



SECCION TECNICA
 CLASIFICACION I. P. C.
 CLASE _____
 SUBCLASE _____

400801

400801

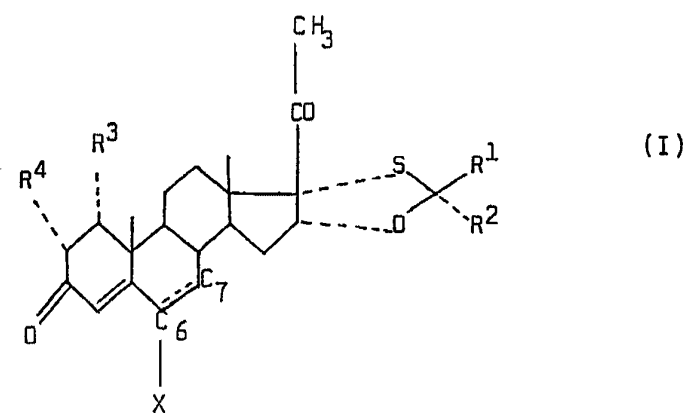
MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
 lidad alemana, domiciliada en l Berlin
 65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergka-
 men, Waldstrasse 14, (ALEMANIA): por:
 "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUE-
 VOS PREGNAN $\overline{17,16\alpha-d}$ $\overline{7-1',3'}$ -OXATIOLA-
 NOS".

Int. Cl.: C.07 J // B.61 K

-----00000000-----

El invento concierne a un procedimiento para la pre-
 paración de nuevos pregnan $\overline{17,16\alpha-d}$ $\overline{7-1',3'}$ -oxatiolanos de la
 fórmula general (I)

5



en que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y significan hidrógeno



400801

o un grupo alcoholo, que eventualmente puede estar también sustituido, o un radical cicloalcoholo, que eventualmente puede estar también sustituido y/o puede contener heteroátomos, o un radical arilo o heteroarilo, que eventualmente puede estar sustituido, así como R^1 y R^2 significan conjuntamente un puente $(CH_2)_n$, que puede estar también interrumpido por heteroátomos, y en que n tiene los valores de 2 a 6; R^3 y R^4 significan cada uno por sí sólo hidrógeno o ambos conjuntamente un grupo metileno u otro enlace carbono-carbono entre los átomos de carbono C-1 y C-2, X significa hidrógeno o halógeno o un grupo alcoholo y $C_6 \dots C_7$ significan un enlace simple o doble entre los átomos de carbono C-6 y C-7.

En calidad de grupo alcoholo entran en consideración grupos alcoholo saturados de cadena recta o ramificada, preferiblemente grupos alcoholo inferior con 1 a 5 átomos de carbono, así como sus análogos insaturados. A modo de ejemplo se citarán los siguientes grupos: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo. Como radical alcoholo se prefiere especialmente el grupo metilo.

Como sustituyente para el grupo alcoholo entran en consideración átomos de halógeno, grupos hidroxilo, amino, nitro y alcoxi, grupos cicloalcoholo, que eventualmente pueden contener también heteroátomos, o radicales arilo o heteroarilo.

En calidad de grupos cicloalcoholo entran en consideración grupos cicloalcoholo saturados o insaturados, preferiblemente los que tienen 3 a 8 átomos de carbono. A modo de ejemplo se citarán los siguientes grupos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo,



400801

5 y se prefieren especialmente los radicales ciclopentilo o ciclohexilo. En calidad de sustituyentes para los grupos cicloalcohilo entran en consideración, entre otros, átomos de halógeno. Como heteroátomos, que pueden estar contenidos en el radical cicloalcohilo o en el puente $(CH_2)_n$, se deben entender preferiblemente átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

Como átomos de halógeno se deben entender preferiblemente átomos de flúor, cloro o bromo.

10 En calidad de grupos arilo entran en consideración radicales arilo monocíclicos, que pueden ser también sustituidos en posiciones orto, meta o para, preferiblemente el radical fenilo. En calidad de sustituyente son apropiados: grupos hidroxilo, amino, nitro, alcohilo y alcohiloxi, así como átomos de halógeno. En calidad de radical heteroarilo entran en consideración radicales heteroarilo monocíclicos, que también pueden estar sustituidos. En calidad de sustituyente son apropiados grupos hidroxilo, amino, nitro, alcohilo y alcoxi, así como átomos de halógeno. Se prefieren radicales heteroarilo, que contienen 5 ó 6 átomos. A modo de ejemplo se citarán los radicales furilo, furfurilo, pirrolilo, pironilo, piridilo, y preferiblemente los grupos tienilo o tenilo.

