

AÑO 1958

Expediente núm. \_\_\_\_\_

24 1731



241731

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

**PATENTE DE** INVENCIÓN

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** INVENCIÓN por VEINTE años, en España

a favor de

LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE de nacionalidad francesa domiciliado en 35, Boulevard des Invalides, Paris, Francia.

por:

UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 19-NOR-ESTEROIDES"

Nº 7680

Agente Sr. ELZABURU

5 MAY 1934



41731

24 1731

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E    D E    I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE, entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 19-NOR-ESTEROIDES".-

---

La presente invención tiene por finalidad un procedimiento para preparar ciertos 19-nor-esteroides, especialmente el 19-nor-colesterol, VI, y el 19-nor 7,8-dehidrocolesterol, X, compuestos que presentan gran interés para la obtención de diferentes 19-nor-esteroides, análogos a los esteroides portadores del metilo angular en 10 a los cuales se tiene acceso a partir del colesterol o del 7,8-dehidrocolesterol, mediante las reacciones conocidas en serie esteroide o por la acción de ciertos microorganismos que fijan grupos hidroxilo sobre los núcleos B, C y D, pudiendo efectuarse las reacciones ya sea antes o después de la degradación parcial o total de la cadena lateral. Así se puede tener acceso, por ejemplo, a partir del 19-nor-colesterol, a la 19-nor-testosterona o a la 19-nor-pro-

24 1731



gesterona, pudiendo transformarse esta última, por acción combinada de los microorganismos y de las reacciones utilizadas para la progesterona, en 19-nor-cortisona, 19-nor- $\Delta^1$ -dehidrocortisona, 19-nor-hidrocortisona, 19-nor  $\Delta^1$ -dehidrocortisol, etc.

La presente invención contempla también, a título de nuevos productos industriales, el 19-nor-colesterol, el 19-nor 7,8-dehidrocolesterol y sus ésteres, como así también materias primas para la obtención de 19-nor-esteroides, la mayor parte de los cuales son además accesibles por otras vías ya conocidas, ya que no son directamente utilizados en farmacia.

El procedimiento de acuerdo con la presente invención utiliza como producto de partida el 19-nor-3-hidroxi 1,3,5(10)-colestatrieno, I, compuesto cuya preparación fué descrita por Romo, Rosenkrans y Djerassi, J. Org. Chem., 1950, 15, 1291, a partir de la 1,4,6-colestatrieno 3-ona. Este compuesto fenólico I se transforma en éter metílico, II, mediante sulfato dimetílico o diazometano, éter cuya reducción, según Birch, mediante litio y amoníaco líquido a baja temperatura, lleva al compuesto III, el 19-nor 3-metoxi  $\Delta^{2,5(10)}$ -colestadieno que, por acción de los ácidos minerales, suministra la 19-nor-colesteno-  
na, IV. La acción de una mezcla de cloruro de acetilo y de anhídrido acético, en presencia de piridina, transforma la 19-nor-colesteno-  
na, IV, en 19-nor 3-acetoxi  $\Delta^{3,5}$ -colestadieno, V, cuya  
reducción mediante los borohidruros de metales alcalinos, tales como el borohidruro de potasio o de sodio, lleva, con saponificación simultánea del grupo acetoxilo del enol, al 19-nor-colesterol, VI, fácil del caracterizar bajo la forma de 3,5-dinitrobenzoato.

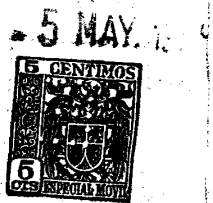
Por otra parte, la bromuración de V en ácido acético-coli-

