnén-21-al; p. de f. 187-190°C (con descomposi-
ción); U.V.: $\xi_{242} = 16.000$

EJEMPLO 8:

15 4,7 g de 3,17-dihidroxi-21-mesiloxi-19-nor-1,3,5(10)-
pregnatrién-20-ona son hechos reaccionar y tratados - tal como
se describe en el Ejemplo 1 - con 6,3 g de yoduro de trimetil-
sulfoxonio, 1,145 g de hidróxido de sodio en 80 ml de dimetil-
sulfóxido en el espacio de 5 minutos. Después de cromatografía
sobre gel de sílice y de recristalizar en acetato de etilo, se
20 obtienen 290 mg de 3,17-dihidroxi-20.20-~~etilén~~-19-nor-1,3,5(10)-
pregnatrién-21-al; p. de f. 227,5-232°C.

EJEMPLO 9:

9,7 g de 17-hidroxi-21-mesiloxi-19-nor-4-pregnén-3,20-
diona son hechos reaccionar y tratados - tal como se describe en



el ejemplo 1 - con 13 g de yoduro de trimetilsulfoxonio, 2,36 g de hidróxido de sodio en 15⁰ ml de dimetilsulfóxido en el espacio de 5 minutos. Después de cromatografía sobre gel de sílice y de recristalizar en acetato de etilo, se obtienen 350 mg de
5 17-hidroxi-3-oxo-20.20-etilén-19-nor-4-pregnén-21-al; p. de f. 176-177,5°C. U.V.: $\epsilon_{240} = .16.800$.

EJEMPLO 10:

3,31 g de yoduro de trimetilsulfoxonio son mezclados en 60 ml de dimetilsulfóxido con 602 mg de hidróxido de sodio en forma de polvo y son agitados durante 45 minutos a
10 la temperatura ambiente. Se añaden a continuación 2,1 g de 21-cloro-4-pregnén-3,20-diona, y se sigue agitando a la temperatura ambiente durante 30 minutos con introducción de nitrógeno. A continuación, se introduce con agitación en agua
15 helada que contiene una pequeña cantidad de ácido acético, se filtra con succión el precipitado separado, se lava con agua, se disuelve en cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de la concentración por evaporación es cromatografiado sobre gel de sílice y, después
20 de recristalizar en acetato de etilo, se obtienen 460 mg de 3-oxo-20.20-etilén-4-pregnén-21-al de punto de fusión 171,5-179°C. U.V.: $\epsilon_{241} = 16.800$.

EJEMPLO 11:

3,95 g de 21-bromo-4-pregnén-3,20-diona son hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en el Ejemplo 1,
25

381789

-10 -



5 con 5,5 g de yoduro de trimetilsulfoxonio y 1 g de hidróxido de sodio en 80 ml de dimetilsulfóxido. Después de cromatografiar sobre gel de sílice y de recristalizar en isopropiléter se obtienen 270 mg de 3-oxo-20.20-etilén-4-pregnén-21-al de punto de fusión 170-178°C. U.V.: $\epsilon_{241} = 16.500$.

EJEMPLO 12:

10 1,75 g de 21-cloro-5 β -pregnán-3,20-diona son hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en el Ejemplo 1, con 2,25 g de yoduro de trimetilsulfoxonio y 500 mg de hidróxi- do de sodio en 30 ml de dimetilsulfóxido. Después de cromato- grafiar sobre gel de sílice, y de recristalizar en isopropilé- ter, se obtienen 150 mg de 3-oxo-20.20-etilén-5 β -pregnán-21-al de punto de fusión 141-143°C.

EJEMPLO 13:

15 2 g de 21-bromo-5 β -pregnán-3,20-diona son hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en el Ejemplo 1, con 2,25 g de yoduro de trimetilsulfoxonio y 500 mg de hidró- xido de sodio en 30 ml de dimetilsulfóxido. Después de cromato- grafiar sobre gel de sílice y de recristalizar en isopropilé- 20 tér, se obtienen 80 mg de 3-oxo-20.20-etilén-5 β -pregnán-21-al de punto de fusión 141,5-143°C.