20 En la serie del pregnano no se ha conocido hasta ahora ningún compuesto que tenga una función de azufre en el átomo de carbono 17. Se ha encontrado ahora que los nuevos compuestos de acuerdo con el invento muestran valiosas propiedades terapéuticas. Especialmente, se caracterizan tanto después

400801



12

de aplicación oral como también después de aplicación subcu-
tánea por su efecto gestágeno, no desarrollando ellos en el
margen de dosis utilizado ningún efecto inhibitorio del sig-
tema central. En este caso las nuevas sustancias activas tie-
5 nen, en comparación con los compuestos análogos con una fun-
ción de oxígeno en el átomo de carbono 17, un superior efec-
to de liberación retardada. Tal como se muestra en el ejemplo
de la (2'-R)-2'-metil-2'-fenil-4-pregnen/[17,16 α -d]-1',3'-oxa-
tiolan-3,20-diona (2) en comparación con el correspondiente
10 compuesto de dioxolano, la conocida acetofenida de 16 α ,17 α -
dihidroxi-progesterona (1), los compuestos de acuerdo con el
inventó, al tiempo que poseen una mayor duración del efecto,
tienen una actividad gestágena superior, lo cual se despren-
de de la siguiente tabla:

15	Días después de inyección	1 (Mc Phail)	2 (Mc Phail)
	3	1,3	1,2
	7	2,9	3,5
	10	2,5	2,9

20 Los valores o índices de Mc Phail fueron obtenidos
en el ensayo de Clauberg prolongado en conejos infantiles des-
pués de aplicación subcutánea de 3 mg de esteroide por animal.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de
acuerdo con el invento sirven para la preparación de medica-
25 mentos y pueden ser administrados, eventualmente en combina-

400801



5 ción con otras hormonas esteroides, satisfactoriamente para el tratamiento, entre otras cosas, de las siguientes perturbaciones ginecológicas: oligomenorreas e hipermenorreas, ciclos ang

- vulatorios, transtornos premenstruales, dismenorrea, endometriosis, hemorragias disfuncionales, etc.

También se pueden emplear los nuevos compuestos cuando se debe evitar una concepción, entrando en utilización eventualmente en combinación con estrógenos.

10 La dosificación se efectúa dependiendo de la gravedad del caso de enfermedad o de tratamiento. En general se administran diariamente entre 5 y 100 mg por día. Intensas oscilaciones de la menstruación se pueden regular por ejemplo por tratamiento ajustado al ciclo con dosis diarias de 10 mg. En el caso de utilización del compuesto de acuerdo con el invento en calidad de anticonceptivo, eventualmente junto con un 15 estrógeno apropiado, la dosificación asciende a 0,1 hasta 5 mg por día.

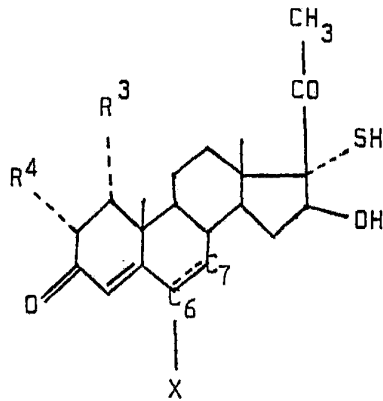
20 La preparación de las especialidades medicamentosas se efectúa de manera usual, transformando las sustancias activas con las sustancias excipientes, agentes diluyentes, agentes correctores del sabor habituales en la farmacia galénica, en la forma de administración deseada, tal como tabletas, grageas, cápsulas, soluciones, gránulos de implantación, etc. La concentración de sustancia activa en los medicamentos así formulados depende de la forma de administración. Así, una tableta 25 contiene preferiblemente 0,1 a 10 mg, y las soluciones para administración parenteral contienen 1 a 20 mg/ml de solución.



400801

La preparación de los pregnan $\Delta^{17,16\alpha-d}$ - Δ^1 -1',3'-oxa
tiolanos de la fórmula general I se efectúa por condensación
de 16β -hidroxi- 17α -mercapto-pregnanos con compuestos carboní-
licos, con epimerización del sustituyente en el átomo de carbo
no 16. Este etapa de reacción no podía ser prevista por un téc
nico en la materia y por lo tanto ha de ser considerada como
sorprendente. Para el progreso inventivo del procedimiento ca
rece de importancia en este caso con qué significados se pre
senten R^3 , R^4 y $C_6\dots C_7$. Por lo tanto es enteramente posible
emplear para la reacción tanto productos de partida que contie
nen R^3 , R^4 y $C_6\dots C_7$ con los significados a fin de cuentas de
seados, como también introducir los sustituyentes R^3 y R^4 y/o
el doble enlace $C_6\dots C_7$ posteriormente en el esqueleto del este
roide.