24 1781



dina, lleva a la 6-bromo 19-nor-colestenona, VII, que se some-  
te directamente a debromhidratación según un procedimiento que  
consiste en hacer reaccionar sobre el compuesto bromado la cupla  
bromuro de litio-carbonato de litio en presencia de dimetil for-  
mamida, Se llega así al 19-nor  $\Delta^{4,6}$ -colestadieno 3-ona, VIII,  
regenerándose la cetona de su forma enólica durante el curso  
de la bromuración. Por acción de la mezcla cloruro de acetilo-  
anhídrido acético en presencia de piridina, se transforma el  
compuesto VIII en 19-nor 3-acetoxi  $\Delta^{3,5,7}$ -colestatrieno, IX,  
cuya reducción mediante los borohidruros de metales alcalinos,  
tales como el borohidruro de sodio o de potasio, lleva con sa-  
ponificación simultánea del acetoxilo en 3, al 19-nor 7-dehi-  
drocolesterol, X, que se aísla ventajosamente de la mezcla de  
reacción en el estado de 3,5-dinitrobenzoato cuya saponifica-  
ción da el 19-nor 7-dehidrocolesterol puro, X. También se pue-  
de, según Sondheimer, Amendolla y Rosenkranz, J. Am. Chem. Soc.,  
1953, 75, 5932, oxidar directamente el 19-nor-colesterol en  
 $\Delta^{4,6}$ -19-nor-colestadieno 3-ona, por la acción de bióxido de  
manganeso, aunque los rendimientos no son tan buenos.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención  
sin limitar sin embargo su verdadero alcance. Se puede especial-  
mente hacer variar la naturaleza de los solventes, preparar otros  
ésteres de enoles que los acetatos, cambiar la temperatura o de-  
bromhidratar VII según los procedimientos clásicos, sin apartar-  
se por ello del alcance de la invención, Los puntos de fusión son  
puntos de fusión instantánea determinados sobre bloque de Ma-  
quette. Las fórmulas desarrolladas de los compuestos citados fi-  
guran en el esquema que se acompaña.



24 1781

EJEMPLO I

Preparación de la 19-nor  $\Delta^4$ -colestonona, IV, a partir del  $\Delta^{1,3,5(10)}$ -colestatrieno 3-ol. I.

10 g de 19-nor 1,3,5(10)-colestatrieno 3-ol, I, p.f.=  
5 113-115°C, preparado de acuerdo con las indicaciones de la li-  
teratura (J.Romo, G. Hosenkranz y C. Djerassi, J. Org. Chem.,  
1950, 15, 1289) son disueltos en 200 cm<sup>3</sup> de etanol hirviente  
bajo corriente de nitrógeno. Manteniendo la ebullición a refluj-  
jo y la corriente gaseosa, se efectúan cinco introducciones su-  
cesivas de:

Soda 2N - - - - - 15 cm<sup>3</sup>  
Sulfato dimetílico- - - - - 2,8 cm<sup>3</sup>

dejando un intervalo de algunos minutos entre cada introducción  
sin interrumpir el reflujo. Se concentra luego bajo presión re-  
ducida para eliminar el etanol, y se agrega al residuo 50 cm<sup>3</sup>  
de agua, se extrae con éter isopropílico y se lava los extrac-  
tos etéreos con agua, hasta neutralidad, se seca sobre sulfato  
de magnesio anhidro y se evapora a sequedad bajo presión redu-  
cida. El residuo cristalizado, que pesa 10,3 g. y constituido  
por el 3-metoxi 19-nor  $\Delta^{1,3,5(10)}$ -colestatrieno bruto, II, es  
transvasado a un balón enfriado hacia los -65-70°C, que con-  
tiene un litro de amoníaco líquido y bajo agitación, se agre-  
ga 800 cm<sup>3</sup> de éter anhidro, de manera de obtener una solución  
homogénea; luego, sin dejar que se eleve la temperatura, se in-  
troduce lentamente 10 g de litio en pequeñas fracciones. Una  
vez terminada esta introducción, se mantiene durante un tiempo  
idéntico, es decir en total 1 1/2 horas, a -65°C; luego se  
agrega 150 cm<sup>3</sup> de etanol. Se deja reposar la solución incolora  
a la evaporación espontánea del amoníaco hasta que la tempera-

