

AÑO 1959

Expediente núm. _____



248594

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

S. Y. PHILIPS'GLOEILAMPENFABRIEKEN, de nacionalidad
holandesa domiciliado en Eindhoven 29, Eindhoven,
calle de Holanda. ~~XXXX~~

por:

UN METODO DE PRODUCIR NUEVOS ESTEROIDES"

Nº 14274

Agente Sr. ELZABURU

248594

P- 18.124

PH. 15582 Comb.



248594

16 JUL 1959

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

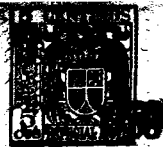
ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de N.V. PHILIPS' GLOBILAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa, establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda, por:
"UN METODO DE PRODUCIR NUEVOS ESTEROIDES"

5 Son conocidos muchos esteroides que difieren entre sí con respecto a la naturaleza y a la posición de los sustituyentes ligados a los distintos átomos de carbono del esqueleto ciclo-pentano-parhidro-fenantreno. Muchos de estos compuestos son conocidos debido a sus propiedades farmacológicas interesantes. Pueden mencionarse los esteroides con acción hormonal, por ejemplo los esteroides de la serie estrona, androstana y pregnana. Las hormonas de la serie mencionada en primer término tienen un esqueleto esteroide con un anillo A y/o B aromatizado, un grupo hidroxilo en la posición 3, y un grupo ceto o hidroxilo en la

248594¹⁶

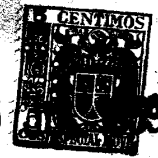


posición 17. El grupo 17-ceto puede ser convertido en una
17-hidroxi-17-etinilida; las hormonas de esta serie usualmente
actúan sobre las funciones específicamente femeninas de los
mamíferos. Las hormonas de la serie androstana no poseen
5 anillos aromatizados en el esqueleto esteroide pero tienen,
sin embargo, un grupo ceto o hidroxil en la posición 3, fre-
cuentemente una doble ligadura entre los átomos de carbono
4 y 5 ó 5 y 6 y, como regla, un grupo hidroxil o ceto en la
posición 17. Estos compuestos incluyen además un grupo metilo
10 en las posiciones 10 y 13 (el así llamado grupo metilo-18 y
metilo-19). Las hormonas de esta serie actúan fuertemente
sobre las funciones específicamente masculinas de los mamíferos.
Las hormonas de la serie pregnano pueden contener en la posi-
ción 17 del esqueleto esteroide, un grupo $-CO-CH_2OH$, -
15 $-CHOH-CH_2OH$, $-CO-CH_3$, o $-CHOH-CH_3$ y además, a veces un grupo
hidroxil, además frecuentemente, un grupo ceto o hidroxil en
la posición 3 y/o 11 y, en algunos casos, una doble ligadura
entre los átomos de carbono 3 y 5. A los átomos de carbono
10 y 13 está siempre ligado un grupo metilo. Muchos de estos
20 compuestos tienen la propiedad de prolongar la vida de un
animal de prueba en el cual han sido extirpadas las glándulas
adrenales.

Una posición estrictamente individual es ocupada por
progesterona compuesto que posee en el anillo A un sistema
25 3-ceto-delta-4 y contiene un grupo acetilo en la posición 17.
También este compuesto posee en los átomos de carbono 10 y
13 un grupo metilo. Progesterona es una hormona que detiene
fuertemente el desarrollo de la gravidez.

30 En los últimos años han sido sintetizados muchos
otros compuestos similares a los esteroides de diversas propieda-

248594 16



des. Se pueden mencionar, entre otros:

16-(alfa-amino-alquilo)-4-pregnano-3-20-dionas y derivados acilo de las mismas, compuestos que compensan el efecto de progesterona (patente estadounidense 2.794.815);

5 14-alfa-hidroxi-11-desoxi-cortiscosterona y compuestos hidroxi acilados en la posición 21, los cuales poseen entre otras, propiedades anestésicas, estrogénicas, testoidales, foliculoidales y luteoides (patente estadounidense 2.727.911);

10 9-alfa-fluor-4-pregnano-11-beta, 17-alfa-21-tri-hidroxi-3,20 butil acetato diceto terciario; comparado con el acetato de hidrocortisona este ester tiene un efecto sistemático intenso y fuertemente local (patente estadounidense 2.736.681);
delta-1,4-3,20-diceto-11-ceto-butyl acetato terciario u

15 11-hidroxi-17,21-dihidroxi-pregnadiene-21-butyl acetato terciario y derivados 9-fluor del mismo los que tienen un efecto de cortisona pero difieren de la actividad de cortisona por una retención menor de sodio y de agua (patente estadounidense 2.736.734);

20 16-alfa-hidroxi-delta-1,4-pregnadiene o los derivados de 9(alfa)-haluros del mismo, de estos compuestos se dice que pueden ser usados para combatir fenómenos inflamatorios de la artritis, asma, bursitis y lo similar (patente estadounidense 2.789.118);

25 delta-4,8-(9)-3,20-diceto-11, 17-dihidroxi-21-ceto o 21-hidroxi pregnadiene de los cuales se menciona que poseen propiedades similares a las de la cortisona pero con efectos secundarios menores y, más en particular, una retención inferior de sodio o agua (patente estadounidense 2.808.415).

30 En todos estos grupos se encuentra un grupo metilo en las posiciones 10 y 13 del esqueleto esteroide, con la excepción de los compuestos afiliados a la estrona que no poseen un grupo 10-metilo.

248594

16



También han sido producidos compuestos similares al esteroide con efectos farmacológicos interesantes que, similarmente a la estrona no poseen un grupo metilo en la posición 10 (los así llamados compuestos 19-nor-). De estos compuestos podemos mencionar: 9-alfa-halógeno-11-beta, 17-beta-dihidroxi-17-alfa-metilo-19-nor andrestano-3,1; se dice que estos compuestos tienen propiedades anabólicas y androgénicas intensas (patente estadounidense 2.806.863). Un efecto similar se atribuye a las 19-nor-testosteronas, aciladas en la posición 17 (patente estadounidense 2.798.879).

Además es conocido que la 19-nor-androstanolona tiene una actividad que es pocas veces más intensa que las de la progesterona y que esteres de 19-nor-androstanolona con ácidos carboxílicos alifáticos inferiores tienen propiedades androgénicas reducidas en comparación por ejemplo con testosterona, pero han retenido una parte importante del efecto anabólico de las hormonas androgénicas (patente estadounidense 2.756.244).

Si bien tal como resulta evidente de lo que antecede, son conocidos muchos compuestos similares a los esteroides que poseen un grupo metilo en la posición 10 o que no poseen un grupo metilo en esta posición del esqueleto esteroide, no se ha prestado atención a la influencia de la configuración alfa o beta del grupo 10-metilo sobre las propiedades farmacológicas de los esteroides. Debería notarse en esta relación que en todos los compuestos 10-metilo mencionados precedentemente, el grupo metilo y el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono 9 están en la configuración beta. También es conocido un número bastante grande de otros compuestos similares a esteroides en los cuales el grupo 10-metilo tiene la configuración alfa pero no se ha mencionado actividad farmacológica alguna de cualquiera de estos compuestos.

248594



1959

5 Se ha encontrado ahora que los esteroides que poseen un grupo metilo en la configuración 10-alfa y un substituyente (o un átomo de hidrógeno) en el átomo de carbono 9, también en la posición alfa, son sobresalientes en sus propiedades farmacológicas sorprendentes que difieren de los esteroides 10-beta, 9-beta, correspondientes.

10 En particular se ha encontrado que este grupo de esteroides 10-alfa, 9-alfa, contienen compuestos que poseen actividades orales progestativas, anabólicas, anti-inflamatorias o anti-hormonales (por ejemplo anti-estrogénicas o anti-androgénicas).

15 Hasta ahora no se ha encontrado un método general o útil para convertir cualquier compuesto de la serie 10-beta-metilo, 9-beta, en un esteroide 10-alfa-metilo, 9-alfa. Un principio de la disponibilidad de una configuración 10-alfa-metilo, 9-alfa, puede encontrarse en la conversión conocida mediante calentamiento a una temperatura de 150 a 200°C de la vitamina D₂ o vitamina D₃. Debido a esta conversión, los esteroides referidos son convertidos en respectivamente, piro-ergo-calciferol y piro-cole-calciferol, que llevan el grupo metilo en la posición 10 en la configuración alfa. Según 20 investigaciones recientes se supone que el átomo de hidrógeno ligado al átomo de carbono 9 en estos piro-esteroides está en la posición alfa (Castells, Proc. of the Chem. Soc. 1958,7).
25 Los compuestos de acuerdo a la presente invención pueden prepararse usando los mencionados compuestos piro como materiales de partida.

30 De acuerdo a lo que antecede, la presente invención se refiere a compuestos farmacéuticos que contienen un esteroide en la posición 9 tiene la misma posición con

248594

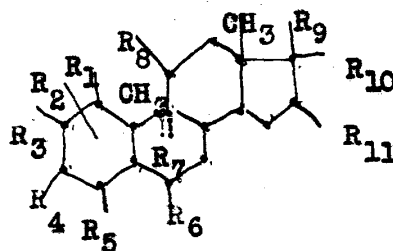
16



respecto al esqueleto esteroide como en piro-calciferol.

En las fórmulas de los compuestos de acuerdo a la presente invención el grupo 19-metilo de la molécula esteroide está indicado siempre por una línea interrumpida, lo que significa que este grupo ocupa la posición alfa con respecto al plano de la molécula esteroide. El átomo de hidrógeno en la posición 9 también está indicado por una línea interrumpida unida al átomo de carbono en consideración, lo que significa que estos compuestos están derivados de los piro-esteroides de los cuales por el momento se supone que este átomo de hidrógeno está en la posición alfa. Para completar debería notarse que todos los demás sustituyentes en los compuestos de acuerdo a la presente invención, mientras no se indique lo contrario puede estar en la posición alfa y beta.

La presente invención se refiere más en particular a compuestos de la fórmula general I y productos intermedios de la preparación de la misma



en la cual

R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

R₂ puede representar una doble ligadura en una o más de las posiciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, (II), 15 y 16.

R₃ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo e etilo, un átomo

248594



de halógeno, o un grupo hidroxil que puede estar esterificado o esterificado.

R₄ es un grupo ceto o un grupo hidroxil que puede estar esterificado o esterificado,

5 R₅ es un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno,

R₆ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un átomo de halógeno o un grupo hidroxil que puede estar esterificado o esterificado,

R₇ es un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno,

10 R₈ es un átomo de hidrógeno, un grupo ceto o un grupo hidroxil,

R₉ es un átomo de hidrógeno o un radical de hidrocarburo saturado o no con uno o seis átomos de carbono, o un radical hidrocarburo tal, en el cual 1 o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado por 1 o más grupos hidroxil o grupos hidroxil esterificados o esterificados y/o átomos de oxígeno de doble ligadura o que forman juntamente con R₁₀ un grupo ceto,

15

R₁₀ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil o un grupo hidroxil esterificado o esterificado, bajo el entendimiento que R₉ y R₁₀ no son ambos átomos de hidrógeno y que también R₉ y R₁₀, conjuntamente, pueden representar un átomo de oxígeno de doble ligadura, y

20

R₁₁ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxil o un grupo hidroxil esterificado o esterificado, o un grupo metilo.

De estos compuestos son importantes más en particular,

25

aqueéllos en los cuales R₁, R₃, R₅, R₆, R₇ y R₁₁ son átomos de hidrógeno, R₂ es una ligadura simple o una ligadura doble en una o más de las posiciones 1, 3, 4, 5, 6, y 7, R₄ un grupo ceto o un grupo hidroxil o un grupo hidroxil esterificado o esterificado, R₈ es un átomo de hidrógeno o un grupo ceto o un grupo hidroxil, R₉ es un grupo metilo, etinilo, etilideno,

248594



etilo, acetilo, acetilo hidroxilizado, o un grupo acetilo hidroxilizado en el cual el grupo hidroxilo está esterificado o esterificado, y R_{10} es un grupo hidroxilo esterificado o esterificado o no esterificado o no esterificado, o un átomo de hidrógeno o en el cual R_9 y R_{10} conjuntamente representan un átomo de oxígeno de doble ligadura.

Los compuestos de acuerdo a la presente invención pueden producirse recurriendo a los métodos ya conocidos para la producción de compuestos análogos con la condición de que los materiales de partida son: piro-ergo³calciferol y piro-cole-calciferol. De hecho, hay otras posibilidades para la producción de los compuestos de acuerdo a la presente invención. Por ejemplo, la estructura piro puede ser introducida en presencia de otras que las referidas cadenas laterales al ser calentado el derivado correspondiente con una estructura de vitamina D. Por ejemplo, es posible partir de compuestos en los cuales la cadena lateral representa la de las sapogeninas, por ejemplo diogenina.

Un método de producción de los compuestos de acuerdo a la presente invención está ilustrado esquemáticamente en las formulas adjuntas. La sustancia de partida es un compuesto de la fórmula general II.

En esta fórmula R es un grupo ceto o hidroxilo y R puede ser una doble ligadura entre los átomos de carbono 4 y 5. Q^I y Q^{II} son radicales hidrocarburo alifáticos inferiores, con 1 a 6 átomos de carbono mientras que cualquiera de estos grupos puede representar también un átomo de hidrógeno. Una sustancia de partida muy adecuada es aquella en la cual Q^{II} es un átomo de hidrógeno, Q^I es un grupo 3-metil-butanol-2, R es un grupo ceto y R una doble ligadura entre los átomos de carbono 4 y 5.

248594



mientras que el núcleo tiene la misma estructura que el piro-
-ergo-calciferol. Mediante una descomposición oxidante estos
compuestos de partida son convertidos en compuestos de la
fórmula general III. ^{III} Q es un átomo de hidrógeno o un grupo
5 hidroxilo. Los compuestos de acuerdo a la fórmula III son luego
convertidos en compuestos de la fórmula IV. A este grupo de sus-
tancias pertenecen, entre otras las enaminas y los enol-acilatos.
De acuerdo a ello ^V Q indica un átomo de hidrógeno y ^{IV} Q es un
radical de una amina secundaria o un radical o-acilo. Sin embargo,
10 este grupo de compuestos puede comprender además sustancias en
las cuales ^{IV} Q es un átomo de hidrógeno y ^V Q un radical hidrocar-
bono alifático inferior o un radical fenilo o en el cual ^{IV} Q y
^V Q son ambos un radical hidrocarbano alifático inferior o ambos
un radical fenilo.