El invento concierne por consiguiente a un procedi-
miento para la preparación del pregnan $\Delta^{17,16\alpha-d}$ - Δ^1 -1',3'-oxatio
lanos de la fórmula general I, caracterizado porque se conden
san en presencia de un catalizador ácido 16β -hidroxi- 17α -mercap
to-pregnanos de la fórmula general II



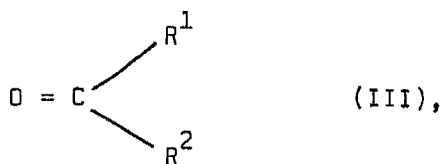
(II),

en que R^3 y R^4 significan cada uno por sí sólo un átomo de hi-

400801



drógeno o ambos en conjunto un grupo metileno u otro enlace
 carbono-carbono entre los átomos de carbono C-1 y C-2, X sig-
 nifica un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo
 alcoholo y C₆...C₇ significan un enlace simple o doble en-
 5 tre los átomos de carbono C-6 y C-7, con compuestos carboní-
 licos de la fórmula general III



en que R¹ y R² son iguales o diferentes y significan hidróge-
 10 no o un grupo alcoholo, que eventualmente puede estar también
 sustituido, o un radical cicloalcoholo, que eventualmente pue-
 da estar también sustituido y/o contener heteroátomos, o un
 radical arilo o heteroarilo, que eventualmente puede estar sus-
 tituido, así como R¹ y R² significan conjuntamente un puente
 15 (CH₂)_n, que puede estar también interrumpido por heteroátomos,
 y en el que n tiene los valores de 2 a 6; y, dependiendo del
 significado a fin de cuentas deseado para R³, R⁴ y C₆...C₇,
 se introduce eventualmente un doble enlace en la posición 1
 y/o en la posición 6 y se somete a metilénación en posición
 20 1α, 2α.

En calidad de catalizadores para las deseadas conden-
 saciones sirven ácidos fuertes, especialmente ácidos de Lewis.
 A modo de ejemplo se citarán: ácido clorhídrico concentrado,
 ácido sulfúrico, ácido para-toluensulfónico, ácido perclórico,
 25 eterato de trifluoruro de boro, tricloruro de boro y similares.

400801



En general ya son suficientes pequeñas cantidades de estos ácidos con efecto catalítico para poder llevar a cabo del modo deseado la reacción. Sin embargo tampoco mayores cantidades de catalizador producen ninguna perturbación en la reacción.

5 En la condensación de la 16,17-mercaptohidrina de la fórmula general II con el compuesto carbonílico que se ha de utilizar de acuerdo con el procedimiento, éste sirve en general tanto en calidad de reactivo como también en calidad de disolvente, lo cual sin embargo no debe excluir que la reacción se pueda llevar a cabo también en presencia de un disolvente, diluyente o agente favorecedor de disolución inerte adicional, tal como por ejemplo dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetileter o diglicoldimetileter o de un hidrocarburo clorado, en ciertas circunstancias también en suspensiones. En calidad de compuestos carbonílicos susceptibles de utilizarse de acuerdo con el procedimiento entran en consideración especialmente: formaldehído, acetaldehído, acetona, metiletilcetona, metilbutilcetona, etilbutilcetona, metilbencilcetona, ciclopropanona, ciclobutanona, ciclohexanona, cicloheptanona, benzaldehído, halógeno-benzaldehídos, por ejemplo para-clorobenzaldehído, alcoxibenzaldehído, por ejemplo orto-anisalaldehído, hidroxibenzaldehído, por ejemplo salicilaldehído, alcoholbenzaldehydos inferiores, por ejemplo meta-tolualdehído y para-etilbenzaldehído, nitrobenzaldehydos y aminobenzaldehídos fenilacetaldehído, α -fenilpropionaldehído, β -fenilpropionaldehído, γ -fenilbutiraldehído, picolinaldehydos, furfurool, tiofenaldehído, propiofenona, butirofenona, valerofenona, acetofenona, para-fluoroacetofenona, para-

10

15

20

25

400801



cloroacetofenona, para-hidroxiacetofenona, alcoxfenilalcohol-
cetonas con grupos alcoxi y alcoholo inferiores, por ejemplo
para-anisilmetilcetona, 1-fenil-3-butanona, 1-fenil-4-pentano-
na, 2-benzoilfurano, 2-acetiltiofeno y piridinaldehidos.

5 La condensación propiamente dicha se desarrolla en-
tonces en general ya bajo condiciones de reacción muy suaves,
por ejemplo a -10 hasta 35°C. En general son suficientes la tem-
peratura ambiente o una temperatura de reacción ligeramente ele-
vada y un tiempo de reacción de aproximadamente 1 a 8 horas.

10 Sin embargo, esto no excluye que también se pueden utilizar tem-
peraturas de reacción y/o tiempos de reacción prolongados.