24 1731



tura haya alcanzado + 102°C; luego se agrega, enfriando 1 lt. de agua y se extrae con éter. Se lava con agua los extractos etéreos reunidos hasta neutralidad, se los seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad bajo presión reducida bajo nitrógeno. El  
5 residuo incoloro así obtenido, III, es tratado a reflujo, bajo nitrógeno y durante 30 minutos, mediante una solución de 10 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado en 150 cm<sup>3</sup> de metanol. Se enfría, se agrega 50 cm<sup>3</sup> de agua y se neutraliza mediante bicarbonato de sodio, se elimina el metanol por destilación bajo presión reducida  
10 y se extrae con éter. Se lava las soluciones etéreas con agua; se las seca sobre sulfato de magnesio y se destila a sequedad bajo presión reducida. El residuo, disuelto en ciclohexano, es cromatografiado sobre alúmina. Se eluye con benceno y con cloroformo y se evapora a sequedad los eluados reunidos. Se obtiene así 6 g  
15 (es decir un rendimiento de 62%) de 19-nor-colestenona suficientemente pura para su transformación en acetato de enol. El producto se presenta bajo la forma de cristales,  $[\alpha]_D^{20} = +492$  (c=1%, cloroformo). El espectro U.V., determinado en etanol, muestra un máximo a 240 m $\mu$ ,  $\epsilon = 14.000$ .

20

#### EJEMPLO II

Preparación del 19-nor 3-acetoxi  $\Delta^{3,5}$ -colestadieno, V, a partir de la 19-nor-colestenona, IV.

Se hace hervir a reflujo, durante 2 1/2 horas y bajo corriente de nitrógeno, una solución de 1 g de 19-nor-colestenona  
25 bruta, obtenida según el Ejemplo I, con una mezcla de 20 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético, 8 cm<sup>3</sup> de cloruro de acetilo y 0,8 cm<sup>3</sup> de piridina, luego se evapora la solución amarillo anaranjada a sequedad, bajo presión reducida, conectando el capilar a una fuente de nitrógeno. Se retoma el residuo mediante 5 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto en el cual se lo disuelve a ebullición. Se deja enfriar,  
30 se hiela y se ceba la cristalización por frotamiento. Se escurre,



se lava con metanol helado y se recristaliza en etanol en presencia de un antioxidante. Después de helar, se escurre y se obtiene 0,83 g de acetato de enol, V, p.f. = 97-98°C es decir un rendimiento de 74% con relación a la 19-nor-colestenona bruta  
 5 puesta en juego. Para el análisis se recristaliza en etanol, p.f. = 98-99°C,  $\alpha_D^{20} = -1022 \pm 22$  ( $c = 1\%$ , cloroformo)  
 $\lambda_{max} = 236 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 18.900$  (etanol).

El producto se presenta bajo la forma de lentejuelas insolubles en agua, y solubles en alcohol, éter, acetona, benceno y cloroformo.  
 10

Análisis:  $C_{28}H_{44}O_2 = 412,63$

Calculado: C% 81,5 H% 10,75

Hallado: 81,3 10,7

Este compuesto aún no fué descrito en la literatura.

15 EJEMPLO III

Preparación del 19-nor-colesterol, VI, a partir del 19-nor 3-acetoxi  $\Delta^{3,5}$ -colestadieno, V.

Bajo agitación mecánica y corriente de nitrógeno, se agrega a 0,5 g de acetato de enol, V, 10 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano,  
 20 10 cm<sup>3</sup> de metanol y 10 cm<sup>3</sup> de agua, se hace hervir a reflujo y se agrega con precaución 1,5 g de borohidruro de potasio y se continúa la ebullición a reflujo bajo agitación durante todavía 2 horas. Después de enfriar, se constata la formación de 2 capas incoloras límpidas. Se hiela y se acidifica lentamente,  
 25 bajo agitación, mediante adición de 1,5 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Se concentra bajo presión reducida hasta la mitad del volumen aproximadamente, y se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se lavan con agua y luego se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtra el extracto clorofórmico  
 30 y se le evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo



oleoso que así se obtiene se cristaliza por trituración en metanol helado. Se escurre, se lava con metanol y se recristaliza para el análisis todavía dos veces en metanol. Se recoge así como consecuencia de una cierta solubilidad del producto en metanol, 0,174 g ( es decir, un rendimiento de 39%) de 19-nor-colesterol, VI, p.f.= 109-110<sup>o</sup> C (desc.),  $[\alpha]_D^{20} = + 152 \pm 2^{\circ}$  (c= 1%, cloroformo).