EJEMPLO 14:

5,0 g de 21-cloro-16 α -metil-4-pregnén-3,20-diona son hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en el Ejemplo 1,



5 con 8,6 g de yoduro de trimetilsulfoxonio y 1,76 g de hidróxido de sodio en 90 ml de dimetilsulfóxido. Después de cromatografiar sobre gel de sílice y de recristalizar en isopropiléter, se obtienen 690 mg de 3-oxo-16 α -metil-20.20-etilén-4-pregnén-21-al de punto de fusión 126-129°C. U.V.: $\epsilon_{241} = 16.500$.

EJEMPLO 15:

10 4,07 g de 21-bromo-16 α -metil-4-pregnén-3.20-diona son hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en el Ejemplo 1, con 5,5 g de yoduro de trimetilsulfoxonio y 1,0 g de hidróxido de sodio en 70 ml de dimetilsulfóxido. Después de cromatografiar sobre gel, de sílice y de recristalizar en isopropiléter se obtienen 270 mg de 3-oxo-16 α -metil-20.20-etilén-4-pregnén-21-al de punto de fusión 125-126,5°C. U.V.: $\epsilon_{241} = 16.400$.

15 EJEMPLO 16:

20 3,95 g de 6 α -fluor-21-cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadién-3,20-diona son hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en el Ejemplo 1, con 5,5 g de yoduro de trimetilsulfoxonio y 1,0 g de hidróxido de sodio en 100 ml de dimetilsulfóxido. Después de cromatografiar sobre gel de sílice y de recristalizar en acetato de etilo, se obtienen 460 mg de 6 α -fluor-11 β -hidroxi-3-oxo-16 α -metil-20.20-etilén-1,4-pregnadién-21-al de punto de fusión 210-213,5°C. U.V.: $\epsilon_{242} = 15.600$

- 12 - 38178915



EJEMPLO 17:

3,0 g de 21-cloro-17-hidroxi-4-pregnén-3,20-diona son hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en el Ejemplo 1, con 5,14 g de yoduro de trimetilsulfoxonio y 822 mg de hidróxido de sodio en 70 ml de dimetilsulfóxido. Después de cromatografiar sobre gel de sílice y de recristalizar en isopropiléter/cloruro de metileno se obtienen 85 mg de 17-hidroxi-3-oxo-20.20-etilén-4-pregnén-21-al de punto de fusión 201-203°C (con descomposición). U.V.: $\epsilon_{241} = 16.100$.

10 EJEMPLO 18:

6,5 g de 21-cloro-3 β -pregnán-20-ona son hechos reaccionar y tratados, - tal como se describe en el Ejemplo 10 -, con 9,1 g de yoduro de trimetilsulfoxonio y 1,66 g de hidróxido de sodio en 180 ml de dimetilsulfóxido. Después de cromatografiar sobre gel de sílice y de recristalizar en pentano, se obtienen 780 mg de 3 β -acetoxi-20.20-etilén-5 β -pregnán-21-al; punto de fusión 99-100°C.

15

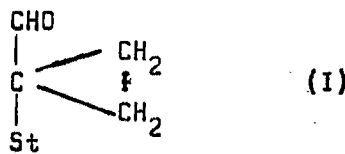


----- N O T A -----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la preparacion de nuevos 20.20-etilén-21-oxo-esteroides, de la fórmula general

5



10

en que St representa un radical esteroide sustituido de cualquier modo deseado en los anillos A, B, C y D, caracterizado porque se trata con metilida de dimetilsulfoxonio un esteroide de partida de la fórmula general

15

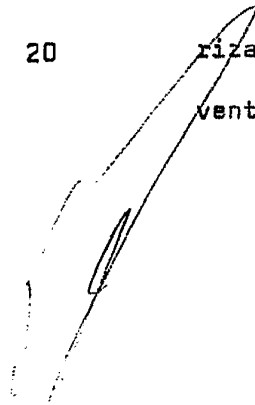


en que Z significa un átomo de cloro o de bromo, el radical metiloxi o toxilosí y St significa lo mismo que se indica arriba, en presencia de un disolvente orgánico.

20

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza dimetilsulfóxido en calidad de disolvente.

3.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS



- 14 - 381789 15



20,20-ETILEN-21-OXO-ESTEROIDES.

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

Madrid, 15 JUL. 1970

CARLOS FERNÁNDEZ CÁMELAS
P.P.