15 Por oxidación de los compuestos de la fórmula IV se
obtiene los compuestos de acuerdo a la presente invención de la
fórmula V. Estos compuestos si poseen un sistema 3-ceto-delta-4,
son llamados piro-progesterona en la presente memoria. El término
piro indica la afiliación en la estructura al núcleo del esqueleto
20 esteroide de piro-ergo-calciferol.

Los compuestos de las fórmulas III, IV y V son sustan-
cias de partida adecuadas para la producción de otros productos
intermedios importantes en la obtención de compuestos de acuerdo
a la presente invención. Partiendo de estos grupos de compuestos,
25 pueden producirse los compuestos de la fórmula VI. En estos
compuestos, ^{VI} Q es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y ^{VII} Q
un grupo aldehido (o un compuesto de adición del mismo) o un
grupo o-acilo o COOR- en que R es un radical hidrocarbano alifático
inferior con 1 a 6 átomos de carbono. Por la oxidación de los
30 compuestos de la fórmula VI son producidos los compuestos de la
fórmula VII de los cuales si fuera deseable, son obtenidos los

248594



compuestos de acuerdo a la presente invención (fórmula VIII), si fuera deseable por reducción del grupo 17-ceto o por la adición de un compuesto metálico orgánico, si fuera deseable con una reducción subsiguiente, estando disponibles en estos compuestos de la fórmula VIII en la posición 17 del esqueleto esteroide, grupos R^9 y R^{10} de los cuales R^9 es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo esterificado y R^{10} es un átomo de hidrógeno, o R^9 es un radical hidrocarbónico alifático inferior saturado o no, con 1 a 3 átomos de carbono y R^{10} es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo esterificado.

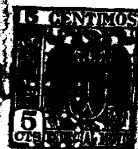
Para los detalles de la producción descrita precedentemente para los compuestos de la fórmula VIII partiendo de los compuestos VII, VI, V, IV, III, y II, se hace referencia a la descripción que sigue más adelante.

Otro método diferente para producir los compuestos de acuerdo a la presente invención podría comprender, entre otros, la descomposición oxidante de la cadena lateral saturada de los 10-alfa-metilo-esteroides, por ejemplo la del piro-colo-calciferol o del piro-ergo-calciferol completamente saturado, por ejemplo con ácido crómico en que pueden producirse los compuestos 17-ceto y 17-acilo correspondientes con los ácidos etio, nor y bis-nor-colene y colene correspondientes, compuestos que forman parte de los compuestos de acuerdo a la presente invención o pueden ser convertidos en estos últimos.

La primera parte del presente invento se refiere a un método de producción de nuevos esteroides y se caracteriza por el hecho de que un compuesto de la fórmula II es sometido a una descomposición oxidante para obtener compuestos de la fórmula III. En estas fórmulas Q^I y Q^{II} son radicales hidrocarbónico alifáticos inferiores o uno de los grupos Q^I o Q^{II} es un átomo de hidrógeno.

248594

16 JUN 1954



Este método es particularmente importante para la conversión de los compuestos de la fórmula II en los cuales ^I es un grupo 3-metilo-butano-y 1-2- y Q ^{II} es un átomo de hidrógeno, y R⁴ y R² tienen el significado precedente, con la condición de que si R⁴ es un grupo hidroxil esterificado o esterificado y R² es una doble ligadura, preferentemente, es protegida con respecto a la oxidación, por ejemplo mediante conversión en un dibromuro. Ambos átomos de bromuro pueden separarse fácilmente después de la descomposición oxidante, al reducirse el compuesto con zinc en polvo en ácido acético glacial. Sin embargo esta protección no se necesita para productos de partida en los cuales está disponible un sistema 3-aceto-delta-4- en el anillo A.

Como alternativa, la doble ligadura puede protegerse mediante la conversión en una epoxida, por ejemplo, por reacción con peróxido de hidrógeno en un medio alcalino, la epoxida puede ser descompuesta con KI en un medio ligeramente ácido por ejemplo, ácido acético, restableciéndose la doble ligadura.

Para la descomposición oxidante de un compuesto de la fórmula II, puede elegirse entre un número bastante grande agentes oxidantes, puede usarse por ejemplo trióxido de cromo, bicromato de potasio, de sodio o amonio, permanganato de potasio y particularmente ozono. La reacción puede llevarse a cabo en un medio homogéneo, heterogéneo o acuoso. El compuesto que debe ser oxidado puede estar disponible tanto en el estado disuelto como suspendido.

Como solventes pueden usarse por ejemplo hidrocarburos líquidos alifáticos o aromáticos resistentes a la oxidación, o mezclas de los mismos, por ejemplo los hidrocarburos alifáticos superiores tales como éter de petróleo, ligroina, nafta, o hidro-

248594



5 carbonos cromáticos, por ejemplo benceno, tolueno, mesitileno. Han resultado muy adecuados además un número de hidrocarburos alifáticos inferiores halogenados, por ejemplo dietilene cloruro, etilene cloruro, cloroformo, tetracloruro de carbono, monoclorobenceno. Si el compuesto que debe ser oxidado es sometido a la reacción en un estado suspendido se utiliza preferentemente un solvente polar, por ejemplo agua, como medio.

10 La Oxidación con trióxido de cromo puede llevarse a cabo en medio alcalino, neutro o ácido. La alcalinidad del medio de reacción puede lograrse por ejemplo agregando a la mezcla de los componentes de reacción una base orgánica de nitrógeno terciario, por ejemplo, piridina, calidina, piperidina, quinolina, etc. Si la reacción se lleva a cabo en un medio ácido, la misma preferentemente transcurre en ácido acético o en un ácido carboxílico alifático inferior, líquido diferente con 1 o 10² átomos de carbono, por ejemplo ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido hexánico, ácido heptánico, ácido nonánico, ácido isobutírico, etc. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido inorgánico fuerte, preferentemente ácido sulfúrico.

20 Si la descomposición oxidante debe transcurrir con bicromato de potasio, de sodio o de amonio, es deseable que el medio de reacción sea ácido, lo que puede asegurarse agregando un ácido inorgánico fuerte, preferentemente sulfúrico.

25 La oxidación con permanganato de potasio también puede llevarse a cabo en un medio alcalino, neutro o ácido; en este caso las condiciones de reacción pueden ser las mismas que las descritas con referencia a la oxidación con trióxido de cromo.

30

248594



Con la oxidación con trióxido de cromo, bicromato de potasio o de sodio o permanganato de potasio se producen generalmente los correspondientes ácidos de los compuestos de acuerdo a la fórmula III en los que Q es un grupo hidroxil.

- 5 Sin embargo, la descomposición oxidante de un compuesto de la fórmula II preferentemente se lleva a cabo con ozono. Esto se logra convenientemente disolviendo el compuesto que debe ser oxidado en uno de los disolventes mencionados precedentemente e introduciendo ozono en el líquido. Es aconsejable
- 10 mantener la temperatura a un valor bajo durante la reacción, por ejemplo entre -100°C y $+30^{\circ}\text{C}$, preferentemente entre -80°C y $+10^{\circ}\text{C}$. La concentración del compuesto que debe ser oxidado no está limitada a límites estrechos y la misma puede encontrarse por ejemplo entre 0,5% en peso y la concentración de saturación.
- 15 La selectividad de la reacción puede ser aumentada además, en presencia del sistema 3-ceto-delta-4- en el esteroide de partida, agregando una base de nitrógeno orgánico a la mezcla de reacción; particularmente la piridina ofrece resultados buenos en este caso.
- 20 Como resultado de la ozonización se produce una ozonida que, después de la separación, provee un ácido o un aldehído de la fórmula III. Esta separación puede lograrse con agentes reductores u oxidantes. Como un agente reductor puede usarse, por ejemplo, zinc en polvo en ácido acético glacial, o hierro
- 25 en polvo en ácido sulfúrico. Otros aldehídos alifáticos por ejemplo formaldehído, paraformaldehído, acetaldehído, butanal, propional, o aldehídos aromáticos, por ejemplo benzaldehído y además aldehídos sacaroidales, por ejemplo glucosa, pentosa. Preferentemente, la descomposición de la ozonida se lleva a
- 30 cabo con medios reductores débiles, si R_1 y R_2 representan un



248594

16

4.7.53

sistema 3-ceto-delta^{4.6} o un sistema 3-ceto-delta^{4.7} En

estos casos pueden usarse los aldehidos mencionados.

5

Si la descomposición se logra por reducción se obtienen como regla aldehidos. Con esta reacción es ventajoso usar una atmósfera inerte, preferentemente una atmósfera de nitrógeno con el fin de impedir la oxidación del aldehido formado. Como agente oxidante para la descomposición de la ozónida pueden usarse peróxido de hidrógeno o una solución alcalina de permanganato de potasio.

10

Esta parte del presente invento es particularmente importante para la producción de los aldehidos de acuerdo a las fórmulas X y XIV, compuestos éstos que pertenecen a la serie de lumisterol-calciferol y piro-ergo-calciferol, respectivamente. Los compuestos son productos intermediarios valiosos para la producción de los compuestos de acuerdo a la presente invención.

15

Una sustancia de partida particularmente adecuada es delta^{4.22} -pirostadiene-3-on, fórmula XV. Este compuesto es obtenido por la oxidación de Oppernauer de piro-calciferol, seguida por la isomerización del producto de oxidación (Fórmula XIII) en un medio ácido en propanol-2, para obtener delta^{4.6.23} -pirostatriene-3-on (fórmula XIV) y reducción subsiguiente de la la ligadura doble delta⁶ por ejemplo con H en NH.

20

Esta parte del presente invento está ilustrada en los ejemplos Ia, Ib y Ic.

25

Productos intermediarios muy importantes para la producción de los compuestos de la fórmula I son los compuestos de la fórmula general IV. En esta fórmula Q^V es un átomo de hidrógeno y Q^{IV} es una amina secundaria que está ligada al átomo de nitrógeno del mismo átomo de carbono al cual está ligado también Q^V o un grupo O-acilo o un grupo fenilo o alquilo.

30

248594

16



Además, Q^V puede ser un grupo fenilo o alquilo.

En general los compuestos de acuerdo a la fórmula IV pueden ser producidos partiendo de los compuestos de la fórmula III en que Q^{III} tiene el significado ya mencionado, es decir es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo. Para la producción de compuestos de acuerdo a la fórmula IV, Q^{III} también puede ser un grupo O-alquilo o un átomo de halógeno. Estos compuestos se obtienen por esterificación de un ácido de la fórmula III o por halogenación del mismo, con un agente halogenante, que es capaz de reemplazar un grupo hidroxilo en un ácido por un átomo de halógeno.

La producción de los compuestos según la fórmula IV partiendo de los compuestos de la fórmula III puede llevarse a cabo de distintas maneras según los significados de Q^{III} , Q^{IV} y Q^V . Varios de estos métodos, que ya son conocidos y están descritos en la literatura, serán indicados brevemente más adelante.

Los métodos están divididos en dos grupos, en el primero de los cuales, que será designado por la letra A en la presente, Q^{III} es un átomo de hidrógeno y Q^{IV} también es un átomo de hidrógeno. En el segundo método que será designado por B, Q^{III} es un grupo O-alquilo o un grupo hidroxilo y Q^V es un grupo fenilo o alquilo.

A.-- Q^{III} y Q^V son átomos de hidrógeno.--

A este grupo pertenecen tres métodos para los casos en que Q^{IV} es un amina secundaria, un grupo O-acilo, un grupo fenilo o un grupo alquilo, respectivamente.

a) Q^{IV} es una amina secundaria.--

La reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar un aldehído de la fórmula III con una amina secundaria, siendo

248594

16



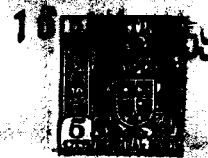
tales las condiciones que se separa agua. Como aminas secundarias pueden usarse por ejemplo, aminas dialifáticas inferiores con 1 a 6 átomos de carbono o derivados de las mismas, por ejemplo, amina dietílica, di-isopropilamina, dibutilamina, dibencilamina una amina dialifática hidroxilada, por ejemplo dietanolamina, dimetanolamina, dipropanolamina, dibutanolamina, dipentanolamina. Aminas muy adecuadas son aminas cíclicas por ejemplo piperidina.

Es esencial que durante la reacción del aldehído con la amina secundaria se separe el agua. A fin de lograr este efecto, puede agregarse un catalizador a la mezcla de reacción de modo que es acelerada la separación del agua. Un compuesto adecuado para este fin es, por ejemplo, el ácido paratolueno-sulfónico.

Sometiendo la mezcla durante la reacción a una destilación aceotrópica, se impide que el agua ya formada impida la conversión al producto final deseado. Con este fin puede agregarse un solvente adecuado a la mezcla de reacción, por ejemplo benceno o tolueno, la capa de agua puede ser separada del destilado y la capa solvente puede ser introducida o no nuevamente en la mezcla de reacción. Un método muy adecuado consiste en sacar el destilado con sustancias extractoras de agua, mientras que el solvente secado es reintroducido en la mezcla de reacción. Como agentes secantes pueden usarse por ejemplo óxidos inorgánicos, por ejemplo óxido de calcio, óxido de bario o alúmina.

La reacción entre el aldehído y la amina secundaria puede ocurrir en presencia de un solvente. Con este fin pueden usarse por ejemplo solventes alifáticos o aromáticos, tales como éter de petróleo, ligroína, hexano, ciclohexano, benceno,

248594



tolueno, xileno; además éteres alifáticos tales como éter dietílico, éter di-isopropílico, éter dibutílico, éter di-isobutílico, tetrahidrofurano, etc. Además una cantidad en exceso de la base secundaria puede servir como solvente.