El producto se presenta bajo la forma de agujas aglomeradas en racimos, que son insolubles en agua y solubles en etanol, éter, acetona, benceno y cloroformo.

Análisis:  $C_{26}H_{44}O = 372,61$

Calculado: C% 83,8 H% 11,9 O% 4,29

Hallado: 83,7 11,9 4,0

Este compuesto aún no fué descripto en la literatura.

Para evitar las pérdidas debidas a la recristalización, se puede también transformar directamente el residuo oleoso, obtenido por evaporación del cloroformo, en 3,5-dinitrobenzoato por acción de cloruro de dinitrobenzofilo en presencia de piridina o de metiletalpiridina y saponificar este dinitrobenzoato en 19-nor-colesterol.

#### EJEMPLO IV

##### Preparación del 3,5-dinitrobenzoato de 19-nor-colesterilo

Las aguas madres metanólicas, del 19-nor-colesterol obtenidas según el ejemplo III, y que contienen aproximadamente 0,25 g de este producto, son precipitadas mediante agua y extraídas luego con cloroformo. Se lava el extracto clorofórmico con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora a sequedad. Se le libra del cloroformo por arrastre con benceno y se disuelve en 10 cm<sup>3</sup> de benceno. A la solución bencénica, que contiene aproximadamente 0,24 g de 19-nor-colesterol, se agrega



2 cm<sup>3</sup> de piridina y luego una solución de 1 g de cloruro de 3,5-dinitrobenzoílo en 5 cm<sup>3</sup> de benceno, se calienta durante 30 minutos a 40<sup>o</sup> C y se agrega hielo, se filtra para eliminar un insoluble y se lava la solución bencénica con agua y con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, con ácido clorhídrico normal, con agua, nuevamente con bicarbonato y finalmente con agua. Se seca sobre sulfato de magnesio, se evapora a sequedad y se recristaliza, en una mezcla benceno-metanol por partes iguales. Se obtiene 0,24 g ( es decir un rendimiento del 60%) de lentejuelas amarillo pálido, insolubles en agua y alcohol, muy poco solubles en éter y solubles en acetona, benceno y cloroformo. El dinitrobenzoato de 19-nor-colesterilo así obtenido es solvatado y contiene 1/3 de molécula de benceno, p.f. = 188-190<sup>o</sup>C  $\alpha_D^{20} = + 25^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $\alpha = 1\%$ , cloroformo).

15 Análisis: C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>, 1/3 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> = 592,75  
 Calculado: C% 70,92 H% 8,16 O% 16,2 N% 4,73  
 Hallado: 71,0 8,3 16,5 5,0

Este compuesto aún no fué descrito en la literatura.

Por saponificación con soda o potasa metanólica, según el modo operativo descrito en el Ejemplo VII, se obtiene el 19-nor-colesterol idéntico al compuesto descrito en el Ejemplo III.

#### EJEMPLO V

Preparación de la 19-nor  $\Delta^{4,6}$ -colestadieno 3-ona, VIII, a partir del 19-nor 3-acetoxi  $\Delta^{3,5}$ -colestadieno, V.

25 2 g de compuesto V, preparado según el Ejemplo II, son puestos en suspensión bajo agitación y corriente de nitrógeno en una mezcla de 30 cm<sup>3</sup> de ácido acético y 10 cm<sup>3</sup> de colidina. Se agrega entonces lentamente, sin interrumpir la corriente de nitrógeno ni la agitación, 7,8 cm<sup>3</sup> de una solución de bromo en ácido acético que se obtiene disolviendo 0,34 cm<sup>3</sup> de bromo en

