

417760



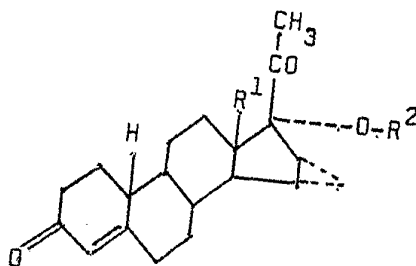
Int. Cl.: C07C

417760

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionali-
dad alemana, domiciliada en l Berlin 65,
Müllerstrasse 170-172 y en 4619 Bergkamen
Waldstrasse 14 (Alemania); por: "PROCEDI-
MIENTO PARA LA PREPARACION DE 15 α ,16 α -ME-
TILEN-4-PREGENENOS".

.....ooo000ooo.....

El invento concierne a un procedimiento para la
preparación de 15 α ,16 α -metilén-4-pregnenos de la fórmula
general I





en donde R^1 significa un radical alcoholo inferior y R^2 significa un radical acilo.

5 En calidad de radicales alcoholo inferior entran en consideración los que tienen 1 a 5 átomos de carbono. A modo de ejemplo pueden citarse los radicales metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo. Radicales R^1 preferidos son el radical metilo y el radical etilo.

10 En calidad de radicales acilo R^2 entran en consideración radicales de ácido fisiológicamente compatibles que se derivan de ácidos que se utilizan usualmente para la esterificación de alcoholes esteroides. Entre ellos se cuentan, entre otros, los ácidos carboxílicos orgánicos con 1 a 18 átomos de carbono, que pertenecen a las series alifática, alicíclica, aromática o heterocíclica y que pueden ser saturados o insaturados, monovalentes o polivalentes y/o pueden estar sustituidos, pudiendo citarse como ejemplos de los sustituyentes grupos alcoholo, hidroxilo, oxo o amino o átomos de halógeno. Entre los
15 antedichos se cuentan también los ácidos inorgánicos habituales.

20 Los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento poseen propiedades hormonales valiosas. Así, por ejemplo, la 17-acetoxi-15 α ,16 α -metilén-19-nor-(4)-pregnen-3,20-diona (I) y la 17-acetoxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona (II) se muestran por ejemplo
25 claramente superiores a los agentes gestágenos conocidos en cuanto a la actividad de progesterona. En el ensayo de inhibición de la fecundación en el caso de administración por vía subcutánea manifiestan un efecto superior en comparación con



el de compuestos conocidos, tal como se desprende de la siguiente comparación con 17β-acetoxi-17α-etinil-4-estren-3-ona (III) y 17β-hidroxi-18-metil-17α-etinil-4-estren-3-ona.

T A B L A 1

5 Ensayo de inhibición de la fecundación.

		Efecto relativo (progesterona = 1)
	I 17-acetoxi-15α,16α-metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona	30
10	II 17-acetoxi-18-metil-15α,16α-metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona	30
	III 17β-acetoxi-17α-etinil-4-estren-3-ona	0,3
	IV 17β-hidroxi-18-metil-17α-etinil-4-estren-3-ona	10

15 Los ésteres superiores se caracterizan además de ello por un efecto prolongado, tal como se desprende de los resultados del ensayo de Clauberg prolongado usual. Así, por ejemplo, la 17-hexanoiloxi-15α,16α-metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona (V) y la 17-hexanoiloxi-18-metil-15α,16α-metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona (VII) se manifiestan claramente superiores a los correspondientes compuestos desmetilénicos, 17-hexanoiloxi-19-nor-4-pregnen-3,20-diona (VI) y 17-hexanoiloxi-18-metil-19-nor-4-pregnen-3,20-diona (VIII).



T A B L A 2

Nº de orden	Sustancia	Dosis [mg]	Indice de McPhail
5	V 17-hexanoiloxi-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona	3	3,8 (7º día) 2,0 (13º día)
	VI 17-hexanoiloxi-19-nor-4-pregnen-3,20-diona	3	3,3 (7º día) 1,3 (13º día)
10	VII 17-hexanoiloxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona	1	3,5 (8º día)
	VIII 17-hexanoiloxi-18-metil-4-pregnen-3,20-diona	1	3,2 (8º día)

El superior efecto gestágeno e inhibidor de la fecundación de los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento sugiere su utilización en medicamentos o como medicamentos, o en anticonceptivos o en calidad de anticonceptivos.