5 La temperatura de reacción preferentemente es elegida entre por ejemplo 25 y 100° C. Resultados muy satisfactorios se obtienen a una temperatura de reacción comprendida entre 40 y 102° C. Debería notarse que ciertas aminas secundarias podrían intervenir en reacciones secundarias si en la posición 3 del esqueleto esteroide está presente en la molécula un grupo ceto en presencia o no de una doble ligadura delta⁴. En un caso tal es aconsejable hacer reaccionar cantidades equimolares de la base secundaria y del aldehído y no usar una cantidad en exceso de base como solvente. También si se usa una cantidad equimolar del agente en-aminante y la reacción se lleva a cabo con un compuesto del sistema 3-ceto-delta⁴, puede formarse como producto secundario la di-enamina.

10

15

b) q^{IV} es un grupo q-acilo.-

Para la producción de estos compuestos un aldehído de la fórmula III se hace reaccionar con un anhídrido de ácido en presencia de una sal alcalina del ácido o del cloruro de ácido o de una base orgánica de nitrógeno terciario, por ejemplo, piridina.

20

Como anhídrido puede usarse el de un ácido carboxílico alifático inferior, con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico o ácido valérico. Como una sal alcalina del ácido puede usarse por ejemplo la sal de sodio o de potasio.

25

También esta reacción debe llevarse a cabo en presencia de un ligante de agua o bajo condiciones tales que el agua for-

30

248594

18

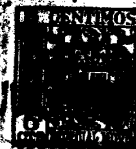
mada es retirada del medio de reacción durante la reacción.

En los casos precedentes, el anhídrido de ácido o el cloruro de ácido actúan como ligantes de agua. Por esta razón es aconsejable llevar a cabo la reacción del aldehído con una cantidad en exceso del anhídrido de ácido o del cloruro de ácido. Además pueden estar presentes solventes inertes, tales como por ejemplo hidrocarbónos alifáticos o aromáticos pero esto no es una exigencia. La temperatura de la reacción está comprendida preferentemente entre 100 y 150° C, preferentemente entre 40 y 110° C. Debería notarse que, si en la posición 3 del esqueleto esteroide está presente un grupo ceto, no ocurrirán aquellas complicaciones que pueden ocurrir en la reacción descrita en el párrafo a).

c) Q^{IV} es un grupo fenilo o alquilo.-

Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar un aldehído de la fórmula III con un compuesto de Grignard fenilo o alquilo, por ejemplo, bromuro de fenil-magnesio o el compuesto Grignard de un bromuro alifático inferior con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, de metil-bromuro, etil-bromuro, propil-bromuro-isopropil-bromuro, butil-bromuro, isobutil-bromuro y etc. La reacción debería llevarse a cabo bajo las condiciones normales para la reacción de Grignard, es decir bajo condiciones anhidras y preferentemente en presencia de un eter alifático como solvente. Con esta reacción se obtiene, como compuesto intermediario O MgBr que es convertido en el compuesto hidroxí correspondiente por descomposición en un medio neutro o débilmente ácido, preferentemente un medio acuoso al cual puede agregarse ácido clorhídrico 2N o ácido sulfúrico 2N. Este compuesto hidroxí es convertido por deshidratación, por ejemplo por calentamiento en vacío, y en presencia o no de un

248594



agente deshidratante, en un compuesto de la fórmula IV.

B.- Q^{III} es un O-alquilo o halógeno, Q^{IV} y Q^V son grupos fenilo o alquilo.-

a) Q^{III} es O-alquilo.-

5

Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar un ester de la fórmula III con un compuesto Grignard fenilo o alquilo. El ester consiste en este caso de un ester alifático, mientras que el grupo alquilo representa un radical hidrocabono alifático inferior con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 10 o pentilo. Como compuesto de Grignard puede usarse por ejemplo bromuro de fenil-magnesio o bromuro de metil, etil, propil, isopropil, o butil-magnesio. La reacción puede llevarse a cabo en las condiciones conocidas para las reacciones de Grignard.

15

Durante la reacción de cupla, un compuesto intermediario es un $OMgBr$ que debe ser sometido a la deshidratación después de la descomposición con agua o ácidos hidrosos diluidos por ejemplo ácido sulfúrico diluido o ácido clorhídrico diluido, formándose así un compuesto hidroxil. Esto puede llevarse a cabo 20 destilando el compuesto hidroxil hasta la sequedad, si fuera deseable en presencia de un agente deshidratante, por ejemplo, sometiendo el compuesto a una acción de reflujo con anhídrido de ácido acético y piridina o calentando la substancia con iodo en anhídrido de ácido acético o con ácido acético con o 25 sin tionil-cloruro disuelto en tolueno.

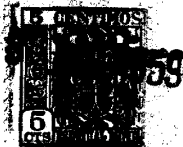
b) Q^{III} es halógeno por ejemplo cloro.-

25

Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar un haluro ácido por ejemplo el cloruro ácido o el bromuro ácido de la fórmula III con difenil-cadmio o con un compuesto de 30 zinc de Grignard por ejemplo C_6H_5ZnCl .

30

248594



La cetona producida en esta reacción es sometida luego a una reacción de Grignard con bromuro de fenil o alquil magnesio, de modo que después de la descomposición del producto de reacción en un medio neutro o ácido, es producido un compuesto hidroxil que rinde, por deshidratación bajo las condiciones ya descritas (calentamiento en vacío, calentamiento con ácido acético, calentamiento con yodo en anhídrido de ácido acético) un compuesto de la fórmula IV. Debería notarse que, de acuerdo con la reacción mencionada en último término pueden obtenerse compuestos en los cuales Q^{IV} y Q^V no son necesariamente idénticos y en los que, por ejemplo, Q^{IV} es un grupo fenilo y Q^V es un radical hidrocarbónico alifático con 1 a 6 átomos de carbono.

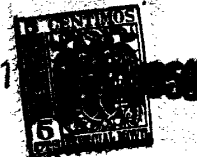
Además debe mencionarse que, si en las reacciones descritas bajo A o B, Q^{III} , Q^{IV} o Q^V es un grupo alquilo o contiene un grupo tal, o es un grupo tal, ellos representan preferentemente un radical hidrocarbónico alifático con 1 a 6 átomos de carbono, más en particular, con 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo etilo, isopropilo o propilo.

Las reacciones descritas precedentemente son particularmente importantes para la producción de los compuestos de la fórmula IV en los que Q^V es un átomo de hidrógeno, Q^{IV} es un grupo O-acilo o un radical de una amina secundaria. Particularmente el compuesto O-acetilo y el compuesto piperidino son productos finales muy interesantes de la presente reacción.

Como sustancia de partida se usa preferentemente el compuesto de la fórmula III en el cual Q^{III} es un átomo de hidrógeno. Partiendo de este compuesto pueden producirse entre otros, los importantes compuestos de la fórmula IV.

Los compuestos producidos de acuerdo con esta parte del

248594



presente invento son particularmente importantes para la producción de los compuestos de la fórmula V y también de la fórmula VI.

5 Finalmente debería mencionarse que son posibles isómeros de los compuestos de la fórmula IV debido a la asimetría de la molécula alrededor de la ligadura doble delta²⁰⁽²²⁾.

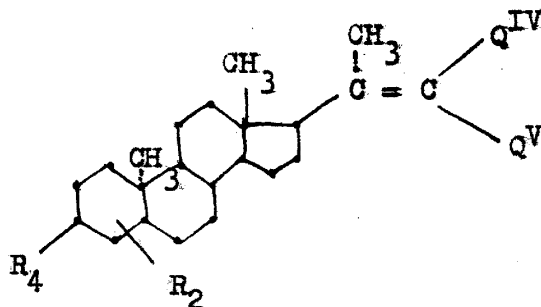
Esta parte del invento está ilustrada en los ejemplos 2a y 2b por la preparación de los compuestos de la fórmula XVII y XIX.

10 Los compuestos de la fórmula general IV obtenidos por los métodos descritos precedentemente son muy adecuados para la producción de los compuestos en los que en la posición 17, está un grupo acetilo y un átomo de hidrógeno. Todos estos compuestos son novedosos y no han sido descritos hasta ahora
15 en la literatura. Los compuestos se destacan por su acción fisiológica particular y son muy notables por la acción hormonal de los compuestos de este grupo.

La presente invención se refiere además no solamente a este nuevo grupo de compuestos sino también al método de producción de estas sustancias.
20

De acuerdo con esta parte del presente invento, los nuevos esteroides son producidos oxidando compuestos de la fórmula general

25



30

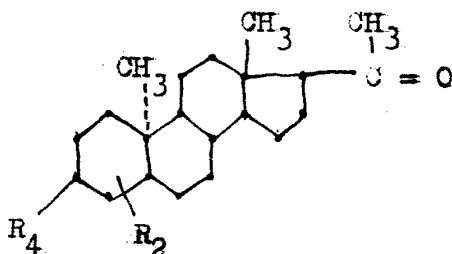
248594

10



en que R_4 , R_2 , Q^{IV} y Q^V tienen los significados precedentes para obtener compuestos de la fórmula general

5



10 La producción se lleva a cabo oxidando compuestos de la fórmula IV bajo condiciones no severas de modo que no se produce la descomposición completa de la cadena lateral en el átomo de carbono 17. Los agentes oxidantes que son adecuados para este fin son por ejemplo, ozono, trióxido de cromo, bicromato
15 da sodio, de potasio o de amonio, y permanganato de potasio. Como regla, la oxidación se lleva a cabo con ozono en un medio neutro, pero la oxidación con los otros agentes ya citados puede transcurrir tanto en un medio ácido como alcalino. La temperatura de reacción es preferentemente bastante baja es
20 decir entre -100°C y $+100^{\circ}\text{C}$.

Para la oxidación con ozono usualmente se aplica una temperatura de reacción ligeramente inferior que para la oxidación con los otros medios mencionados previamente. Cuando se utiliza ozono la temperatura de reacción usual está comprendida entre -100 y $+30^{\circ}\text{C}$, preferentemente entre -80°C y $+10^{\circ}\text{C}$.
25 Para los otros agentes oxidantes, la temperatura de reacción puede ser ligeramente superior, por ejemplo entre -20 y $+100^{\circ}\text{C}$, pero preferentemente entre -10 y $+30^{\circ}\text{C}$. Además es aconsejable impedir la hidrólisis de la enamina y para esto el compuesto
30 que debe ser oxidado es agregado, lentamente y en partes, al

248594

agente oxidante y de llevar la oxidación con ayuda de diluyentes no oxidables. Como diluyentes pueden usarse más en particular hidrocarburos aromáticos o alifáticos resistentes a la oxidación por ejemplo eter de petroleo, ligroina, nafta, benceno, tolueno, mesitileno. Como diluyentes muy adecuados se pueden usar hidrocarburos alifáticos o aromáticos inferiores halogenados, por ejemplo, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, o monocloro benceno, la oxidación puede transcurrir tanto en un medio homogéneo como heterogeneo. El compuesto que debe ser oxidado puede estar presente tanto en estado disuelto como suspendido. Si los compuestos que deben ser oxidados son sometidos a la reacción en estado suspendido, se usa como medio preferentemente un solvente polar, por ejemplo agua. Como alternativa, los compuestos que deben ser oxidados pueden ser disueltos en uno de los hidrocarburos orgánicos mencionados previamente a los cuales se agrega una solución acuosa de uno de los agentes oxidantes sólidos.

La oxidación con trióxido de cromo pueda transcurrir tanto en un medio alcalino como neutro o ácido. La alcalinidad del medio de reacción puede lograrse por ejemplo, agregando a la mezcla de los componentes de reacción una base orgánica de nitrógeno terciario, por ejemplo colidina piridina, piperidina, quinolina, dietil-anilina, dimetil-anilina y etc. Si la reacción se lleva a cabo en un medio ácido, la misma transcurre preferentemente en ácido acético glacial o en un ácido carboxílico líquido alifático inferior diferente o en una mezcla de los mismos, por ejemplo ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido pentano-carboxílico, ácido hexano-carboxílico, ácido heptano-carboxílico, ácido isobu-



248594

tírico y etc. Sin embargo, la reacción puede llevarse a cabo también en presencia de un ácido inorgánico preferentemente ácido sulfúrico. Si la descomposición oxidante se lleva a cabo con bieromato de potasio, de sodio o de amonio, es deseable que el medio de reacción sea ácido. Esto se asegura preferentemente, agregando ácido sulfúrico o ácido acético. La oxidación con permanganato de potasio también puede transcurrir en un medio alcalino, neutro o ácido; las condiciones de reacción pueden ser las mismas que las descritas precedentemente para la oxidación con trióxido de cromo. Dado que la oxidación con ozono se lleva a cabo cuantitativamente, es aconsejable no hacer pasar una mayor cantidad de ozono a través del líquido que contiene el compuesto que debe ser oxidado que la requerida para la oxidación deseada. Para la oxidación con los otros medios mencionados previamente puede usarse una pequeña cantidad en exceso del agente oxidante.

La concentración del compuesto que debe ser oxidado no está sujeta a límites estrechos. Se obtienen resultados satisfactorios cuando la sustancia de partida está contenida en el medio de reacción en una cantidad de 0,1 a 20% en peso, preferentemente entre 1 a 10% en peso. Después de la oxidación con los agentes oxidantes sólidos mencionados previamente, la sustancia obtenida puede ser aislada de una manera convencional, desde la mezcla de reacción. Cuando se usa una cantidad en exceso del agente oxidante es ventajoso reducirlo primeramente con una cantidad suficiente de un alcohol alifático inferior, por ejemplo metanol o etanol. Luego la mezcla de reacción es vertida en agua, después de lo cual la mezcla es extraída con un solvente orgánico, de modo que la cetona producida es separada en estado substan-

248594

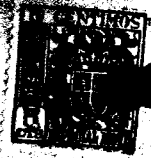
16 JUN



cialmente puro. Si la oxidación se lleva a cabo con ozono,
es necesario descomponer el producto de oxidación inicialmen-
te formado (una ozónida). Esta descomposición puede llevarse
a cabo con agentes reductores o oxidantes y además, con alde-
5 hidos alifáticos, por ejemplo formaldehído, paraformaldehído,
acetaldehído, butanal, propional, o aldehidos aromáticos, por
ejemplo benzaldehído y además, aldehidos sacaroidales, por
ejemplo glucosa, pentosa. Preferentemente, la descomposición
de la ozonida se lleva a cabo con medios reductores débiles si
10 R_4 y R_2 representan un sistema 3-ceto-delta⁴⁻⁶ o un sistema
3-ceto-delta^{4.7}. En estos casos pueden usarse los aldehidos
ya mencionados. Como agente reductor puede usarse por ejemplo
zinc en polvo con ácido acético o hierro en polvo con ácido
sulfúrico. Como agente oxidante para la descomposición de la
15 ozónida puede usarse por ejemplo peróxido de hidrógeno o una
solución alcalina de permanganato de potasio.