30



10 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Se produce primeramente una disolución parcial y luego precipitación del derivado bromado que se forma. Después de finalizada la introducción del bromo, se agita aún durante 15 minutos, luego se vierte la mezcla de reacción en una mezcla de 50 g. de bicarbonato de soda, 200 cm<sup>3</sup> de agua y 100 cm<sup>3</sup> de éter. Se deja decantar, se separa la capa etérea a la cual se lava con agua, y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Por otra parte, se habrá disuelto 2 g de bromuro de litio en 30 cm<sup>3</sup> de dimetil formamida y se habrá agregado a esta solución 2 g de carbonato de litio. Luego de agregar a esta solución el extracto etéreo proveniente de la bromuración se elimina el éter por destilación y se hace hervir durante 40 minutos a reflujo bajo corriente de nitrógeno. Después de enfriar, se vierte la solución moreno-anaranjada en una mezcla de 100 cm<sup>3</sup> de agua y 10 cm<sup>3</sup> de ácido acético. La goma que así se obtiene es extraída con éter; se lava los extractos etéreos reunidos con agua, hasta la neutralidad, se los seca sobre sulfato de magnesio, se los filtra, se los pasa al negro vegetal y se los evapora a sequedad bajo corriente de nitrógeno. De esta manera se obtiene 1,7 g del compuesto VIII bruto, bajo la forma de un aceite anaranjado insoluble en metanol, que puede utilizarse directamente para la transformación en acetato de enol, IX. El espectro U.V. presenta un máximo a 285 m $\mu$  con  $\epsilon = 16.600$ , lo cual corresponde a un rendimiento de 57% en compuesto VIII.

25

EJEMPLO VI

Preparación del 19-nor 3-acetoxi  $\Delta^{3,5,7}$ -colestatrieno, IX, a partir de la 19-nor  $\Delta^{4,6}$ -colestadieno 3-ona, VIII.

30

Se calienta, 0,85 g del compuesto VIII, obteniendo según el Ejemplo V, bajo corriente de nitrógeno durante 2 horas a reflujo de una mezcla de 18 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético, 7 cm<sup>3</sup> de



cloruro de acetilo y 0,7 cm<sup>3</sup> de piridina. Se evapora a sequedad bajo presión reducida, se retoma mediante 5 cm<sup>3</sup> de etanol, se deja cristalizar, se hiela, se filtra y se lava con metanol helado. El producto IX bruto así obtenido se purifica por re-

5 cristalización en alcohol. Luego de escurrir y secar, se obtiene 0,3 g (es decir, un rendimiento de 53%) del compuesto IX, p.f. = 73-75<sup>o</sup> C (desc.),  $[\alpha]_D^{20} = +14^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (c = 1%, cloroformo).

Espectro U.V.:  $\lambda_{max.} = 302 \quad 314 \quad 329 \text{ m}\mu$

10 (etanol)  $\epsilon = 15.620 \quad 19.700 \quad 13.980$

Este producto es insoluble en agua, soluble en éter, acetona, benceno y cloroformo, y se le puede recrystalizar en 10 volúmenes de etanol. Se altera muy rápidamente al aire y a la luz.

15 Análisis: C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub> = 410,62

Calculado: C% 81,9 H% 10,31 O% 7,79

Hallado: 82,1 10,2 7,8

Este compuesto aún no fué descrito en la literatura.

#### EJEMPLO VII

20 Preparación del 19-nor 7,8-dehidrocolesterol, X, a partir del 19-nor 3-acetoxi  $\Delta^{3,5,7}$ -colestatrieno, IX.

Se pone en suspensión 0,75 g del compuesto IX, obtenido según el modo operativo descrito en el Ejemplo VI, en 10 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, 10 cm<sup>3</sup> de metanol y 10 cm<sup>3</sup> de agua, bajo

25 agitación mecánica y corriente de nitrógeno. Se calienta a reflujo sin interrumpir la agitación ni la corriente gaseosa, se agrega lentamente 1,5 g de borohidruro de potasio y se hace hervir durante 2 horas a reflujo. Se hiela, se acidifica a pH 4,5 por adición de ácido acético, se agrega 50 cm<sup>3</sup> de agua y se extrae con cloroformo. Los extractos cloroformicos reunidos, lava-