Si los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento deben encontrar utilización, por ejemplo, en preparados anticonceptivos, son empleados bien sea en combinación con un componente hormonal con efecto estrógeno, por ejemplo etinilestradiol o como único componente activo en una dosificación de 0,01 a 2 mg. Para el uso, los nuevos compuestos son transformados en las formas de administración usuales de acuerdo con métodos de por sí conocidos, con los aditivos, sustancias excipientes y agentes correctores del sabor usuales en la farmacia galénica. Para la administración por vía oral entran en consideración de modo es-

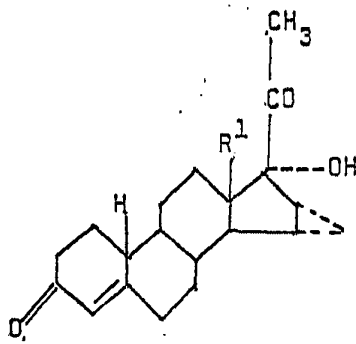
417760



73

pecial tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, suspensiones o
soluciones y para la administración por vía parenteral se conside
ran especialmente soluciones oleosas tales como por ejemplo solu
ciones en aceite de sésamo o aceite de ricino, que eventualmen
te pueden contener además un agente diluyente, tal como por
ejemplo benzoato de bencilo o alcohol bencílico. La concentra
ción de la sustancia activa en los agentes anticonceptivos así
formulados depende de la forma de administración. Así, una ta
bleta contiene preferiblemente 0,01-5 mg, y soluciones para la
administración por vía parenteral contienen 0,1-10 mg/ml de so
lución.

El procedimiento para la preparación de 15 α ,16 α -me
tilen-4-pregnenos de la fórmula general I, que está caracteriza
do porque se somete a esterificación de manera de por sí cono
cida un 17-hidroxi-15 α ,16 α -metilén-4-pregneno de la fórmula
general II



en donde R¹ tiene los significados arriba indicados.

La esterificación del grupo hidroxilo en posición 17
se efectúa de acuerdo con métodos que son habituales para el
técnico en la materia. A modo de ejemplo se citará la esterifi
cación con un ácido o con un derivado de ácido capaz de reac



cionar, tal como un anhídrido o halogenuro de ácido, o mezclas de éstos, en presencia de un catalizador de esterificación fuertemente ácido, tal como ácido para-toluensulfónico, ácido perclórico, ácido trifluoroacético o en presencia de un catalizador de esterificación básico, tal como piridina, colidina, quinoleína y compuestos similares, a temperaturas que se encuentran preferiblemente por encima de la temperatura ambiente.

Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden ser preparados tal como se muestra en los Ejemplos A y B, del siguiente modo:

A: 17-hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona.

46,2 g de 18-metil-19-nor-4,16-pregnadien-3,20-diona natural son calentados a reflujo en 2,5 litros de benceno con 37,1 g de 2,2-dimetil-1,3-propandiol y 2,7 g de ácido para-toluensulfónico durante 6 horas con el separador de agua. Después del enfriamiento la solución de reacción es lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, es secada sobre sulfato de sodio y concentrada por evaporación en vacío hasta sequedad. El residuo obtenido de este modo es cromatografiado sobre gel de sílice y, después de recristalizar en diisopropiléter, se obtienen 28,6 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-19-nor-5,16- ó 5(10), 16-pregnadien-20-ona natural de punto de fusión 145 - 155°C.

U.V.: $\epsilon_{243} = 8530$.



38,2 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-
18-metil-19-nor-5,16- ó 5(10),16-pregnadien-20-ona natu-
ral, disueltos en 229 ml de tetrahidrofurano, son añadi-
dos gota a gota a una solución enfriada a -20°C de 29,2 g
5 de ter.butilato de potasio en 343 ml de dimetilformamida,
57 ml de ter.butanol absoluto y 22,9 ml de fosfito de tri-
metilo, haciendo pasar oxígeno a su través durante 30 mi-
nutos. A continuación se agita ulteriormente durante una
hora más a -20°C haciendo pasar oxígeno a su través. La
10 solución de reacción es luego incorporada por agitación
en agua helada débilmente acidificada con ácido acético,
el precipitado separado es filtrado, bien lavado con agua,
disuelto en cloruro de metileno y secado sobre sulfato de
sodio. El residuo obtenido después de la concentración por
15 evaporación es cromatografiado sobre gel de sílice y, des-
pués de recristalizar en diisopropiléter/cloruro de meti-
leno, se obtienen 15,5 g de 17-hidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-
1',3'-propilendioxi)-18-metil-19-nor-5,15- o 5(10), 15-
pregnadien-20-ona natural de punto de fusión 202-214°C.