 Si son diferentes los sustituyentes R^1 y R^2 en los
compuestos carbonílicos empleados para la condensación, resul-
tan mezclas de epímeros, cuyo componente principal es separado
15 por cromatografía y/o recristalización.

 La introducción del o de los dobles enlaces en posi-
ciones 1 y/o 6 así como la metilación se efectúan de acuerdo
con métodos conocidos para el técnico en la materia. A modo de
ejemplo se citarán:

20 para la introducción del doble enlace Δ^1 -: la reac-
ción con cloranilo o 2,3-dicloro-5,6-dician-1,4-benzoquinona o
la deshidrogenación con compuestos de selenio, por ejemplo dióxido
de selenio o ácido selenioso, o la introducción microbioló-
gica de Δ^1 ;

25 para la introducción del doble enlace Δ^6 : la reacción
con cloranilo o 2,3-dicloro-5,6-dician-1,4-benzoquinona o la
bromación por medio de N-bromosuccinimida con subsiguiente se-
paración de bromuro de hidrógeno mediante halogenuro de litio

400801



y carbonato de metal alcalino;

para la simultánea introducción de los dobles enlaces Δ^1 y Δ^6 : la reacción con cloranilo o la bromación por medio de bromo para formar el derivado 2,6-dibromado con subsiguiente desbromación con halogenuro de litio y carbonato de metal alcalino;

para la metilénación: la reacción con metilida de dimetilsulfoxonio o la reacción con diazometano con subsiguiente separación térmica o catalítica de los 1',2'-pirazolinosteroides formados.

Los 16 β -hidroxi-17 α -mercapto compuestos de partida de la fórmula II utilizados de acuerdo con el procedimiento tampoco son conocidos en la bibliografía. La preparación de los mismos se efectúa por métodos de por sí conocidos, efectuándose la introducción del grupo 17 α -mercapto a través de los 16 β ,17-epoxiesteroides de modo análogo al procedimiento indicado en A o en B. La introducción del o de los dobles enlaces en posiciones 1 y/o 6 así como la metilénación se llevan a cabo de acuerdo con métodos en general conocidos para el técnico en la materia, tales como por ejemplo los procedimientos precedentemente citados, pudiendo los esteroides utilizados como sustancias de partida contener cualesquiera otros grupos inertes frente al reactivo. Los compuestos se presentan frecuentemente en forma espumosa u oleosa y son empleados en general en forma de los productos brutos para la preparación del compuesto de la fórmula general I. A modo de ejemplo se describirá la preparación de 16 β -hidroxi-17 α -mercapto-4-pregnen-3,20-diona (A) y de 6-cloro-16 β -hidroxi-17 α -mercapto-4,6-pregnadien-3,20-diona (B):

400801



A. 2 g de 16 β ,17-epoxi-17 α -pregn-4-en-3,20-diona son mezclados en 100 ml de ácido acético glacial con 1,2 g de ácido para-toluensulfónico y son saturados con sulfuro de hidrógeno. La solución es dejada reposar a la temperatura ambiente durante 17 horas y luego es introducida con agitación en agua helada. El precipitado es filtrado con succión, recogido en cloruro de metileno y secado. La cromatografía sobre gel de sílice con 3.6% de acetona-cloruro de metileno proporciona 500 mg de 16 β -hidroxi-17-mercapto-4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 156/158-159°C (en acetona-hexano).

UV: $\epsilon_{241} = 15.500$ (en metanol).

B. 50 g de 17 α -bromo-16 β -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona son agitados bajo nitrógeno en 800 ml de ter-butanol con 80 g de cloranilo durante 20 horas a 100°C. Luego, se separa por filtración del producto no disuelto, se concentra el filtrado y se cromatografía el producto bruto sobre gel de sílice con 19-23% de acetona-pentano. Después de recristalización en acetona-hexano se obtienen 21,3 g de 17 α -bromo-16 β -hidroxi-4,6-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 141/142-144°C.

UV: $\epsilon_{283} = 25.600$ (en metanol).

A 16,1 g de 17 α -bromo-16 β -hidroxi-4,6-pregnadien-3,20-diona en 150 ml de cloruro de etileno se añade una solución de 18,4 g de ácido meta-cloroperbenzoico en 94 ml de ter-butanol y 30 ml de cloruro de etileno. Se deja reposar la solución de reacción durante 3 días a 40°C, luego se concentra la solución,

40080175



se recoge el residuo en cloruro de metileno y se lava sucesivamente con solución de tiosulfato de sodio y con agua. Después de cromatografiar sobre gel de sílice con 24-27% de acetona-pentano y de recristalizar en acetona-hexano se obtienen

5 4,5 g de 17 α -bromo-16 β -hidroxi-6 α ,7 α -epoxi-4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 164-169 $^{\circ}$ C.