30



dos con agua y secados sobre sulfato de magnesio, son filtra-  
dos, pasados al negro vegetal, evaporados a sequedad y se eli-  
mina, por arrastre con benceno, el cloroformo retenido por el  
residuo, Se purifica el residuo, constituido por el 19-nor 7,8-  
5 dehidrocolesterol, X, bruto, por intermedio de su dinitrobenzoa-  
to. Para ello, se le retoma mediante 20 cm<sup>3</sup> de benceno y 2 cm<sup>3</sup>  
de piridina y luego se agrega 2 g de cloruro de 3,5-dinitroben-  
zoilo disuelto en 10 cm<sup>3</sup> de benceno. Se calienta durante 30 mi-  
nutos a 40<sup>o</sup> C, se agrega 10 cm<sup>3</sup> de agua, se hiela y se filtra.  
10 Se lava la solución bencénica con agua, con una solución acuo-  
sa saturada de bicarbonato de sodio, con agua, con ácido clorhí-  
drico normal, con agua, con bicarbonato de sodio y con agua. Des-  
pués de haberla secado sobre sulfato de magnesio, se filtra y  
se evapora a sequedad. Se retoma el residuo mediante éter, se  
15 ceba la cristalización por frotamiento, se hiela se filtra y se  
recoge 0,53 g (es decir un rendimiento de 52%) de 3,5-dinitro-  
benzoato de 19-nor 7-dehidrocolesterilo que funde a 170-175<sup>o</sup>C.  
Después de recristalización en una mezcla de benceno-alcohol,  
el producto se presenta bajo la forma de grandes lentejuelas  
20 amarillo-anaranjadas, p.f. = 185<sup>o</sup>C. Es insoluble en agua y en al-  
cohol, muy poco soluble en éter, bastante soluble en acetona y  
soluble en cloroformo y benceno.

Este compuesto no fué descrito en la literatura.

Se disuelve 0,3 g de este 3,5-dinitrobenzoato de 19-nor  
25 7-dehidrocolesterilo en una mezcla de 1 cm<sup>3</sup> de benceno, 5 cm<sup>3</sup>  
de éter y 2 cm<sup>3</sup> de metanol. Se agrega 1 cm<sup>3</sup> de potasa metanóli-  
ca, al 20% y se deja reposar durante 2 1/2 horas, bajo corrien-  
te de nitrógeno y bajo agitación, se vierte en agua, se decan-  
ta y se lava la fase orgánica con agua hasta neutralidad, se se-  
30 ca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora a sequedad ba-

24 1731



jo presión reducida y bajo nitrógeno. Se retoma con metanol al residuo así obtenido, constituido por el 19-nor 7-dehidrocolesterol. Se agrega agua hasta que comienza la turbidez. El producto cristaliza en agujas incoloras que se amontonan en racimos. Se obtiene 0,16 g (es decir un rendimiento de 82%) de 19-nor dehidrocolesterol, p.f. = 112<sup>o</sup> (desc.). El producto es insoluble en agua, poco soluble en alcohol y soluble en éter, acetona y benceno.

Espectro U.V. (éter)  $\lambda_{max}$  = 263            272            283            297 m $\mu$   
 $\epsilon$  = 6.500    9.550            10.000    5.750

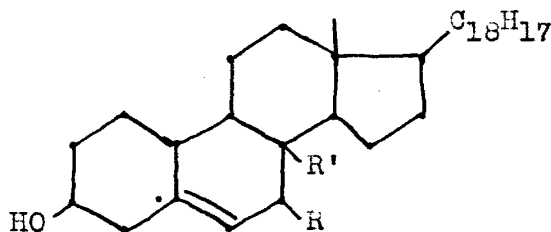
Este compuesto aún no fué descripto.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 14 de Junio de 1957, bajo el número PV. 740.883, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

1<sup>o</sup>. - Un procedimiento para preparar nuevos productos, intermediarios en la preparación de 19-nor-esteroides, que responden a la fórmula general:





en la que las valencias R y R' son hidrógeno o bien, saturándose mutuamente determinan una unión etilénica 7-8.