20 14,0 g de 17-hidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propi-
lendioxi)-18-metil-19-nor-5,15- o 5(10,15-pregnadien-20-
ona natural son disueltos en 140 ml de tetrahidrofurano ab-
soluta, son mezclados con 14,0 g de tri-ter.butoxi-alanato
de litio y son dejados reposar drante 1 hora a la tempera-
25 tura ambiente. La solución de reacción es incorporada por
agitación en agua helada, es acidificada con ácido sulfú-
rico diluído y extraída con cloruro de metileno. El produc



to bruto obtenido después de secar y concentrar por evaporación es cromatografiado sobre gel de sílice y se obtienen 13,0 g de 17,20^g-dihidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-19-nor-5,15- o 5(10), 15-pregnadieno natural.

5 10,4 g de 17,20^g-dihidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-19-nor-5,15- o 5(10),15-pregnadieno natural son calentados a reflujo durante 5 horas en 185 ml de éter absoluto y 185 ml de etilenglicoldimetiléter absoluto con 16,8 ml de yoduro de metileno y 20,8 g de zinc-cobre. Luego se diluye con
10 cloruro de metileno, se lava con solución saturada de cloruro amónico y con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío hasta sequedad. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice y se obtienen 6,8 g de 17,20^g-dihidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-15 α ,16 α -
15 metilén-19-nor-5- o 5(10)-pregneno natural.

3,0 g de 17,20^g-dihidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-5- o 5(10)-pregneno natural son mezclados en 90 ml de dimetilsulfóxido y 8,25 ml de trietilamino, bajo agitación a 15°C, en el espacio de 15 minutos,
20 con una solución de 6,0 g de complejo de piridina-SO₂ en 22,5 ml de dimetilsulfóxido y a continuación son agitados ulteriormente a la temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se incorpora con agitación en agua helada débilmente acidificada con ácido acético, el precipitado separado es filtrado, lavado con agua y recogido
25 en cloruro de metileno. Después de haber secado y concentrado por evaporación el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice y se obtienen 2,8 g de 17-hidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-5- o 5(10)-pregnen-20-ona natural.



2,4 g de 17-hidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-5- o 5(10)-pregnen-20-ona natural son disueltos en 120 ml de metanol con 2,4 g de ácido oxálico en 2,4 ml de agua y mezclados, y son calentados a reflujo durante 2,5 horas. Después de precipitación con agua helada el precipitado separado es filtrado, lavado con agua y recogido en cloruro de metileno. Después de haber secado y concentrado por evaporación se recristaliza en acetato de etilo y se obtienen 1,43 g de 17-hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona natural de punto de fusión 207-209,5°C.

UV: $\epsilon_{240} = 17400$.

B.: 17-hidroxi-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona

5,0 g de 19-nor-4,16-pregnadien-3,20-diona son calentados a reflujo con separador de agua durante 2 horas en 250 ml de benceno junto con 4,0 g de 2,2-dimetil-1,3-propandiol y 300 mg de ácido para-toluensulfónico. Se somete a tratamiento del modo descrito en el Ejemplo A. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 4,9 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-19-nor-5,16- o 5(10),16-pregnadien-20-ona.

UV: $\epsilon_{239} = 9200$.

5,0 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-19-nor-5,16- o 5(10),16-pregnadien-20-ona son hechos reaccionar y sometidos a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo A, a -5°C con solución de ter.butilato de potasio, oxígeno y fosfito de trimetilo. Después de cromatografía sobre gel de sílice, tras recristalizar en diisopropileter/cloruro de metileno,



se obtienen 1,5 g de 17-hidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-19-nor-5,15- o 5(10),15-pregnadien-20-ona de punto de fusión 241-249°C.