UV: $\epsilon_{239} = 14.000$ (en metanol).

36 g de 17 α -bromo-16 β -hidroxi-6 α ,7 α -epoxi-4-pregnen-3,20-diona son dejados reposar durante 3 días en ácido acético

10 glacial saturado con cloruro de hidrógeno. Luego se separa por precipitación la mezcla de reacción en agua helada, se filtra con succión el precipitado, se recoge éste en cloruro de metileno, y se seca sobre sulfato de sodio. Se cromatografía sobre gel de sílice con 10-30% de acetona-hexano. Después de recristalización en acetona-hexano se obtiene 8,2 g de 6-cloro-17 α -bromo-16 β -hidroxi-4,6-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión

15 155-157 $^{\circ}$ C (con descomposición).

UV: $\epsilon_{285} = 22.000$ (en metanol).

8 g de 6-cloro-17 α -bromo-16 β -hidroxi-4,6-pregnadien-3,20-diona se agitan a la temperatura ambiente en 80 ml de acetona y 160 ml de etanol con 8 g de carbonato de potasio. Después de 12 horas se precipita el producto de reacción en agua helada. El precipitado es filtrado con succión, recogido en cloruro de metileno y secado sobre sulfato de sodio. Después de recristalización en acetona-hexano se obtienen 5,2 g de 6-cloro-16 β ,17-epoxi-17 α -pregna-4,6-dien-3,20-diona de punto de fusión

20

25 154-155 $^{\circ}$ C.

400801



1972

UV: $\Sigma_{285} = 20.900$ (en metanol).

6,2 g de 6-cloro-16 β ,17-epoxi-17 α -pregna-4,6-dien-3,20-diona son mezclados con 2 g de ácido para-toluensulfónico en 300 ml de ácido acético glacial. Luego la solución es saturada con sulfuro de hidrógeno y es dejada reposar a la temperatura ambiente durante 12 horas. El producto de reacción se incorpora con agitación en agua helada, se filtra con succión el precipitado, se recoge éste en éter y se seca sobre sulfato de sodio. Por cromatografía sobre gel de sílice con 14-15% de acetona-pentano se obtienen 1,8 g de 6-cloro-16 β -hidroxi-17 α -mercapto-4,6-pregnadien-3,20-diona en forma de espuma.

UV: $\Sigma_{284} = 20.800$ (metanol).

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el presente invento:

EJEMPLO 1

A 1,6 g de 16 β -hidroxi-17 α -mercapto-4-pregnen-3,20-diona en 50 ml de acetona se añade 1 ml de ácido perclórico al 70%. La mezcla de reacción es agitada durante 4 horas a la temperatura ambiente. Luego se agrega la solución a agua helada, se filtra con succión el precipitado, se lava éste con agua, se recoge el producto de reacción en cloruro de metileno y se seca. Por cromatografía sobre gel de sílice con 10-17% de acetona-pentano y recristalización en acetona-hexano se obtienen 330 mg de 2',2'-dimetil-4-pregnen-17,16 α -d-1',3'-oxatiolan-3,20-diona de punto de fusión 194-195°C.

UV: $\Sigma_{240} = 16.800$ (en metanol).

400801



EJEMPLO 2

10 g de 16 β -hidroxi-17 α -mercapto-4-pregnen-3,20- di α
na son agitados bajo nitrógeno a la temperatura ambiente en 100
ml de acetofenona con 2 ml de ácido perclórico al 70%. Una vez
5 terminada la reacción se mezcla la solución con 3 ml de piridi
na, se diluye con éter y se lava a neutralidad con agua. Des-
pués de destilación con vapor de agua se recoge el producto
de reacción en cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de
sodio. Después de cromatografiar sobre gel de sílice con aceta
10 to de etilo-hexano y realizar varias recristalizaciones en ace-
tona-hexano se obtienen 534 mg de (2'-R)-2'-metil-2'-fenil-4-
pregnen/ $\overline{17}$,16 α -d $\overline{7}$ -1',3'-oxatiolan-3,20-diona de punto de fusión
205-206°C.

UV: $\epsilon_{240} = 16.500$ (en metanol).

15 EJEMPLO 3

2,0 g de 16 β -hidroxi-17 α -mercapto-4,6-pregnadien-
3,20-diona son disueltos en 60 ml de acetona y son mezclados
con 1 ml de ácido sulfúrico al 70%. La mezcla de reacción es
agitada a la temperatura ambiente durante 5 horas. Luego se agrega
20 la solución a agua helada, se filtra con succión el precipita-
do, se lava éste con agua, se recoge el producto de reacción
en cloruro de metileno y se seca. Después de cromatografiar so-
bre gel de sílice con 10-11% de acetona-pentano y de recrista-
lizar en acetona-hexano se obtienen 250 mg de 2',2'-dimetil-4,6-
25 pregnadien/ $\overline{17}$,16 α -d $\overline{7}$ -1',3'-oxatiolan-3,20-diona de punto de fu
sión 192-194°C.