5 2<sup>a</sup>. - Un procedimiento para preparar 19-nor-esteroides según la reivindicación 1, y especialmente el 19-nor-colesterol y el 19-nor 7-dehidrocolesterol y sus ésteres, el cual se caracteriza por las etapas de transformar el 19-nor-3-hidroxi 1,3,5 (10)-colestatrieno en éter metílico, reducir este compuesto mediante litio y amoníaco a baja temperatura en 19-nor 3-metoxi  $\Delta^{2,5(10)}$ -colestadieno, liberar la 19-nor-colestenona por  
10 acción de los ácidos minerales sobre este compuesto y transformar la 19-nor-colestenona en un éster de enol, de preferencia el 19-nor-3-acetoxi  $\Delta^{3,5}$ -colestadieno, pasar de este compuesto al 19-nor-colesterol por reducción con los borohidruros de metales alcalinos; el paso al 19-nor 7-dehidrocolesterol del éster de  
15 enol, se lleva a cabo por intermedio de la 6-bromo 19-nor-colestenona que se debromhidrata según los procedimientos conocidos en 19-nor  $\Delta^{4,6}$ -colestadieno 3-ona, la que se transforma en un éster de enol, de preferencia el 19-nor 3-acetoxi  $\Delta^{3,5,7}$ -colestatrieno, cuya reducción, mediante los borohidruros de metales  
20 alcalinos, lleva al 19-nor 7-dehidrocolesterol.

3<sup>a</sup>. - Un procedimiento según la reivindicación 2, en el cual la transformación del 19-nor 3-hidroxi 1,3,5 (10) colestatrieno en éter metílico se lleva a cabo por acción del sulfato dimetílico en presencia de soda.

25 4<sup>a</sup>. - Un procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, en el cual la reducción del éter metílico obtenido según las mencionadas reivindicaciones, se efectúa mediante litio y amoníaco líquido a baja temperatura.

30 5<sup>a</sup>. - Un procedimiento según la reivindicación 2, en el cual la hidrólisis del éter metílico de enol de la 19-nor-coles-

24 1781

- 5 MA



tenona seefectúa mediante ácido clorhídrico en metanol.

52. - Un procedimiento según las reivindicaciones 2 y 5, en el cual se transforma la 19-nor-colestenona, obtenida según dichas reivindicaciones, en 19-nor 3-acetoxi  $\Delta^{3,5}$ -colestadieno por acción de cloruro de acetilo y de anhídrido acético en presencia de una base piridínica.

72. - Un procedimiento según las reivindicaciones 2 y 6, en el cual se reduce el 19-nor 3-acetoxi  $\Delta^{3,5}$ -colestadieno, obtenido según dichas reivindicaciones, en 19-nor-colesterol por acción de borohidruros de metales alcalinos.

82. - Un procedimiento según las reivindicaciones 2 y 6, en el cual se transforma el 19-nor 3-acetoxi  $\Delta^{3,5}$ -colestadieno, obtenido según dichas reivindicaciones, en 19-nor-6-bromo-colestenona por bromuración en ácido acético-colidina y debromhidratación de este compuesto, por acción de la cupla bromuro de litio-carbonato de litio en el seno de dimetilformamida, en 19-nor  $\Delta^{4,6}$ -colestadieno 3-ona.

92. - Un procedimiento según las reivindicaciones 2 y 8, en el cual se pasa de la 19-nor  $\Delta^{4,6}$ -colestadieno 3-ona, obtenida según dichas reivindicaciones, al 19-nor 3-acetoxi  $\Delta^{3,5,7}$ -colestatrieno por acción de la mezcla cloruro de acetilo-anhídrido acético en presencia de una base piridínica.

102. - Un procedimiento según las reivindicaciones 2 y 9, en el cual se reduce el 19-nor 3-acetoxi  $\Delta^{3,5,7}$ -colestatrieno, obtenido según dichas reivindicaciones, en 19-nor-7-dehidrocolesterol por acción de un borohidruro de metal alcalino.

112. - Un procedimiento según las reivindicaciones 2, 7 y 10 en el cual se purifica el 19-nor-colesterol y el 19-nor 7-dehidrocolesterol, obtenido según dichas reivindicaciones, por intermedio de sus 3,5-dinitrobenzoatos.

24 1731



12<sup>a</sup>. - Un procedimiento para preparar 19-nor-esteroides.