Si el anillo A del esqueleto esteroide tiene una doble
ligadura en la posición 4 (delta⁴) y si esta doble ligadura
no está en conjugación con un grupo 3-ceto, es aconsejable
20 proteger esta doble ligadura para que no sea atacada por los
agentes oxidantes mencionado previamente. Esta protección pue-
de obtenerse convirtiendo el compuesto, con anterioridad a la
oxidación en un 4.5-dibromuro, por ejemplo, agregando a una
solución del compuesto la cantidad requerida de una solución
25 de bromo líquido en, por ejemplo, cloroformo, y separando lue-
go después de la oxidación los átomos de bromo, por ejemplo,
por reducción con zinc en polvo en ácido acético glacial. En
un caso tal, la doble ligadura delta⁴ también puede ser pro-
tegida convirtiendo el compuesto en una epóxida, por ejemplo
30 haciendo reaccionar la sustancia de partida con peróxido de

248594



5 hidrógeno en un medio alcalino y, después de la oxidación de la cadena lateral, descomponiendo la epóxida. Esta descomposición de la epóxida, puede llevarse a cabo con un agente reductor, por ejemplo los agentes ya citados, o mediante una reacción con una solución de ioduro de potasio en ácido acético.

10 Compuestos de partida adecuados para la producción de los compuestos de la fórmula V son, en general, los compuestos de la fórmula IV que están descriptos en la parte precedente del presente invento. Pueden mencionarse en particular aquellos compuestos en los cuales Q^V es un átomo de hidrógeno y Q^{IV} es un radical amino secundario cuyo átomo de nitrógeno está ligado al átomo de carbono al cual también está ligado Q^V o un radical O-acilo. El radical amino secundario preferentemente es el grupo piperidino, pero como muy adecuado han resultado también radicales de aminas secundarias alifáticas inferiores con 1 a 6 átomos de carbono. Como tales podemos mencionar: amina-dietilica, amina-dipropílica, amina-di-isopropílica, amina dibutílica o amina diisobutílica. Además
15 pueden usarse derivados hidroxilados de estas aminas, por ejemplo dietanol-amina, dipropanol-amina. Como ejemplo de un grupo O-acilo se hace referencia en particular a aquellos radicales en los cuales el grupo acilo es el radical de un ácido carboxílico alifático con 1 a 6 átomos de carbono. Como
20 tales podemos mencionar preferentemente como un grupo O-acilo, el grupo $O-CO.CH_3$ (acetilo) y además, el grupo propionilo, butirilo y valerilo.

25 Uno de los compuestos de acuerdo a la presente invención que posee importancia particular es una substancia que será llamada en la presente piro-progesterona. Debería notar-
30

248594



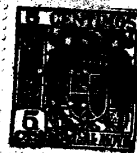
se que el prefijo "piro" no significa en la presente que el compuesto es obtenido mediante el calentamiento de progesterona, sino que la estructura del compuesto y su configuración son comparables con las de piro-ergo-calciferol. El compuesto puede estar caracterizado por un sistema 3-ceto-delta⁴ en el anillo A, un anillo B, C y D saturado, y grupo acetilo en la posición 17, un grupo 10-alfa-metilo y presumiblemente, un átomo de hidrógeno 9-alfa (fórmula XVIII).

El compuesto puede ser caracterizado además, por su acción fisiológica. El compuesto es progestativo, como la progesterona, pero es menos tónico que esta última substancia. Además es muy notable que, cuando se han determinado las propiedades de piro-progesterona de acuerdo a la presente invención no se ha encontrado una acción androgénica. Esta acción androgénica ha sido mencionada como una desventaja de otras substancias progestativas. La ausencia de esta actividad ha sido comprobada para la piroprogesterona en experimentos con ratas. En base de experimentos que se han llevado a cabo con conejos y ratas se ha determinado además, que el compuesto de acuerdo a la presente invención no afecta la gravidez de conejos y ratas.

En el Ejemplo 3, esta parte del presente invento está ilustrada mediante una descripción de la preparación de piroprogesterona.

La presente invención se refiere además a la oxidación de los compuestos de la fórmula VI para convertirlos en compuestos de la fórmula general VII. En estas fórmulas R_4 y R_2 tienen los significados ya citados, mientras Q^{VI} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y Q^{VII} es un grupo aldehído o compuestos de adición del mismo, o un grupo O-acilo o un grupo COOR- en el cual R designa un radical hidrocarbónico alifático

248594



1959

con 1 a 6 átomos de carbono. Si Q^{VII} tiene este último significado, Q^{VI} siempre es un átomo de hidrógeno.

5 La oxidación puede llevarse a cabo ventajosamente de una manera descrita para la oxidación de los compuestos de la fórmula general IV con miras a transformarlos en compuestos de la fórmula general V, es decir como agentes oxidantes pueden usarse ozono, trióxido de cromo, sales alcalinas del ácido crómico, por ejemplo bicromato de sodio o de potasio, y además perman-
10 ganato de potasio. La reacción además puede transcurrir en un medio homogéneo o heterogéneo y en un medio acuoso, El compuesto que debe ser oxidado puede estar disponible en estado disuelto o suspendido.

15 Un compuesto que debe ser oxidado es convertido en un medio homogéneo, los solventes que deben usarse son en primer lugar hidrocarburos alifáticos o aromáticos por ejemplo eter de petróleo, ligroina, nafta o hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o mesitileno. Como muy adecuados han resultado un número de hidrocarburos alifáticos inferiores halogenados, por ejemplo dicloruro de metileno, bicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o monoclorobenceno.
20 Si el compuesto que debe ser oxidado es sometido a la reacción en estado suspendido se usa preferentemente un solvente polar por ejemplo agua, como medio. La oxidación con ozono puede llevarse a cabo fácilmente y por lo tanto se la prefiere con respecto a los otros agentes oxidantes mencionados precedentemente. Preferentemente un compuesto de la fórmula VI es disuelto en uno de los hidrocarburos alifáticos o aromáticos halogenados o no, después de lo cual aire con contenido de ozono u oxígeno es hecho pasar a través de la solución. Es aconsejable
25 30 mantener la temperatura a un valor bajo durante la reacción.



1958

Se obtuvieron resultados satisfactorios dentro del rango de temperaturas de -100 a $+30^{\circ}\text{C}$. Los mejores resultados se obtuvieron entre la zona de temperatura de -80 a $+10^{\circ}\text{C}$. La concentración del compuesto que debe ser ozonizado no está sometida a límites estrechos; la misma puede encontrarse por ejemplo entre $0,5\%$ en peso y la concentración de saturación. Debido a la ozonización se forma una ozónida que, después de ser descompuesta con agentes reductores u oxidantes, produce una cetona de la fórmula VII. Como agente reductor puede usarse por ejemplo, zinc en polvo con ácido acético glacial o hierro en polvo con ácido sulfúrico. Además pueden usarse aldehídos alifáticos por ejemplo formaldehído, paraformaldehído, acetaldehído, butanal, propional, o aldehídos aromáticos por ejemplo benzaldehído y además aldehídos sacaroidales, por ejemplo glucosa o pentosa. Preferentemente la descomposición de la ozónida se lleva a cabo con medios reductores débiles si R_4 y R_2 representan un sistema 3-ceto-delta^{4.6} o 3-ceto-delta^{4.7}. En estos casos pueden usarse los aldehídos mencionados.

Si la ozónida fuera convertida por descomposición oxidante en un compuesto de la fórmula VII podría usarse con este fin, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, o una solución alcalina de permanganato de potasio. La oxidación de un compuesto de la fórmula VI con trióxido de cromo puede transcurrir en un medio alcalino, neutro o ácido. Un medio de reacción alcalino pueda obtenerse por ejemplo, agregando a la mezcla de los componentes de reacción una base orgánica de nitrógeno terciario, por ejemplo, piridina, colidina, piperidina, quinolina, dimetil o dietilnilina y etc. Si la reacción se lleva a cabo en un medio ácido, esto preferentemente se hace en presencia de un ácido carboxílico alifático inferior, por ejemplo, ácido

248594

18 1939

acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico,
ácido pentano carboxílico, ácido hexano carboxílico, ácido
heptano carboxílico, ácido isobutírico y etc. Sin embargo en
lugar de usar un ácido carboxílico alifático, puede emplearse
5 un ácido inorgánico, preferentemente ácido sulfúrico.

Si la descomposición oxidante de un compuesto de la fórmula VI se lleva a cabo con bicromato de potasio de sodio o de amonio, es deseable que el medio de reacción sea ácido. Preferentemente esto se logra agregando ácido sulfúrico diluido
10 al medio de reacción.

La oxidación con permanganato de potasio puede transcurrir en un medio alcalino, neutro o ácido.

En este caso las condiciones de reacción pueden ser las mismas descritas con referencia a la oxidación con trióxido de creomo. La reacción es particularmente adecuada para llevarse a cabo con aquellos compuestos en los que Q^{VI} es un grupo metilo y Q^{VII} es un grupo aldehído o productos de adición del último compuesto (por ejemplo HCN o compuestos de adición de bisulfito). Como compuestos de partida resultan particularmente adecuados aquellos en los cuales R_4 es un átomo ceto-oxígeno y R_2 es una doble ligadura entre los átomos de carbono 4 y 5, Q^{VI} es un grupo metilo y Q^{VII} es un agrupamiento de la fórmula IX.
15
20

La ventaja de la conversión de una configuración X si la hubiera en el átomo de carbono 17 de un compuesto de partida en la configuración XI, en la cual Q^I es un grupo $-CN$ o $-SO_2$, reside en el hecho de que la función aldehído en el grupo 21 en combinación con una doble ligadura carbono-carbono es bastante resistente a la oxidación, lo que ya no es el caso cuando esta estructura es destruida por la formación de compuestos
25
30

de adición. Finalmente debería mencionarse que los compuestos
obtenidos de acuerdo con esta parte del presente invento tie-
nen propiedades farmacológicas interesantes y pueden ser usa-
dos para la síntesis de compuestos novedosos, particularmen-
5 te los compuestos según la fórmula VIII.

Los compuestos de la fórmula VI debido a la isomeria
cis-tran; alrededor de la doble ligadura delta ¹⁷⁽²⁰⁾, puede
ocurrir en dos formas isoméricas.

Los compuestos usados como sustancias de partida de
10 acuerdo con esta parte del presente invento son compuestos
novedosos. Mas adelante se describirá brevemente como estos
compuestos pueden ser producidos.

Tal como se ha mencionado precedentemente, las substan-
cias de partida pueden disponerse en tres grupos diferentes:

15 A.- El mismo comprende los compuestos en los cuales Q^{VI}
es un grupo CH_3 y Q^{VII} es un grupo de la fórmula $C \begin{matrix} =O \\ -H \end{matrix}$ (o pro-
ductos de adición del mismo, por ejemplo con HCN o con bisul-
fito).

Grupo B:

20 Comprende las sustancias en las cuales Q^{VI} es un grupo
 CH_3 y Q^{VII} es un grupo O-acilo.

Grupo C:

25 Comprende los compuestos en los cuales Q^{VI} es un átomo
de hidrógeno y Q^{VII} es un grupo $-COOR$ en que R es un radical
hidrocarbónico alifático con 1 a 6 átomos de carbono.

Producción de compuestos del grupo A.-

Los compuestos asociados con este grupo de sustancias
pueden ser producidos según dos métodos.

30 De acuerdo al primer método, bromo es hecho reaccionar
con aldehidos de la fórmula III.

248594

959

Con esta reacción el átomo alfa hidrógeno (con respecto al grupo aldehído) es reemplazado por bromo con formación simultánea de hidrobromuro. Al extraerse de los compuestos formados (fórmula IIIA) el HBr, se obtienen sustancias de partida de la fórmula VI que resultan adecuados para la conversión de acuerdo a la presente invención en compuestos de la fórmula VII. La bromación puede llevarse a cabo satisfactoriamente disolviendo un aldehído de la fórmula III en un hidrocarburo alifático o aromático, halogenado o no, por ejemplo, eter de petróleo, ligroina, nafta, benceno, tolueno, mesitileno, dicloruro de etano, cloroformo, tetracloruro de carbono, cloruro de metileno, agregándose a esta solución, una solución de bromo en uno de los solventes precitados. Es aconsejable acelerar catalíticamente la formación del producto de sustitución de bromo, lo que puede llevarse a cabo exponiendo la mezcla de reacción a, por ejemplo, una lámpara incandescente convencional. Además es muy deseable que la mezcla de reacción contenga un aceptor de hidrobromuro con el fin de ligar el HBr formado en la reacción de sustitución. Con este fin puede usarse por ejemplo, carbonato de calcio suspendido o hidróxido de calcio; si fuera deseable puede usarse también piridina o una base de nitrógeno diferente. Sin embargo dado que estos compuestos son capaces de reaccionar con bromo, mientras se forman productos que de por sí poseen propiedades bromificadoras, existe la posibilidad de la formación de productos secundarios.

La temperatura de la bromificación preferentemente se encuentra entre 0 y 50°C, por ejemplo entre 20 y 30°C. La duración de la reacción es aproximadamente entre 1 a 3 horas. Con el fin de evitar en lo que sea posible la formación de productos secundarios, resulta deseable además agregar la solución

248594

16



de bromo de manera lenta y cuidar que la mezcla de reacción no contenga más bromo que el necesario para la formación del producto de sustitución de bromo. Además se ha encontrado que la exclusión de oxígeno de la reacción es ventajosa y que por lo tanto es aconsejable a cabo la reacción en una atmósfera de nitrógeno. La formación de productos secundarios no puede evitarse sin que se tomen precauciones especiales si el anillo A del esqueleto esteroide contiene una configuración 3-ceto-delta⁴, dado que en este caso puede ocurrir una sustitución en la posición 2 del esqueleto esteroide.