UV: $\epsilon_{282} = 27.000$ (en metanol).



400801

EJEMPLO 4

4,5 g de 16 β -hidroxi-17 α -mercapto-1,4,6-pregnatrien-
3,20-diona son disueltos en 140 ml de acetona y son mezclados
con 500 mg de ácido para-toluensulfónico. La mezcla de reac-
5 ción es agitada durante 6 horas a 40°C. Después de ello se agre-
ga la solución a agua helada, se filtra con succión el precipi-
tado, se lava éste varias veces de modo sucesivo con agua, con
solución 2 N de hidróxido de sodio y con agua, y se seca. Des-
pués de cromatografiar sobre gel de sílice con 9-11% de aceto-
10 na-hexano y de recristalizar en acetona-hexano se obtienen 1,8
g de 2',2'-dimetil-1,4,6-pregnatrien/[7,16 α -d 7]-1',3'-oxatio-
lan-3,20-diona de punto de fusión 200-202°C.
UV: $\epsilon_{222} = 12.250$, $\epsilon_{298} = 11900$ (en metanol).

EJEMPLO 5

15 3 g de 16 β -hidroxi-17 α -mercapto-1 α ,2 α -metilen-4,6-
pregnadien-3,20-diona son disueltos en 80 ml de acetona y son
mezclados con 1 ml de ácido perclórico al 70%. La mezcla de
reacción es agitada durante 4 horas a la temperatura ambiente.
Luego se agrega la solución a agua helada y se extrae el pro-
20 ducto de reacción con éter. Por cromatografía sobre gel de sí-
lice con 8-10% de acetona-hexano y recristalización en acetona-
hexano se obtienen 335 mg de 2',2'-dimetil-1 α ,2 α -metilen-4,6-
pregnadien/[7,16 α -d 7]-1',3'-oxatiolan-3,20-diona de punto de
fusión 235,5-237°C.
25 UV: $\epsilon_{282} = 19.150$ (en metanol).

400801



EJEMPLO 6

2 g de 6-cloro-16 β -hidroxi-17 α -mercapto-1,4,6-pregna-
trien-3,20-diona son disueltos en 400 ml de acetona y son mez-
clados con 7 ml de ácido perclórico al 70%. La mezcla de reac-
5 ción es agitada durante 16 horas a la temperatura ambiente. Lue-
go se agrega la solución a agua helada, se extrae con cloruro
de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. Después de crom-
tografiar sobre gel de sílice con 12-14% de acetona-hexano y de
recristalizar, se obtienen 680 mg de 6-cloro-2',2'-dimetil-
10 1,4,6-pregnatrien/17,16 α -d 7-1',3'-oxatiolan-3,20-diona de pun-
to de fusión 190-192°C.

UV: $\epsilon_{221} = 11.900$, $\epsilon_{298} = 11.300$ (en metanol)

EJEMPLO 7

1,5 g de 6-cloro-16 β -hidroxi-17 α -mercapto-1 α ,2 α -meti-
15 lén-4,6-pregnadien-3,20-diona son disueltos en 250 ml de ace-
tona y son mezclados con 5 ml de ácido perclórico al 70%. Des-
pués de reposar durante 8 horas a la temperatura ambiente, la
solución de reacción es neutralizada con bicarbonato de sodio
y luego es concentrada. El producto bruto es recogido con clo-
20 ruro de metileno y secado sobre sulfato de sodio. Después de
cromatografiar sobre gel de sílice con 8-12% de acetona-hexano
y de recristalizar en acetona-hexano se obtienen 320 mg de 6-
cloro-2',2'-dimetil-1 α ,2 α -metilén-4,6-pregnadien/17,16 α -d 7-
1',3'-oxatiolan-3,20-diona de punto de fusión 204-207°C.

25 UV: $\epsilon_{282} = 17.100$ (en metanol)

400801



1972

EJEMPLO 8

3 g de 6-cloro-16 β -hidroxi-17 α -mercapto-4,6-pregnadien-3,20-diona se dejan reposar a la temperatura ambiente durante 2 días con 10 ml de ácido perclórico al 70% en 500 ml de acetona. Después de neutralización con bicarbonato de sodio se concentra la solución de reacción, se recoge el producto bruto en cloruro de metileno, se seca sobre sulfato de sodio y se cromatografía sobre gel de sílice con 10-13,4% de acetona-hexano. Después de recristalización en acetona-diisopropiléter-hexano se obtienen 850 mg de 6-cloro-2',2'-dimetil-4,6-pregnadien/17,16 α -d7-1',3'-oxatiolan-3,20-diona de punto de fusión 182-183°C. UV: $\epsilon_{284} = 20.700$ (en metanol).