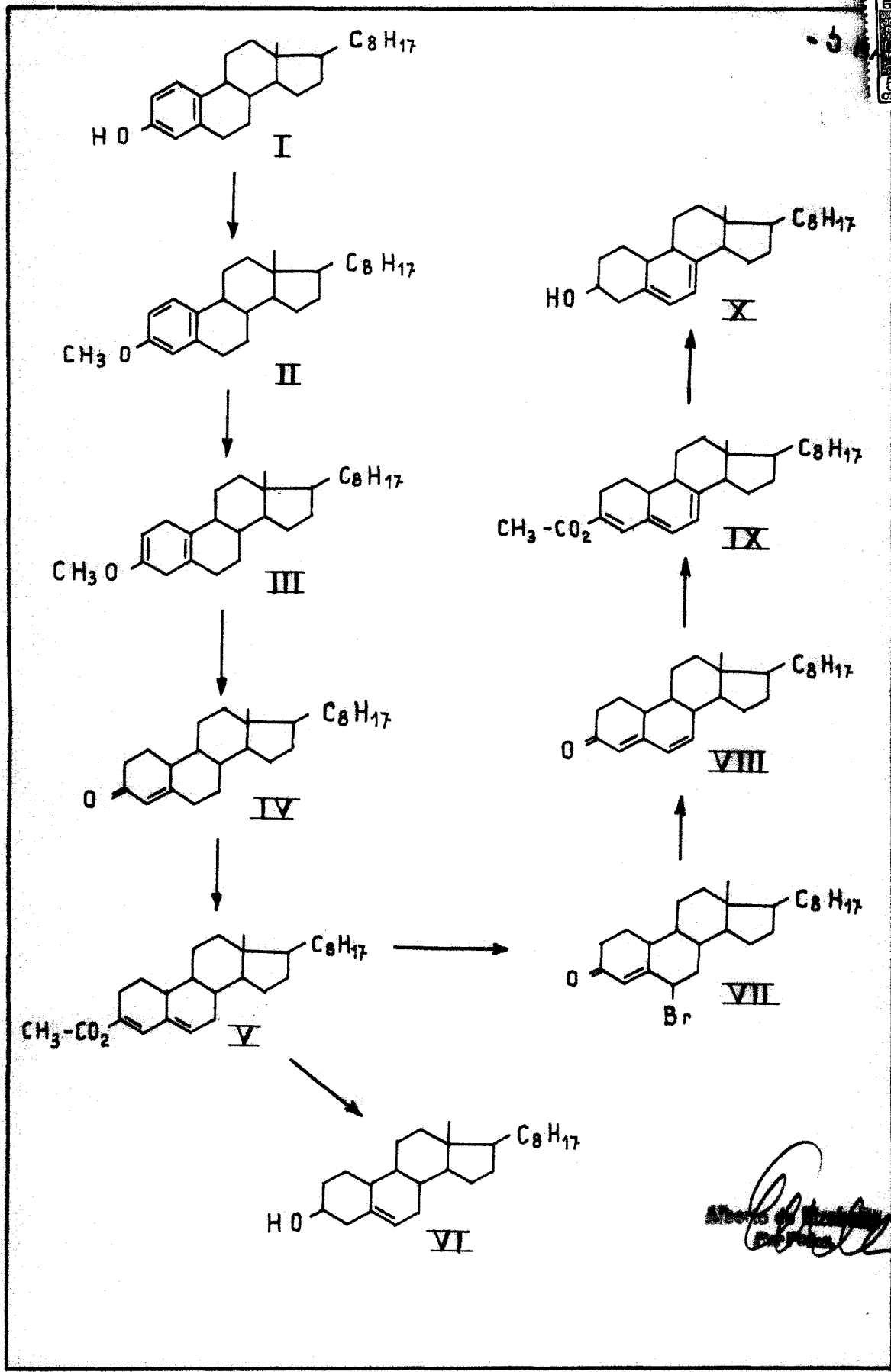
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de catorce hojas y la presente escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, - 5 MAY. 1958

P.A.

Alberto de Eizabari



*Alfred G. ...*  
CHIMIE