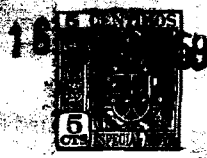
Si este agrupamiento está presente en una sustancia de partida adecuada, es aconsejable llevar a cabo la reacción de acuerdo con el segundo método descrito más adelante, el que también puede ser usado ventajosamente si la sustancia de partida no contiene una configuración 3-ceto-delta⁴.

De acuerdo al segundo método, bromo es agregado a una enamina de la fórmula IV, preferentemente la piperidino-enamina. En esta fórmula, sin embargo, el anillo de piperidina puede ser reemplazado por una amina secundaria diferente.

La adición de bromo a estas enaminas, preferentemente se lleva a cabo a una temperatura inferior, preferentemente a una temperatura comprendida entre -80 y + 20°C, por ejemplo entre -55 hasta 0°C.

Además es aconsejable usar cantidades equimolares de bromo (es decir la cantidad requerida para la adición de dos átomos de bromo) para la reacción. El tiempo requerido para esta reacción es muy corto y, como regla, inferior a los 15 minutos. Luego, la dibromo-enamina, fórmula IVA), si fuera deseable, una vez aislada, es disuelta en un solvente orgánico, por ejemplo un hidrocarburo alifático o aromático halo-

248594



genado o no, y a esta solución se agrega agua, de modo que se produce la hidrólisis de la dibromo-enamina. La duración de esta hidrólisis es bastante grande, es decir aproximadamente 5 horas. Preferentemente la reacción se lleva a cabo simultáneamente con una agitación vigorosa y a una temperatura comprendida entre 0 y +50°C, preferentemente entre +10 y +30°C. Con esta hidrólisis, es producido un compuesto alfa-bromo de la referida fórmula III A, una vez separado el HBr, lo que preferentemente se lleva a cabo en la presencia de un compuesto orgánico o inorgánico de reacción básica, usándose por ejemplo como compuesto inorgánico un óxido metálico o un hidróxido metálico, por ejemplo óxido de calcio, hidróxido de calcio, óxido de bario, hidróxido de bario o magnesio, o como base orgánica una base de nitrógeno primaria, secundaria o terciaria, por ejemplo una amina primaria, etilamina, propilamina, butilamina, bencilamina, anilina, o como una base secundaria, por ejemplo dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, dibutilamina, metilanilina y etilanilina, piperidina, y como una base terciaria, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina-triisopropilamina, tributil amina, trimetilanilina, dietilanilina, colidina, quinolina, isoquinolina, picolina, lutidina y piridina. Debería notarse que la separación del ácido hidrobromico con una amina primaria o secundaria no es preferible si está presente un grupo 3-ceto en el anillo A del esqueleto esteroide. En este caso se prefiere una base de nitrógeno terciaria o una base inorgánica como un aceptor de HBr.

El aldehido de la fórmula VI en que Q^{VI} es un grupo metilo y Q^{VII} es un grupo $C=O$ obtenido por cualquiera de los dos métodos descritos bajo A, preferentemente es convertido luego



con anterioridad a la oxidación en un compuesto de la fórmula VII, en un compuesto de adición de HCN o de bisulfito. Se prefiere la producción del compuesto de adición de HCN más en particular dado que esta producción es bastante simple. El compuesto de adición de HCN puede obtenerse por ejemplo, disolviendo o suspendiendo el aldehído correspondiente en un diluyente, por ejemplo, uno de los mencionados hidrocarburos alifáticos o aromáticos y agregando a este medio una solución de cianuro de sodio o de potasio en un alcohol alifático inferior, por ejemplo metanol. Luego se agrega a esta mezcla de reacción, a gotas, y a una temperatura inferior (por ejemplo -20°C) y durante 1 hora ácido acético glacial. Así se forma lentamente HCN que se agrega al grupo carbonilo y forma el producto de adición deseado. La reacción se completa estacionando la mezcla de reacción durante un tiempo largo (aproximadamente 24 a 48 horas a -5°C). El compuesto de adición de bisulfito puede producirse haciendo reaccionar el aldehído con bisulfito de sodio, por ejemplo en una solución metanólica acuosa. La formación de un compuesto de adición es especialmente deseable cuando R_2 es una doble ligadura entre los átomos de carbono 4 y 5.

PRODUCCION DE LOS COMPUESTOS DEL GRUPO B.-

En los compuestos de este grupo Q^{VI} es un grupo CH_3 y Q^{VII} es un grupo O-acilo. Acilo es por ejemplo el radical acilo de un ácido carboxílico alifático con 1 a 6 átomos de carbono o de un ácido carboxílico aromático, por ejemplo de ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, o de un ácido benceno-carboxílico. Sin embargo, preferentemente el grupo acilo es el radical ácido de ácido acético. Para la producción de este grupo de sustancias se puede partir de los

248594



compuestos de la fórmula general V. Acetilando los compuestos de esta fórmula con isopropenilacetato (fórmula XII) en presencia de cantidades catalíticas del ácido sulfúrico concentrado, se obtienen enol-acetatos. No es necesario agregar a la mezcla de reacción un diluyente, por ejemplo un solvente; como tal puede servir el mismo isopropenil-acetato. Preferentemente la reacción se lleva a cabo en el punto de ebullición de la mezcla de reacción, durante 1 a 15 horas. Durante la reacción el grupo acetilo es separado del grupo isopropenil acetato, con formación simultánea de acetona que es extraída lentamente de la mezcla de reacción por destilación. El enol-acetato formado por esta reacción probablemente tiene la estructura de acuerdo a la fórmula V A. Este compuesto puede ser convertido sin aislación intermediaria en un compuesto de la fórmula VI en que Q^{VI} es un grupo metilo y Q^{VII} un O-acilo al agregarse un catalizador a la mezcla de reacción, catalizador que es capaz de desplazar hacia el núcleo la doble ligadura. Se ha encontrado que como catalizador resulta muy adecuado una pequeña cantidad de ácido paratolueno-sulfónico disuelto en anhídrido de ácido acético.

Si un grupo 3-ceto-delta⁴ está presente en un compuesto de la fórmula V en el anillo A del esqueleto esteroide esta configuración debido a la reacción precedente, es convertida total o parcialmente en una configuración delta^{3.5}-3-enol-acetato. El agrupamiento 3-ceto-delta⁴ puede obtenerse nuevamente iodizando el producto de reacción con iodo-succinimida disuelta en dioxano, seguida por una desiodización con bisulfito de sodio. Con esta reacción, el agrupamiento en la cadena lateral C-17 substancialmente no es afectado o no es afectado del todo.

248594 16



PRODUCCION DE COMPUESTOS DEL GRUPO G.-

Los compuestos asociados con este grupo pueden obtenerse condensando un compuesto de la fórmula V con esterés dialquílicos del ácido oxálico, por ejemplo el ester dietílico, en presencia de un agente condensador, por ejemplo metilato de sodio. Con esta reacción, que preferentemente se lleva a cabo en presencia de un solvente, por ejemplo un alcohol alifático inferior, más en particular alcohol butílico terciario, es producido un compuesto que puede ser representado por la fórmula V B. Si a la mezcla de reacción se agrega una solución de acetato de sodio y ácido acético gracial y metanol, y luego una solución de bromo, por ejemplo en cloroformo, se obtiene un producto de reacción de dibromo que, después de una descomposición con un alcali-alcanolato, por ejemplo metilato de sodio o etilato de sodio, provee el compuesto deseado de la fórmula VI en el cual Q^{VI} es un átomo de hidrógeno y Q^{VII} es un grupo COOR. Esta reacción que es capaz de producir un rendimiento elevado a pesar de su forma bastante complicada, preferentemente se lleva a cabo con una cantidad en exceso del ester dialquílico del ácido oxálico. Si en el anillo A del esqueleto esteroide del compuesto de partida de la fórmula V está presente un grupo 3-ceto, la cantidad en exceso del ester dialquílico del ácido oxálico puede asociarse con uno de los átomos de carbono del anillo A, por ejemplo en la posición 2 o 4 (la formación de tales productos secundarios no ocurre sin embargo si en estas posiciones ya están presentes substituyentes). Si no se produce una dificultad con el compuesto 3-ceto de la fórmula V la reacción con la cantidad en exceso del ester dialquílico del ácido oxálico una vez terminada (brominación, seguida por descomposición con metenolato

248594



de sodio) da por resultado un producto de substitución de 3-ceto-2 o 4-bromo. Este átomo de bromo pueda ser separado, por ejemplo por reducción con zinc en polvo en ácido acético glacial, pero si fuera deseable, este átomo de bromo puede ser mantenido o reemplazado por un grupo diferente, por ejemplo un grupo metilo, o pueda ser separado para obtener una doble ligadura entre los átomos de carbono 1 y 2 o 4 y 5.

En los Ejemplos 4 y 5 está ilustrada esta parte del presente invento. En estos ejemplos se describe la preparación de compuestos de las fórmulas XX, XXI, XXII y XXIII.

La presente invención se refiere además a la producción de compuestos de la fórmula general VIII partiendo de los compuestos de la fórmula general VII. En estas fórmulas R_4 es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo esterificado o eterificado o un grupo ceto, R_2 es una ligadura doble o saturada entre los átomos de carbono 4 y 5, R_9 es un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbónico saturado o no con 1 a 6 átomos de carbono o un radical de hidrocarbónico tal en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más grupos hidroxilo o grupos hidroxilo esterificados y/o átomos de oxígeno de doble ligadura, y R_{10} es un grupo hidroxilo que puede estar esterificado con un ácido carboxílico alifático con 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente 6 átomos de carbono.

Los compuestos de la fórmula VIII comprenden dos subgrupos importantes, a saber:

1.- El subgrupo en el cual R_9 es un átomo de hidrógeno y R_{10} es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo que puede estar esterificado, por ejemplo, con un ácido carboxílico alifático con 1 a 8 átomos de carbono;

2.- El grupo en el cual R_9 es un radical hidrocarbónico

248594



alifático saturado o no, con 1 a 6 átomos de carbono y R_{10} tiene el significado precedente.

Los compuestos de acuerdo al primer subgrupo son producidos reduciendo los compuestos de la fórmula general VII con un agente reductor capaz de convertir cetonas en alcoholes secundarios, por ejemplo con un hidruro metálico complejo que posee dos átomos metálicos diferentes, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, hidruro de sodio-boro, además compuestos alquil-aluminio, por ejemplo, hidruro de dietil-aluminio, hidruro de diisobutil-aluminio o de trietil-aluminio. La reducción puede lograrse también por hidrogenación catalítica, por ejemplo, con hidrógeno gaseoso y paladio, platino o níquel de Raney como catalizador. Como alternativa la reducción puede llevarse a cabo con isopropilato de aluminio, de acuerdo al método de Meerwein-Ponndorf. Otro método de reducción adecuado es el que se lleva a cabo con un metal alcalino y un mono o di-alcohol alifático inferior por ejemplo, sodio y etanol, isopropanol, isobutanol o glicol. Finalmente un agente reductor puede ser un metal alcalino y amoníaco líquido, por ejemplo litio y amoníaco. Estas reducciones ya están descritas en la literatura por lo que no es necesario describirlas con mayores detalles.

Si antes de la reducción la substancia de partida de la fórmula VII contenía en el anillo A un grupo 3-ceto, substancialmente no se puede evitar que durante la reducción del grupo 17-ceto sea reducido también el grupo 3-ceto. Para la producción de los productos finales con un grupo 3-ceto, es por lo tanto deseable que, después de la reducción, tenga lugar una oxidación selectiva para convertir el grupo 3-hidroxi en un grupo 3-ceto. Esta oxidación puede llevarse a cabo en la

248594

16



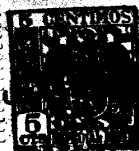
5 presencia de una doble ligadura delta⁴ con dióxido de manganeso en un medio anhidro a temperatura ambiente. Como solvente para el compuesto que debe ser oxidado, puede usarse por ejemplo un hidrocarburo alifático o aromático, halogenado o no.

10 Para la producción de aquellos compuestos en los cuales en la posición 3 se encuentra un grupo hidroxilo, entre los átomos de carbono 4 y 5 se encuentra una doble ligadura y en la posición 17 está presente un grupo hidroxilo, la substancia de partida puede ser un compuesto 3,17-diceto-delta⁴-, que es reducido de la manera ya descripta.

15 Si se desea esterificar sea el grupo 17-hidroxilo o 3-hidroxilo o ambos, esto puede lograrse haciendo reaccionar el esteroide en consideración con un haluro ácido, por ejemplo, el cloruro ácido de un ácido carboxílico alifático con 1 a 8 átomos de carbono o un ácido carboxílico aromático en presencia de piridina con el fin de ligar el ácido clorhídrico liberado. Como un cloruro de ácido puede usarse por ejemplo, el cloruro de ácido acético o cloruro de benzoilo, pero es más ventajoso usar un cloruro de ácido alifático con 5 a 8 y preferentemente 6 átomos de carbono, dado que los 17-esteres así obtenidos en otros compuestos correspondientes tienen una acción farmacológica más favorable, particularmente una acción más prolongada que los esteroides que poseen un número menor de átomos de carbono. Si fuera deseable la reacción puede llevarse a cabo con un anhídrido ácido en lugar de un cloruro ácido. Como un anhídrido ácido puede usarse particularmente los anhídridos de ácido carboxílico di-alcalino, por ejemplo anhídrido de ácido succínico. Sin embargo, pueden usarse también los 20 25 30 anhídridos de los referidos ácidos alifáticos con 1 a 8 átomos

248594

16



de carbono.

Los compuestos del segundo subgrupo son producidos haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general VII con un compuesto metal-alifático saturado o no. Esta reacción es particularmente importante para la producción de aquellos compuestos en los cuales R_9 es un radical alifático saturado o no con 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente 1, 2 o 3 átomos de carbono.