EJEMPLO 9

5 g de 2',2'-dimetil-4-pregnen/17,16 α -d7-1',3'-oxatiolan-3,20-diona son calentados a reflujo bajo nitrógeno durante 17 horas en 150 ml de ter-butanol con 8,5 g de cloranilo y 500 ml de ácido para-toluensulfónico. Luego, la solución, después de separar por filtración el cloranilo, es llevada a sequedad en vacío. El residuo es disuelto en éter y lavado varias veces de modo sucesivo con agua, con solución 2 N de hidróxido de sodio y con agua. Después de cromatografiar sobre gel de sílice con 10-11% de acetona-pentano y de recristalizar en acetona-hexano se obtienen 600 mg de 2',2'-dimetil-4,6-pregnadien/17,16 α -d7-1',3'-oxatiolan-3,20-diona de punto de fusión 193-194°C. UV: $\epsilon_{282} = 27.000$ (en metanol).



400801

EJEMPLO 10

12 g de 2',2'-dimetil-4-pregnen/17,16 α -d 7-1',3'-oxa
tiolan-3,20-diona son hechos reaccionar en 420 ml de éter con
una solución de 9,6 g de bromo en 70 ml de ácido acético gla-
5 cial con adición de 0,6 ml de una solución saturada de ácido
bromhídrico en ácido acético glacial para formar la 2,6-dibro-
mo-2',2'-dimetil-4-pregnen/17,16 α -d 7-1',3'-oxatiolan-3,20-dio
na, que es aislada por medio de precipitación en agua helada y
en forma de producto bruto, para la desbromación, es agitada
10 bajo nitrógeno a 120°C durante 3 horas con 8 g de carbonato de
litio y 8 g de bromuro de litio en 200 ml de dimetilformamida.
El producto de reacción se precipita en agua helada. El precipi-
tado es filtrado con succión y secado. Después de cromatografiar
sobre gel de sílice con 9-11% de acetona-hexano y de recristali-
15 zar en acetona-hexano se obtienen 5,3 g de 2',2'-dimetil-1,4,
6-pregnatrien/17,16 α -d 7-1',3'-oxatiolan-3,20-diona de punto de
fusión 201-202°C.

UV: $\epsilon_{222} = 12.200,$ $\epsilon_{255} = 10.200,$ $\epsilon_{298} = 11.900$ (en metanol)

EJEMPLO 11

20 A 1,7 g de yoduro de trimetilsulfoxonio en 40 ml de
dimetilsulfóxido se añaden 320 mg de hidróxido de sodio en for-
ma de polvo. Después de 30 minutos, bajo agitación e introduc-
ción de nitrógeno a la temperatura ambiente, se agregan 2 g de
2',2'-dimetil-1,4,6-pregnatrien/17,16 α -d 7-1',3'-oxatiolan-
25 3,20-diona. La solución de reacción, después de 20 horas, se in-
corpora con agitación en agua helada que contiene ácido acético
y se extrae con éter el producto de reacción. Por cromatogra-

400801



fía sobre gel de sílice con 6-12% de acetona-hexano y recristalización en acetona-hexano se aislan 530 mg de 2',2'-dimetil-1 α ,2 α -metilén-4,6-pregnadien/ $\bar{1}$ 7,16 α -d $\bar{7}$ -1',3'-oxatiolan-3,20-diona de punto de fusión 236-237°C.

5 UV: $\epsilon_{282} = 19.100$ (en metanol)

EJEMPLO 12

1,2 g de 6-cloro-2',2'-dimetil-4,6-pregnadien/ $\bar{1}$ 7,16 α -d $\bar{7}$ -1',3'-oxatiolan-3,20-diona son calentados a reflujo durante 24 horas con 1,5 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en 50 ml de benceno absoluto. Luego se separa por filtración del producto insoluble y se cromatografía el producto bruto sobre gel de sílice con 12-15% de acetona-hexano. Después de recristalización en acetona-hexano se obtienen 430 mg de 6-cloro-2',2'-dimetil-1,4,6-pregnatrien/ $\bar{1}$ 7,16 α -d $\bar{7}$ -1',3'-oxatiolan-3,20-diona de punto de fusión 191-193°C.