5 44,5 g de 17-hidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-19-nor-5,15- o 5(10),15-pregnadien-20-ona son hechos reaccionar y son sometidos a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo A en 440 ml de tetrahidrofurano absoluto con 45 g de tri-ter.butoxi-alanato de litio. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 37,6 g de 17,20 -di
10 hidrox-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-19-nor-5,15- o 5(10),15-pregnadieno.

35,6 g de 17,20^g-hidrox-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-19-nor-5,15- o 5(10),15-pregnadieno son calentados a reflujo bajo agitación en 475 ml de éter absoluto y
15 475 ml de etilenglicoldimetiléter absoluto con 57,3 ml de yoduro de metileno y 71,2 g de zinc-cobre durante 6,5 horas. Se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo A. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 17,7 g de 17,20^g-dihidrox-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-
20 15 α ,16 α -metilén-19-nor-5- o 5(10)-pregneno.

4,2 g de 17,20^g-dihidrox-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-15 α ,16 α -metilén-19-nor-5- o 5(10)-pregneno son mezclados en 126 ml de dimetilsulfóxido y 11,55 ml de trietilamina, con agitación a 15°C, en el espacio de 20 minutos, con una solución de 8,4 g de complejo de piridina y SO₃
25 en 31,5 ml de dimetilsulfóxido y a continuación son agitados ulteriormente a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se somete a tratamiento del modo que se describe en el Ejemplo A.



Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 3,1 g de 17-hidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-15 α ,16 α -metilén-19-nor-5- o 5(10)-pregnen-20-ona.

5 3,0 g de 17-hidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-15 α ,16 α -metilén-19-nor-5- o 5(10)-pregnen-20-ona son hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en el Ejemplo A, en 150 ml de metanol con 3,0 g de ácido oxálico en 30 ml de agua. Tras haber recristalizado en acetato de etilo se obtienen 1,7 g de 17-hidroxi-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-10 3,20-diona de punto de fusión 199-202,5°C.

UV: $\epsilon_{240} = 17000$.

Los siguientes Ejemplos describen el invento, sin limitarlo.

EJEMPLO 1

15 500 mg de 17-hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3;20-diona natural son agitados a la temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno durante 18 horas en 10 ml de anhídrido acético junto con 250 mg de ácido para-toluen sulfónico. Luego se incorpora por agitación en agua helada 20 que contiene piridina, el precipitado separado es filtrado con succión, lavado con agua y recogido en cloruro de metileno. Después de haber secado y concentrado por evaporación el residuo, para el desdoblamiento del enolacetato, es recogido en 15 ml de etanol, mezclado con 1,5 ml de ácido sulfúrico al 8% 25 en volumen y calentado a reflujo durante 30 minutos. Después de precipitación con agua helada el precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se recoge en cloruro de me-



tileno. Después de haber secado y concentrado por evaporación, el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice y se obtienen 205 mg de 17-acetoxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona natural de punto de fusión 163-165°C.

5 UV: ϵ_{240} = 17000.

EJEMPLO 2

325 mg de 17-hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnén-3,20-diona natural son mezclados en 10 ml de benceno absoluto y 0,65 ml de anhídrido de ácido caproico con
10 0,003 ml de ácido perclórico al 70% y son agitados a la temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se diluye con éter, se lava con agua, se seca y se concentra por evaporación hasta sequedad. Para el desdoblamiento del enoléster el residuo es recogido en 10 ml de metanol, mezclado con 2,5 ml de ácido
15 clorhídrico 2 N y calentado a reflujo durante 1 hora. Después del enfriamiento se diluye con éter, se lava con agua hasta neutralidad, se seca y se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice y se obtienen 260 mg de 17-hexanoiloxi-18-metil-15 α ,16 α -
20 metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona natural en forma de aceite.

UV: ϵ_{240} = 16400.

EJEMPLO 3

300 mg de 17-hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnén-3,20-diona natural son mezclados en 10 ml de
25



benceno absoluto y 0,6 ml de anhídrido de ácido caprílico con 0,003 ml de ácido perclórico al 70% y se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se somete a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 2, y también se desdobra el enoléster. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 210 mg de 17-octanoiloxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona natural en forma de aceite.