En principio pueden usarse dos métodos para esta reacción. Según el primer método un compuesto de la fórmula VII es hecho reaccionar con un compuesto alifático de Grignard con 1 a 6 átomos de carbono, estando ligado el grupo $MgHlg$ a un átomo de carbono que no lleva una doble ligadura. En el segundo método un compuesto de la fórmula VII reacciona con un compuesto metal-alifático no saturado triple, en el cual el átomo metálico está ligado a uno de los dos átomos de carbono ~~triple~~ no saturado. Debería notarse que el segundo método también puede usarse para la producción de compuestos que de otra manera se obtienen solamente mediante el primer método, es decir por hidrogenación de los compuestos no saturados obtenidos.

Cuando se recurre a la reacción de Grignard puede aplicarse la técnica convencional, a saber, por ejemplo, una solución eterea de un compuesto de la fórmula VII es hecha reaccionar con bromuro de metil-magnesio, bromuro de etil-magnesio, bromuro de propil-magnesio, bromuro de butil-magnesio o bromuro de isobutil-magnesio. Si fuera deseable pueden usarse los compuestos de cloro o de iodo correspondientes.

El método de Grignard es muy adecuado para la producción de los 10-alfa-metil-17 beta-CH-17-alfa-metil esteroides o

16
248594

compuestos que poseen, en la posición 17, no solamente un grupo CH sino también un grupo $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ o $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$.

5 Cuando se hace uso del segundo método, se emplea preferentemente un compuesto de litio, sodio o potasio, por ejemplo, la etinilida o el compuesto propargilo correspondiente. La reacción puede llevarse a cabo disolviendo un metal alcalino en amoníaco líquido, haciendo pasar a través de esta solución un hidrocarburo alifático triple no saturado y agregando a esta solución, que puede contener un ester alifático, por ejemplo, eter dietílico, tetrahidrofurano o eter de petróleo como un diluyente, una solución de un compuesto de la fórmula VII. Después de la hidrólisis del compuesto metálico intermedio se forma un compuesto de la fórmula VIII que puede ser sometido si fuera deseable, a una hidrogenación total o parcial del grupo R_9 .

15 Recurriendo a este segundo método, pueden producirse compuestos que poseen, en la posición 17 no solamente un grupo 17 beta-CH, sino también un grupo $-\text{C}\equiv\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$.

20 Preferentemente son producidos compuestos que poseen, en la posición 3, un grupo ceto o un grupo hidroxilo, y una ligadura simple o doble entre los átomos de carbono 4 y 5.

25 Con los dos métodos debería tomarse en cuenta que pueden ocurrir también reacciones en el átomo de carbono 3, si un grupo ceto está ligado al mismo.

30 Este grupo ceto puede ser "protegido" por conversión en un eter, una enamina, o un glicol-cetal; con este fin se describen métodos en la patente estadounidense 2,774,777, patente alemana 954,695, y patente suiza 235.484. Si está presente no solamente un grupo 3-ceto sino también una ligadura

248594

16 JU



doble no saturada entre los grupos 4 y 5, es aconsejable, cuando se etiniliza en el átomo de carbono 17, usar la solicitud de patente de invención alemana disponible para el público N^o 1.016.707.

5 Cuando se emplea el método de Grignard no es necesaria una protección para el grupo 3-ceto si lo hubiera, si la reacción se lleva a cabo con cantidades equimolares del compuesto Grignard.

10 Debería notarse que con la producción de acuerdo a los dos métodos, el radical alifático saturado o no está en la posición alfa, y el grupo 17-hidroxi está en la configuración beta. A su vez, los compuestos de la fórmula VIII pueden servir como substancias de partida para la producción de otros compuestos de la fórmula I. Con este fin pueden usarse métodos conocidos.
15 Esta parte del invento está ilustrada en los Ejemplos 6 y 7 en los cuales se describe la preparación de los compuestos de las fórmulas XXIV y XXV.

Los compuestos activos de acuerdo a la presente invención pueden ser tratados para obtener compuestos farmacéuticos.
20 Si los compuestos son oralmente activos, ellos pueden ser incorporados en comprimidos. Pueden hacerse comprimidos por ejemplo que contienen entre 1 a 10 mgrs. del compuesto activo por comprimido de 200 mgrs. Además, las substancias activas pueden ser disueltas, de manera conocida, en medios acuosos o suspen-
25 didas para la preparación de líquidos inyectables. Esto está ilustrado en el Ejemplo 8.

Ejemplo 1a.-

Una solución de 5 grs. de piro-calciferol en 100 mL. de tolueno destilado seco y 15 mL. de ciclohexanona destilada se-
30 ca, fué calentada hasta el punto de ebullición y se extrajeron

248594

16



por destilación 20 ml. de solvente para eliminar las trazas de humedad. Luego, bajo ebullición, fué agregada una solución de 1,4 grs. de isopropilato de aluminio en 10 ml. de tolueno siendo calentada la mezcla a reflujo durante 20 minutos. Durante toda la reacción fué conducida por encima de la sustancia una corriente lenta de nitrógeno.

Después de enfriar la mezcla de reacción a 50°C la misma fué vertida en 65 ml. de ácido clorhídrico 2N de 5°C, siendo separadas las capas y siendo extraída la capa de ácido clorhídrico una vez con eter dietílico. Luego los extractos recogidos fueron lavados sucesivamente con agua helada, solución fría de NaHCO₃ al 1% y agua helada. El eter dietílico fué evaporado en vacío y los constituyentes volátiles del residuo fueron eliminados por destilación a vapor.

Cuando el contenido del balón quedaron en reposo durante una noche a baja temperatura, la sustancia orgánica se solidificó y la capa de agua fué separada por decantación. La última cantidad de agua fué extraída en vacío (10 mm) a 50°C como máximo y el residuo fué finalmente cristalizado desde 30 ml. de acetona hirviente a -5°C.

Así se obtuvieron 2,75 grs. de delta^{4.7.22}-pirostatriena-3-uno (Fórmula XII) con un punto de fusión de 140,5 a 141,5°C. Una pequeña porción fué recristalizada, para fines de análisis, desde acetona para tener un punto de fusión constante.

Punto de fusión 141 a 141,5°C.

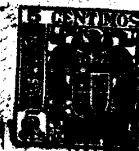
$[\alpha]_D^{21,5} = + 410$ (etanol)

D

$\xi(\lambda \text{ max } 240 \text{ m}\mu) = 14,600$ (metanol)

Calculado C₂₈H₄₂O; C 85,22% H 10,73%

248594



16

Encontrado C 85,22% H 10,71%
C 84,94% H 11,00%

El espectro de infrarojo tenia bandas a 874, 969, 1463, 1631 y 1670 cm^{-1} .

5 Ejemplo 1b.-

Con agitación a fondo, a aproximadamente 10°C, 2,5 grs. de delta 4.7.22-pirostatrieno-3-uno fueron disueltos en 50 ml. de isopropanol, que previamente habia sido saturado a la temperatura mencionada con gas de ácido clorhídrico seco. Durante esta adición la temperatura aumentó por un momento a 18°C, pero dentro de unos pocos minutos disminuyó nuevamente a aproximadamente 10°C. Después de 15 minutos de agitación, la sustancia fué vertida en una mezcla obtenida agitando 125 grs. de NaHCO_3 con 250 ml. de agua destilada, con la que fué agitada durante otros 15 minutos.

La capa orgánica fué disuelta en dos extracciones en eter de petroleo y los extractos fueron lavados con agua (dos veces), bicarbonato y agua. Después de secado sobre Na_2SO_4 y filtrado, la solución fué evaporada hasta la sequedad en vacio y el residuo fué cristalizado en 2,5 ml. de etanol (a -5°C); Así se obtuvieron 1,9 grs. de delta-4.6.22 pirostatrieno-3-uno (fórmula XIV), con un punto de fusión de 87 a 89°C.

Una pequeña porción fué recristalizada hasta un punto de fusión constante en etanol.

25 Punto de fusión 90 a 90,5°C $[\alpha]_D^{20} = +74^\circ (\text{CHCl}_3)$

Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}$: C 85,22% H 10,73%

Encontrado: C 84,89% H 10,95%

C 85,12% H 10,95%

$\xi (\lambda \text{ max } 290 \text{ m } \mu) = 25,500$

30 El espectro infrarojo de la sustancia tenia bandas a



872, 968, 1580, 1613 y 1661 cm^{-1} .

Ejemplo 1c.-

Una solución de 4,6 grs. de delta 4.6.22-pirostatrieno-
3-uno, punto de fusión 89 a 90,5°C, en 460 mls. de dietil eter
5 seco, fuéron agregados a 960 ml. de amoniaco líquido seco.
Mientras se agitaba a fondo, se agregó a gotas, en el punto de
ebullición de la mezcla, una solución de 630 mgrs. de litio en
100 ml. de amoniaco líquido, hasta que no se producía ya una
decoloración espontánea. La mezcla de reacción fué luego des-
10 compuesta añadiendo lentamente 135 mls. de etanol anhidro y
por agitación subsecuente durante 30 minutos. Después de dilu-
ción con agua la capa superior fué separada y la capa de agua
fué extraída con dietil eter. Las capas recogidas fueron lava-
das con agua hasta una reacción neutra, secadas sobre Na_2SO_4 ,
15 filtradas y el solvente separado por destilación.

(n_{D}^{20} , (λ_{max} 241 m/ μ) = 114) De este residuo podía obtener-
se el compuesto puro de la fórmula XIV A trabajando rápidamen-
te este residuo en un medio neutro. Este compuesto puede ser
isomerizado en un compuesto de la fórmula XV en un medio alcali-
20 lino o acídico.

El residuo impuro obtenido fué disuelto en 150 ml de eta-
nol hirviente y 9 ml de una solución de NaOH 2N en agua fué
agregada, después de lo cual se continuó la ebullición durante
5 minutos. Luego la mezcla fué rápidamente enfriada y vertida
25 en agua fria, disuelta en dietil eter (dos veces) y los extrac-
tos etéreos fueron lavados a fondo con agua. El residuo obteni-
do después de secado sobre Na_2SO_4 , filtrado y evaporado hasta
la sequedad, fué disuelto en 40 ml de benceno seco libre de
tiofeno, cromatografiado sobre 45 grs. de alumina (de acuerdo
30 a Brockmann II) y eluado con 150 ml. de benceno. El eluado,

248594

16 JUL



evaporado hasta la sequedad, fué luego cristalizado en 20 ml de etanol a -5°C ; se obtuvieron 3,0 grs. de delta 4.22-pirostadieno 3-uno cristalino (fórmula XV); punto de fusión 136 a 138°C .

5 Una pequeña porción fué recristalizada unas pocas veces en etanol, para obtener un punto de fusión constante, con fines de análisis.

Punto de fusión 139 a 140°C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20^{\circ} (\text{CHCl}_3)$

Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}$: C 84,79% H 11,17%

10 Encontrado C 84,90% H 11,10%

C 85,11% H 11,28%

$\xi (\lambda \text{ max } 242 \text{ m}\mu) = 15.300$

El espectro infrarojo exhibía bandas a 864, 870, 965, 1614 y 1668 cm^{-1} .

15 Ejemplo 1d.-

Una solución de 3,5 gr. de delta 4.22-pirostadiene-3-uno en 250 ml. de cloruro de metileno destilado seco y 1,5 ml de piridina anhidra fué enfriada a -80°C (dióxido de carbono, hielo, acetona) y mientras se agitaba durante 47,5 minutos una mezcla de aire y ozono fué hecha pasar a través de la solución (0,22mmol de ozono/minuto). La solución fué luego diluida con 19 ml de ácido acético y la ozonida fué descompuesta agitándola durante 1 hora a 0°C y durante 5 minutos a 35°C con 5,25 grs. de polvo de zinc. Después de filtrado, la solución fué vertida en agua, la capa acuosa fué extraída, después de separación, con cloruro de metileno y los extractos recogidos fueron lavados en sucesión con agua, (dos veces) una solución fría de Na_2CO_3 (14 y 10 ml. respectivamente) una solución fría de NaOH 2N y luego con agua fría hasta una

20

25

30 reacción neutra.

248594

La solución, secada sobre Na_2SO_4 y filtrada, fué evaporada hasta la sequedad y el residuo fué cristalizado en 9 ml. de dietil eter a -5°C ; Se obtuvieron 1,3 gr. de 3-ceto-pirobisnorcol-4-ene-22-al (fórmula XVI) con un punto de fusión de 103 a 105°C . Recristalizaciones repetidas en dietil eter elevaron el punto de fusión a $111-113^\circ\text{C}$. La fusión turbia se volvía clara a aproximadamente 125°C .

El espectro ultravioleta tenia un máximo de absorción a $242 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 16,200$ $[\alpha]_D^{26} = -70^\circ\text{C}$ (CHCl_3))

10 Encontrado: C 79,98% H 9,74%

C 80,28% H 9,86%

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2$: C 80,49% H 9,76%

Ejemplo 2a.-

Una solución de 800 mgr. del aldehido (fórmula XVI) obtenido por ozonización de delta 4.22-pirosta diene-3-uno, fué calentada en reflujo en 20 ml. de benceno seco, después de agregarle 0,3 ml. de piperidina seca recientemente destilada y 10 mgr. de ácido p-toluene-sulfónico, durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. El benceno refluído fué filtrado a fin de separar el agua formada, a través de BaO pulverizado en un frasco de extracción.

Después de enfriamiento la mezcla fué vertida en agua y la capa orgánica fué disuelta en dietil eter, los extractos obtenidos fueron luego lavados a fondo con agua (cuatro veces) y después de secado sobre Na_2SO_4 y filtrado, evaporados hasta la sequedad.

El residuo de destilación amarillo claro tenia, en el espectro de absorción ultravioleta, un máximo a $242 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 18.450$), siendo el contenido de nitrógeno 3,45%. La 22-piperidina-enamina impura así obtenida es adecuada, sin otro trata-

248594



miento, para la producción de la piro-progesterona de acuerdo el Ejemplo 8.

Una porción de la substancia fué recristalizada, con fines de análisis, para obtener un punto de fusión constante, en acetona, obteniéndose cubos que tenían un punto de fusión de 126 a 128°C.