10
15 UV: $\epsilon_{221} = 11.900$, $\epsilon_{255} = 10.100$, $\epsilon_{298} = 11.300$ (en metanol)

EJEMPLO 13

250 mg de yoduro de trimetilsulfoxonio en 8 ml de dimetil-sulfóxido son agitados bajo nitrógeno durante 20 minutos con 48 mg de hidróxido de sodio en forma de polvo. Luego se agregan a esto 400 mg de 6-cloro-2',2'-dimetil-1,4,6-pregnatrien/ $\bar{1}$ 7,16 α -d $\bar{7}$ -1',3'-oxatiolan-3,20-diona. Después de 6 horas se precipita el producto de reacción en agua helada que contiene ácido acético, se filtra con succión el precipitado, se recoge en cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. Después de cromatografiar sobre gel de sílice con 8-12% de ace

400801



tona-hexano y de recristalizar en acetona-hexano se obtienen 80 mg de 6-cloro-2',2'-dimetil-1 α ,2 α -metilén-4,6-pregnadien $\sqrt{17,16\alpha}$ -d $\sqrt{7}$ -1',3'-oxatiolan-3,20-diona de punto de fusión 203-206 $^{\circ}$ C.

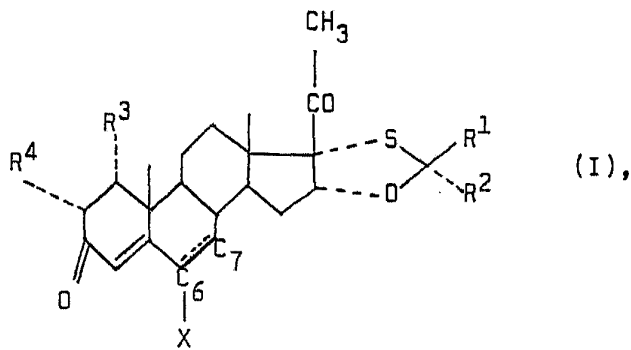
5 UV: $\approx_{282} = 17.100$ (en metanol)

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos pregnan $\sqrt{17,16\alpha}$ -d $\sqrt{7}$ -1',3'-oxatiolanos de la fórmula general (I)

10



15

en que R¹ y R² son iguales o diferentes y significan átomos de hidrógeno o un grupo alcohol, que eventualmente puede estar sustituido también o un radical cicloalcoholo que eventualmente puede estar también sustituido y/o puede contener heteroátomos, o un radical arilo o heteroarilo que eventualmente puede estar sustituido, así como R¹ y R² significan conjuntamente un puente (CH₂)_n, que puede estar también interrumpido por heteroátomos, y en que n tiene los valores de 2 a 6, R³ y R⁴ cada uno por si sólo significa hidrógeno o ambos conjuntamente sig-

20

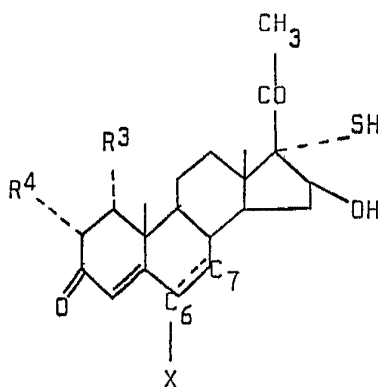
400801



nifican un grupo metileno o otro enlace carbono-carbono entre los átomos de carbono C-1 y C-2, X significa hidrógeno o halógeno o un grupo alcoholo y C₆...C₇ significa un enlace simple o doble entre los átomos de carbono C-6 y C-7, caracterizado porque se condensan, en presencia de un catalizador ácido, 16β-

5 hidroxí-17α-mercapto-pregnanos de la fórmula general II

10

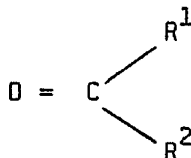


(II),

15

en que R³ y R⁴ significan cada uno por si sólo un átomo de hidrógeno o ambos conjuntamente un grupo metileno u otro enlace carbono-carbono entre los átomos de carbono C-1 y C-2, X significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo alcoholo y C₆...C₇ significa un enlace simple o doble entre los átomos de carbono C-6 y C-7, con un compuesto carbonílico de la fórmula general III

20



en que R¹ y R² son iguales o diferentes y significan hidrógeno o un grupo alcoholo, que eventualmente puede estar también sustituido, o un radical cicloalcoholo, que eventualmente puede es

400801



15 MAR 1972

5 tar también sustituido y/o puede contener heteroátomos, o un radical arilo o heteroarilo, que eventualmente puede estar sustituido, así como R^1 y R^2 significan conjuntamente un puente $(CH_2)_n$, que puede estar también interrumpido por heteroátomos, y en que n tiene los valores de 2 a 6, y dependiendo de los significados deseados para R_3, R_4 y $C_6 \dots C_7$ se introduce eventualmente un doble enlace en las posiciones 1 y/o 6, y se somete a metilación en posición $1\alpha, 2\alpha$.

10 2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS PREGNAN/[17,16 α -d]-1',3'-OXATIOLANOS".

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

Madrid, 15 MAR 1972

CARLOS FERRANDEZ CARDEJAN
P.P.