5

UV: ϵ_{240} = 16500.

EJEMPLO 4

10 450 mg de 17-hidroxi-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona son hechos reaccionar y tratados en 9 ml de anhídrido acético con 225 mg de ácido para-toluensulfónico, tal como se describe en el Ejemplo 1. Después de cromatografía sobre gel de sílice, tras recristalizar en isopropiléter se obtienen 285 mg de 17-acetoxi-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 221-223,5°C.

15

UV: ϵ_{240} = 17000.

EJEMPLO 5

20 500 mg de 17-hidroxi-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20 diona son mezclados en 15 ml de benceno absoluto y 1 ml de anhídrido de ácido caproico con 0,005 ml de ácido perclórico al 70% y son agitados a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 2. Después de cromatografía sobre gel de sílice, tras recristalizar en isopropiléter, se obtienen 380 mg de 17-hexanoiloxi-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 103-104,5°C.

25

UV: ϵ_{240} = 17000.



EJEMPLO 6

400 mg de 17-hidroxi-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona son hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en el Ejemplo 3, en 15 ml de benceno absoluto y 0,8 ml de anhídrido de ácido caprílico con 0,003 ml de ácido perclórico al 70%. Tras cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 270 mg de 17-octanoiloxi-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona en forma de aceite.

UV: $\epsilon_{240} = 16600$.

EJEMPLO 7

1 g de 17-hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona es incorporado a 5°C en una mezcla de 1,2 g de ácido undecílico en 30 ml de benceno absoluto y 1,1 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético y es calentado a 60°C durante 2 horas. Después del enfriamiento se diluye con éter y la solución se lava sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio, lejía de sosa N/10 y agua, se seca y se concentra por evaporación en vacío. El residuo es disuelto en 20 ml de metanol, mezclado con 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado y calentado a reflujo durante 45 minutos. La solución es diluida con éter, lavada a neutralidad con agua y concentrada por evaporación en vacío. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 0,9 g de 17-undecanoiloxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona en forma de aceite.

UV: $\epsilon_{240} = 16700$.



EJEMPLO 8

Una solución de 910 mg de 17-hidroxi-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona en 19 ml de colidina y 5 g de anhídrido de ácido léurico es calentada a ebullición bajo nitrógeno durante 5 horas. Después del enfriamiento se vierte en agua helada y se somete a extracción con cloruro de metileno. El extracto es lavado con ácido clorhídrico diluído, con solución de bicarbonato de sodio y con agua, y luego secado y concentrado por evaporación en vacío. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 410 mg de 17-dodecanoiloxi-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona en forma de aceite muy viscoso, débilmente coloreado de amarillo.

UV.: $\epsilon_{240} = 16500$.

EJEMPLO 9

1 g de 17-hexanoiloxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona son disueltos en aceite de sésamo. La solución es completada hasta 1.000 ml con aceite de sésamo, es filtrada de modo estéril y cargada de modo usual en condiciones asépticas en ampollas de 1 ml. A continuación se esteriliza ulteriormente a 120°C durante 2 horas.

EJEMPLO 10

10 g de 17-hexanoiloxi-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona son disueltos en una mezcla de aceite de ricino/benzoato de bencilo (6:4) y luego la solución es completada hasta 1.000 ml. La solución filtrada de modo estéril es car-



gada de modo usual en condiciones asépticas en ampollas de 1 ml. Finalmente las ampollas son esterilizadas ulteriormente a 120°C durante 2 horas.

EJEMPLO 11

5 2 g de 17-acetoxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona son disueltos en una mezcla de aceite de ricino/benzoato de bencilo (6:4) y luego son completados hasta 1.000 ml de solución. La solución filtrada de modo estéril es cargada en condiciones asépticas de modo usual en
10 ampollas de 1 ó 2 ml. Después las ampollas son esterilizadas ulteriormente a 120°C durante 2 horas.

EJEMPLO 12 (composición de una tableta)

0,02 mg de 17-acetoxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona
15 63,68 mg de lactosa
 15,0 mg de Avicel
 1,0 mg de talco
 0,3 mg de estearato de magnesio
80,00 mg de peso total de la tableta
20 =====

EJEMPLO 13 (composición de una cápsula enchufable)

0,100 mg de 17-acetoxi-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona son mezclados con 200-210 mg de lactosa y cargados en cápsulas enchufables de Tamaño 3.