Encontrado: C 82,01% H 10,73% N 3,49%

3,44%

Calculado para $C_{27}H_{41}ON$: C 81,97% H 10,45% N 3,54%

10 $\Sigma (\lambda_{\max} 241,5 \text{ m}\mu) = 21.100$

El espectro infrarojo tenia una banda intensa a 1670 cm^{-1} y bandas bastante intensas a 1614 cm^{-1} y 855 cm^{-1} .

Ejemplo 2b.-

La 22-piperidino-3-ceto-pirobisnorcolene-4 obtenida de acuerdo con el ejemplo 2a fué recristalizada en 45 ml de acetona. 1,9 gr. de esta substancia no se disolvieron. Esta fué separada y recristalizada en 70 ml de metiletiletona. Después de dos recristalizaciones se obtuvo la di-enamina pura de la fórmula XIX, que tenia un punto de fusión de 194-195°C.

20 El espectro de absorción ultravioleta tenia un máximo a 265 $\text{m}\mu$ con $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 360$ y 367 $\Sigma = 16.600$ y 16.800.

Calculado para $C_{32}H_{50}N_2$ (462,73) : C=83,12% H=10,82% N=6,06%

Encontrado

C=83,19% H=10,77% N=5,87%

25 El espectro de absorción de infrarojo tenia bandas a 1717, 1640 y 1609 cm^{-1} .

Ejemplo 3.-

Una solución de 920 mgr. de enamina (piperidina) de la fórmula XVII, en 13,5 ml. de benceno seco libre de tiofeno, fué añadida a gotas, mientras se agitaba profundamente, a 0°C, durante 45 minutos, a una solución de 1,36 gr. de bicromato

30

248594

16 JUN 1954



de sodio (2 aq) en 13,5 ml de ácido acético y 9 ml de benceno. Después de agitar durante 2 horas a la misma temperatura, se agregaron 2,25 ml de metanol para descomponer la cantidad en exceso de bicromato, después de lo cual se continuó la agitación durante 30 minutos.

Después de verter en agua, el extracto bencénico fué lavado en sucesión con agua, solución de NaOH al 10% (9 ml) agua, solución de HCl al 10% (9 ml) y finalmente con agua hasta una reacción neutra.

El residuo obtenido fué luego secado sobre Na_2SO_4 , filtrado y evaporado hasta la sequedad en vacío, y tenía un peso de 650 m gr. El espectro de absorción de ultravioleta de la substancia cruda tenía un valor ϵ (λ max 242 m μ) de 13.300.

La cristalización de la substancia cruda en n-hexano producía agujas fibrosas, delgadas de piroprogesterona (fórmula XVIII), que tenían un punto de fusión de 118 a 119°C.

Encontrado: C 79,90% H 9,45%

C 80,12% H 9,47%

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$: C 80,20% H 9,62%

ϵ (λ max 242,5 m μ) = 16.000

El espectro infrarojo exhibía bandas características a 1705, 1662, 1612 y 857 cm^{-1} .

Ejemplo 4.-

7,44 gr. de enamina de la fórmula XXVII fueron disueltos en 368 ml de cloruro de metileno. Dentro de aproximadamente 15 minutos, a -5 se agregó a gotas una solución de 3,7 mgr. de bromo en 39 ml. de cloruro de metileno. Luego la mezcla de reacción fué calentada a 0°C, se agregaron 46,5 ml de agua y la mezcla fué agitada a 26°C durante 2 horas. La solución de cloruro de metileno fué separada, lavada dos veces con agua

248594



y secada sobre Na_2SO_4 . A la solución seca de la aldehído bromada de la fórmula XX se agregaron 15,5 ml de piridina. El cloruro de metileno fué separado por destilación en vacío y al residuo se agregaron 38,5 ml de piridina, después de lo cual se completó la dehidrobromificación por calentamiento, en orden de sucesión, a 70°C durante 1 hora y a 100°C durante media hora. Después de separar por destilación la piridina y disolverla en 110 ml. de cloruro de metileno y 110 ml. de éter de petróleo, la mezcla fué lavada con 30 ml de ácido clorhídrico 2N, dos veces con agua, una vez con una solución de bicarbonato y tres veces con agua. Después de secado sobre Na_2SO_4 y filtrado, el solvente fué separado por destilación, así el producto se volvió cristalino. El rendimiento era 5,32 gr. de delta¹⁷⁽²⁰⁾ - aldehído no saturada de la fórmula XXI con una zona de punto de fusión de 154 a 175°C. $\lambda_{\text{max}} 247,5 \text{ m}\mu$ $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 900$.

Después de recristalización repetida con acetona, la sustancia fué obtenida en estado puro con un punto de fusión de 195-196°C (en vacío), λ_{max} (en metanol) = 248 m μ . $\xi = 29.800$ y 30.000.

20 Calculado: C 80,93% H 9,26%
Encontrado C 80,78% H 9,24%
C 81,08% H 9,11%

El espectro infrarrojo tenía bandas intensas a 1659 y 1608 cm^{-1}

25 Aunque la fusión de la sustancia cruda difiera mucho de la preparación analizada, aún la sustancia cruda tenía una calidad muy elevada de acuerdo con el espectro de absorción ultravioleta. La sustancia cruda es adecuada para comprender un cis- y un trans-isomero.

30 Ejemplo 5.-



248594

3,6 grs. del aldehido de la fórmula XXI fueron pulverizados y suspendidos a 20°C en una solución vigorosamente agitada de 5,77 gr. de cianuro de sodio en 36 ml de metanol absoluto. Luego se agregó a gotas a esta mezcla de reacción

5 5,1 ml. de ácido acético a -20°C durante aproximadamente 45 minutos, la temperatura se elevó dentro de dos horas a +5°C. La mezcla de reacción fué luego dejada reposar durante 45

10 horas a +5°C, vertida en 110 ml de cloruro de metileno y lavada repetidamente con agua helada. Después de secado sobre Na₂SO₄ se completó el volumen con cloruro de metileno hasta 150 ml y a la solución que contenía la hidrina cianica de la fórmula XXII, se agregaron 1,08 ml de piridina seca. La solución así obtenida fué enfriada a -80°C, después de lo cual

15 11,67 mmol de ozono fueron hechas pasar a través de ella, (dentro de 26 minutos). La mezcla de reacción fué descompuesta añadiendo, con agitación, 3,6 gr. de zinc en polvo y 10,8 ml de ácido acético. La temperatura aumentó dentro de aproximadamente una y una hora y media lentamente hasta aproximadamente 20°C. La solución fué filtrada, diluida con 130 ml de

20 eter de petroleo y lavada, sucesivamente con agua, solución de NaOH al 10%, agua, solución de ácido clorhídrico al 10% y agua. Después de secado sobre Na₂SO₄ y filtrado, el solvente fué separado por destilación, siendo el rendimiento 2,66 grs. de residuo cristalino. Zona del punto de fusión 150 a

25 188°C.

$$\lambda_{\max} 242 \text{ m}/\mu. E_{1\text{cm}}^{1\%} = 596$$

Después de unas pocas recristalización con etanol se obtuvo piro-androst-4-ene-3.17-diona pura de la fórmula XXIII. Punto de fusión 203 - 204°C. $\lambda_{\max} 242 \text{ m}/\mu. E_{1\text{cm}}^{1\%} = 555 \text{ y } 563.$

30 $\xi = 15.900 \text{ y } 16.100.$

16 JUL

248594

Calculado: C 79.68% H 9.15%

Encontrado C 79.95% H 9.13%

El espectro infrarojo tenia una banda intensa a 1664 cm^{-1} una banda intensa a 1728 cm^{-1} y una banda intensa a 1609 cm^{-1} .

Ejemplo 6

3,95 gr. de dicetona de la fórmula XXIII fueron disueltos en 69 ml de tetrahidrofurano seco. Esta solución fué agregada a gotas dentro de aproximadamente 15 minutos a una solución de 1.925 gr. de LiAlH_4 en 186 ml de tetrahidrofurano seco, enfriada con hielo y adecuadamente agitada. La mezcla de reacción fué luego hervida durante una hora, después de lo cual la cantidad en exceso de LiAlH_4 era descompuesta con etilacetato con enfriamiento. Luego una solución concentrada de Na_2SO_4 (10 ml) fué agregada y después de separar las dos capas, la solución de la sustancia orgánica fué filtrada con Na_2SO_4 y luego evaporada. El rendimiento era 4,63 gr. de producto resinoso de un compuesto de la fórmula XXIV. El espectro U.V. no tenia absorción dentro de la región medida.

Ejemplo 7.-

La resina de la fórmula XXIV obtenida como se ha descrito en el Ejemplo 6 (4,63 grs) fué disuelta en 210 ml de cloroformo, después de lo cual se agregaron 21 gr. de dióxido de manganeso. La reacción fué agitada durante 17 horas. Luego fué filtrada y evaporada; se determinó la extinción del producto crudo. Dado que solamente se encontró un 35% del valor de extinción esperado, se continuó la dehidrogenación durante 22 horas con dióxido de manganeso fresco. Después del nuevo tratamiento, se encontró que la conversión era aproximadamente el 79%. Después de un tratamiento similar repetido durante 17

248594

16



horas la conversión alcanzó al 87%.

El producto así obtenido (4,35 gr) fué recristalizado con 2L ml de acetona. Rendimiento: 2,32 gr. de substancia cristalina con una región de punto de fusión de 141 a 151°C. Después de recristalizaciones repetidas con etilacetato, el rendimiento final era 1,1 gr. de piro-testosterona pura de la fórmula XXV con un punto de fusión de 153-155°C. El espectro de absorción U.V. tenía un máximo a 243 m μ . $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 524$ y 535. $\xi = 14.800$ y 15.100.

10 Calculado para C₁₉H₂₈O₂ (288,19) : C 79,12% H 9,78%
Encontrado: C 79,73% H 9,194%

El espectro infrarojo tenía bandas a 1410 cm⁻¹ (débil), 870 cm⁻¹ (débil) y 1655 cm⁻¹ (intensa), 1604 cm⁻¹ (intensa), 3312 cm⁻¹ (intensa y 1054 cm⁻¹ (intensa).

15 Ejemplo 8.-

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser trabajados de la manera conocida para obtener preparaciones farmacéuticas, por ejemplo pildoras, grageas, líquidos inyectables y lo similar, mezclando las substancias con o disolviéndolas o dispersándolas en diluyentes sólidos y líquidos respectivamente.

Pildoras adecuadas pueden ser obtenidas, por ejemplo, de piroprogesterona produciendo una mezcla de la siguiente composición:

25	Piroprogesterona	1	mg
	Gelatina	2,5	mg
	Lactosa	220	mg
	Talco	24,5	mg
	Estearato de magnesio	2,0	mg.

248594

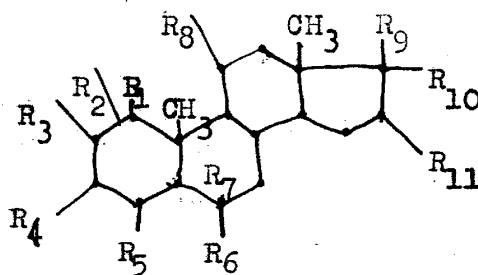
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda el 12 de Abril de 1958, bajo el N° 226.744 y el 13 de Marzo de 1959, bajo el N° 237.103 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

N O T A

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

12.- Método de producir nuevos esteroides, caracterizado por el hecho de que compuestos de la fórmula general:



15

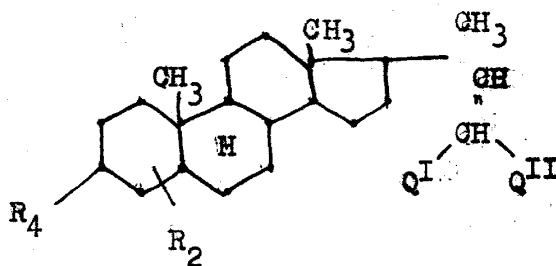
son producidos, fórmula en que R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₂ puede ser una doble ligadura en una o más de las posiciones 1 a 8, 9 (11), 15 y/o 16, R₃ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o un grupo hidroxí que puede estar eterificado o esterificado, R₄ un grupo ceto o un grupo hidroxí que puede estar esterificado o eterificado, R₅ un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, R₆ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un átomo de halógeno o un grupo hidroxí que puede estar eterificado o esterificado, R₇ un átomo de hidrógeno o de halógeno, R₈ un átomo de hidrógeno, un grupo ceto o hidroxí, R₉ un átomo de hidrógeno, un radical hidrocarbónico saturado o no o un radical hidrocarbónico tal que uno o más de

30

los átomos de hidrógeno está reemplazado por uno más grupos hidroxil o grupos hidroxil eterificados o esterificados y/o un átomo de oxígeno con doble ligadura o un grupo hidroxil que puede estar eterificado, o juntamente con R_9 forma un grupo ceto, en el entendimiento de que R_9 y R_{10} son simultáneamente hidrógeno, y R_{11} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxil o un grupo hidroxil eterificado o esterificado o un grupo metilo, por métodos en si conocidos para la producción de compuestos análogos.

10 2^a.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que R_1 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 y R_{11} son átomos de hidrógeno, R_2 es una ligadura simple, o una doble ligadura en una o más de las posiciones 1, 3, 4, 5, 6 y 7, R_4 es un grupo ceto o un grupo hidroxil que puede estar eterificado o esterificado, R_8 es un átomo de hidrógeno un grupo ceto o hidroxil, R_9 un grupo metil-, etinil-, etilidene- etilo- acetilo, acetilo hidroxilado, o un grupo acetil hidroxilado en el que grupo hidroxil puede estar esterificado o esterificado, y R_{10} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil que puede estar eterificado o esterificado, o R_9 y R_{10} en común forman un grupo ceto.