417760



1978

EJEMPLO 14 (composición de una gragea)

- 1,000 mg de 17-acetoxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona.
- 31,000 mg de lactosa
- 5 18,425 mg de fécula de maíz
- 2,060 mg de polivinilpirrolidona 25
- 0,010 mg de éster metílico de ácido para-oxibenzoico
- 0,005 mg de éster propílico de ácido para-oxibenzoico
- 2,500 mg de talco
- 10 55,000 mg de peso total de la tableta, que es grageada a aproximadamente 90 mg con una mezcla usual de azúcares.

EJEMPLO 15 (composición de una tableta)

- 0,030 mg de 17 α -etinilestradiol
- 15 0,100 mg de 17-acetoxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-pregnen-3,20-diona.
- 33,000 mg de lactosa
- 18,000 mg de fécula de maíz
- 2,100 mg de polivinilpirrolidona
- 1,670 mg de talco
- 20 0,100 mg de estearato de magnesio
- 55,000 mg de peso total, que es completado a aproximadamente 90 mg con una mezcla usual de azúcares.

EJEMPLO 16 (composición de una gragea para agentes de combinación por etapas)

- 25 1^a etapa
-



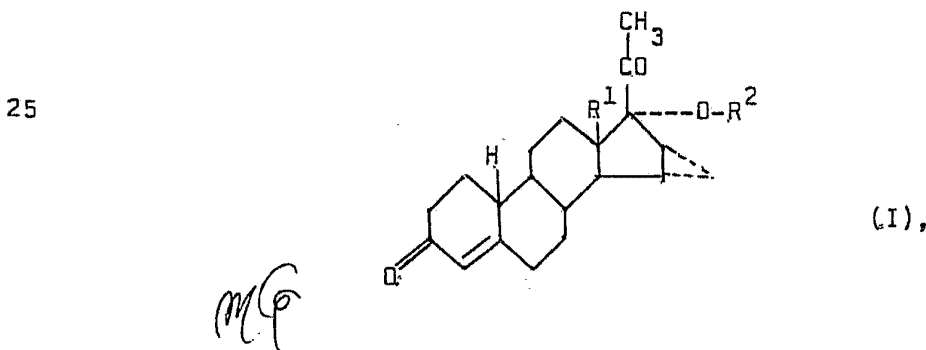
0,050 mg de 17 α -etinilestradiol
 0,020 mg de 17-acetoxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-
 pregnén-3,20-diona
 33,180 mg de lactosa
 5 18,000 mg de fécula de maíz
 2,100 mg de polivinilpirrolidona
1.650 mg de talco
 55,000 mg de peso total, que es completa o a aproximadamente
 ===== 90 mg con una mezcla usual de azúcares.

10 2^a etapa

0,050 mg de 17 α -etinilestradiol
 0,050 mg de 17-acetoxi-18-metil-15 α ,16 α -metilén-19-nor-4-
 pregnen-3,20-diona
 33,150 mg de lactosa
 15 18,000 mg de fécula de maíz
 2,100 mg de polivinilpirrolidona
1.650 mg de talco
 55,000 mg de peso total, que es completado a aproximadamente
 ===== 90 mg con mezcla usual de azúcares.

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

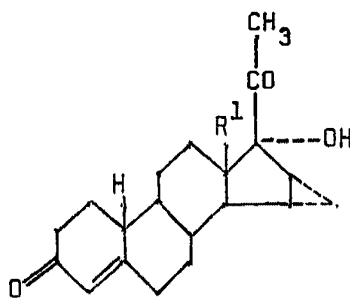
Se reivindica como nuevo y de propia invención:
 1.- Procedimiento para la preparación de 15 α ,16 α -
 metilén-4-pregnenos de la fórmula general I





en donde R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados, caracterizado porque se somete a esterificación de manera de por sí conocida un 17-hidroxi-15 α ,16 α -metilén-4-pregne- no de la fórmula general II

5



(II),

donde R^1 tiene los significados arriba indicados.

10

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 15 α ,16 α - METILEN-4-PREGNENDS.

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

Madrid, 10 AGO 1973