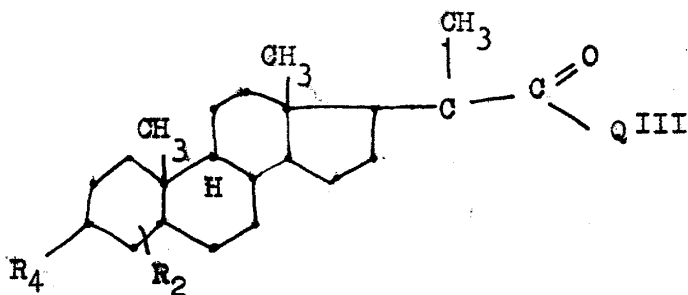
25 3^a.- Método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado por el hecho de que son producidos compuestos de acuerdo con la fórmula I, en que R_1 , R_3 , R_5 , R_7 , R_8 y R_{11} son átomos de hidrógeno, R_4 , R_9 y R_{10} tienen uno de los significados de la reivindicación 1, y R_2 es una ligadura simple o doble en una o mas de las posiciones 1, 3, 4, 5 y 7, oxidando un compuesto de la fórmula II



5

en que Q^I y Q^{II} son un radical hidrocarbano alifático inferior con 1 a 6 átomos de carbono y uno de ellos puede representar un átomo de hidrógeno, para obtener un compuesto de la fórmula III

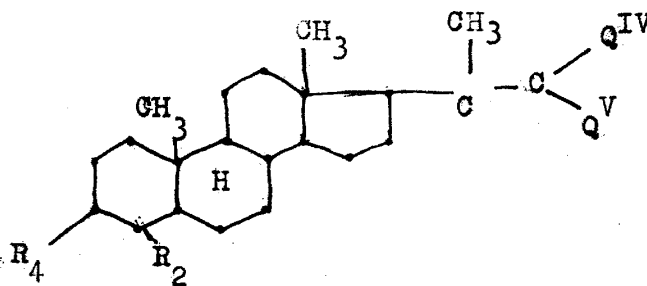
10



15

en que Q^{III} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil y en que, subsecuentemente un compuesto de la fórmula III, en que Q^{III} es un átomo de hidrógeno es hecho reaccionar con una amina secundaria o un anhídrido de ácido o un compuesto fenilo o alquilo de Grignard, o, si Q^{III} es un grupo hidroxil, que es convertido en un grupo O-alquilo, con un compuesto fenilo o alquilo de Grignard para obtener compuestos de la fórmula general IV:

20



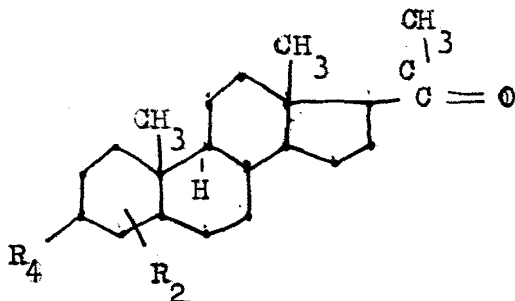
25

en que Q^{IV} es un grupo amino secundario o un grupo O-acilo o un grupo alquilo o un grupo fenilo y Q^V es un átomo de hidrógeno o Q^{IV} y Q^V son ambos un radical hidrocarbano alifático

30

inferior con 1 a 6 átomos de carbono, y en que, si fuera deseable, subsecuentemente, un compuesto de la fórmula IV es oxidado para obtener un compuesto de la fórmula V:

5



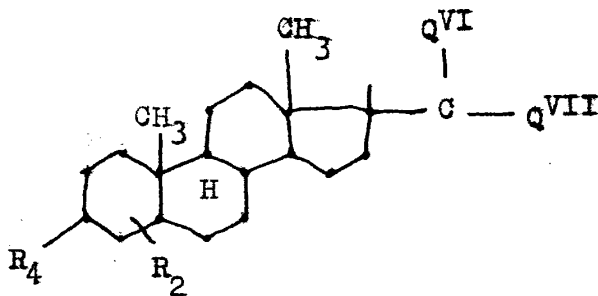
10

después de lo cual uno de los compuestos de la fórmula general III o IV por sustitución o adición de bromo, seguida por separación de H-Br, como puede ser el caso después de hidrólisis o acetilación previa de un compuesto de la fórmula V que puede ser seguida por isomerización de la doble ligadura formada o

15

condensación de un compuesto de la fórmula V con un ester dialquílico de ácido oxálico, seguida por brominación para obtener un dibromuro y descomposición con un alcali-alcanolato, se obtiene un compuesto de la fórmula VI:

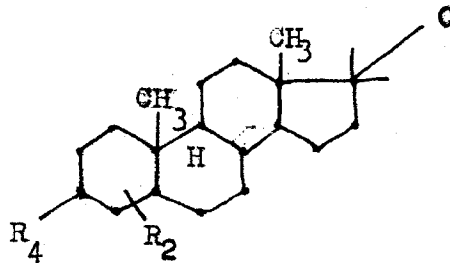
20



25

en que Q^{VI} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y Q^{VII} es un grupo $\begin{matrix} O \\ | \\ C \\ | \\ H \end{matrix}$ (o un HCN o producto de adición de bisulfito del mismo), un grupo Q-acilo o un grupo COQ-alquilo, y en que, luego, un compuesto de la fórmula VI es oxidado para obtener un compuesto de la fórmula VII:

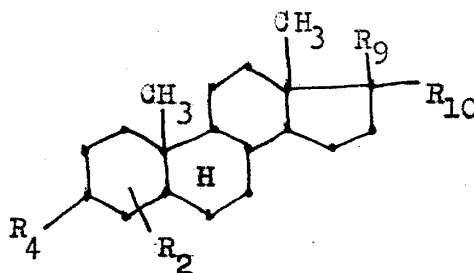
248594



5

compuesto que es convertido, por reducción del grupo 17-ceto, que puede ser seguida por esterificación del grupo hidroxilo producido en la posición 17, o por reacción con un compuesto metal-orgánico, en un compuesto de la fórmula VIII:

10



15

en que R₉ es un radical OH u O-acilo y R₁₀ es un átomo de H o R₉ es un radical hidrocarbónico alifático inferior saturado o no con 1 a 3 átomos de carbono y R₁₀ es un grupo hidroxilo o un radical O-acilo.

20

4º.- Método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que R₄ es un grupo 3-ceto y R₂ una doble ligadura entre los átomos de carbono 4 y 5 y la estructura del núcleo del esqueleto esteroide es idéntica a la de piro-ergocalciferol.

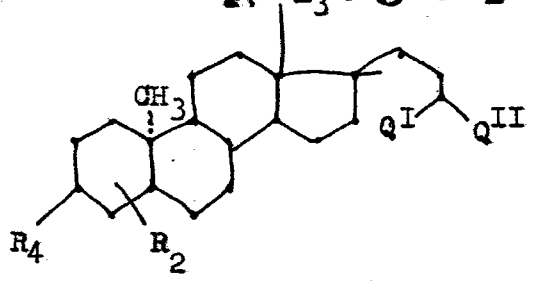
25

5º.- Método de producción de nuevos esteroides, caracterizado por el hecho de que compuestos de la fórmula general:

18

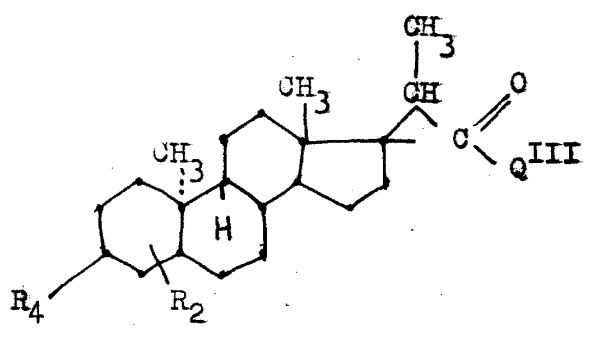
248594

5



son oxidados para obtener compuestos de la fórmula general:

10



15

fórmulas en que R₄, R₂, Q^I y Q^{II} y Q^{III} tienen los significados indicados en la reivindicación 3.

20

6^a.- Método de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que, si R₄ es un grupo hidroxil eterificado o no eterificado o esterificado o no esterificado y R₂ una doble ligadura entre los átomos de carbono 4 y 5, la doble ligadura es protegida durante la oxidación mediante la adición previa de dos átomos de bromo, que son separados después de la oxidación.

25

7^a.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, caracterizado por el hecho de que la oxidación se realiza con ozono y de que la ozónida formada es descompuesta con un agente oxidante o reductor en un ácido un aldehído.

30

8^a.- Método de acuerdo con la reivindicación 5 a 7, caracterizado por el hecho de que la sustancia de partida es delta⁴.22-piro-estadieno-3-uno, para producir un compuesto de

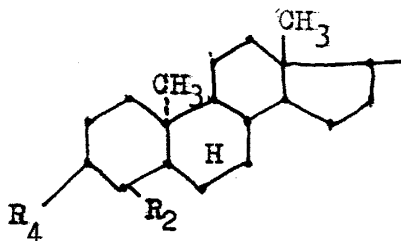
248594¹⁰



la fórmula XVI.

92.- Método de producción de nuevos esteroides, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula general (III):

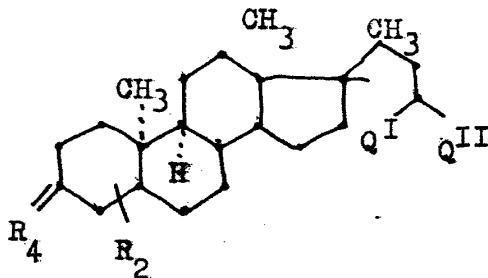
5



10

es convertido en un compuesto de la fórmula general (IV)

15



20

fórmulas en que R_4 es un grupo ceto o un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo eterificado o esterificado, R_2 es una ligadura simple o doble en una o más de las posiciones 1, 3, 4, 5, 6 y/o 7 del esqueleto esteroide, Q^{III} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo O-alquilo y Q^{IV} es un grupo amino secundario, un grupo O-acilo, fenilo o alquilo, bajo el entendimiento de que el átomo N o el átomo

25

Q está ligado al átomo de carbono al cual también está ligado el grupo Q^{IV} y Q^V es un átomo de hidrógeno un grupo fenilo o un grupo alquilo, por: A) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III, en que Q^{III} es un átomo de hidrógeno, con una amina secundaria o un anhídrido de ácido, siendo las condiciones tales que el agua liberada durante la reacción no puede perturbar la restante realización de la reacción, siendo pro-

30

248594



ducido un compuesto de la fórmula IV, en que Q^V es un átomo de hidrógeno y Q^{IV} es una amina secundaria o un grupo enol-acilo, o

5 B) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III, en que Q^{III} es un átomo de hidrógeno o un grupo O-alquilo, con un compuesto fenilo o alquilo de Grignard bajo condiciones anhidras, siendo descompuesto el compuesto metálico intermediario producido en un medio acuoso neutro o ácido en un compuesto hidroxilo, compuesto del que es separada agua, formándose un
10 compuesto de la fórmula IV, en que Q^V es un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo o alquilo y Q^{VI} es un grupo fenilo o alquilo,

C) Haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III, en que Q^{III} es un átomo de halógeno con difenil-cadmio, haciéndose
15 reaccionar la cetona intermediaria producida con un compuesto fenilo o alquilo de Grignard, descomponiéndose el compuesto metálico halógeno formado en un medio acuoso, neutro o ácido en un compuesto hidroxilo, compuesto del que es separada agua.

102.- Método de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que si Q^{III} , Q^{IV} o Q^V es un grupo alquilo o contiene tal grupo, este es un radical hidrocarbónico alifático con 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente un grupo alquilo con 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, isopropilo o butilo.

25 112.- Método de acuerdo con la reivindicación 9A o 10, caracterizado por el hecho de que como amina secundaria se utiliza una amina dialifática con 1 a 6 átomos de carbono o una amina cíclica saturada, preferentemente piperidina.

30 122.- Método de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por el hecho de que la reacción es llevada a cabo en

248594

16 JUN 1966



presencia de un solvente alifático o aromático.

13^o.- Método de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, caracterizado por el hecho de que la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 40 y 110°C.

5 14^o.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado por el hecho de que, si R₄ es un grupo ceto, la reacción entre el aldehído y la amina secundaria se realiza en cantidades equimolares.

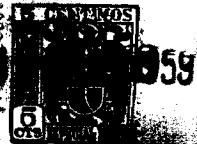
10 15^o.- Método de acuerdo con la reivindicación 9A o 10, caracterizado por el hecho de que como anhídrido de ácido es usado un anhídrido de un ácido carboxílico alifático con 1 a 6 átomos de carbono y en la presencia de una sal alcalina del ácido, el cloruro de ácido o de una base orgánica de N, por ejemplo piridina.

15 16^o.- Método de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado por el hecho de que la reacción se realiza en presencia de una cantidad en exceso del anhídrido o del cloruro de ácido.

20 17^o.- Método de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado por el hecho de que la reacción es realizada a una temperatura comprendida entre 10 y 150°C preferentemente entre 40 y 110°C.

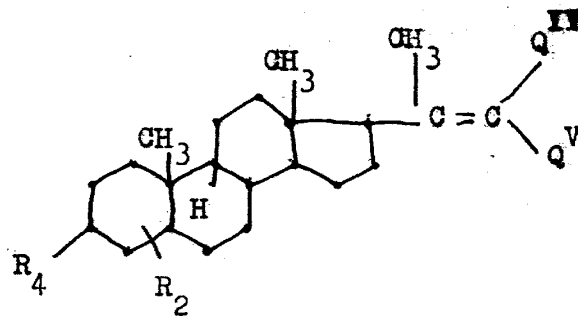
25 18^o.- Método de acuerdo con la reivindicación 9B, caracterizado por el hecho de que la reacción de Grignard se lleva a cabo en presencia de un solvente anhidro.

19^o.- Método de producción de nuevas cetonas de la serie esteroide, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula general (IV)



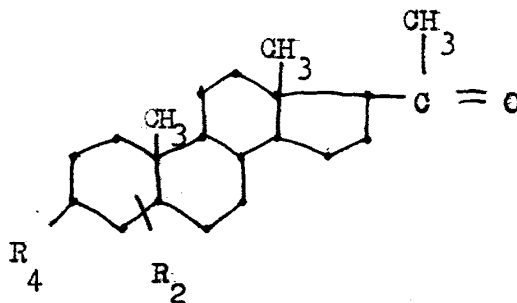
248594

5



en que R₄, R₂, Q^{IV} y Q^V tienen los significados precedentemente mencionados es convertido en un compuesto de la fórmula (V)

10



15

20^a.- Método de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado por el hecho de que R₄ es un grupo ceto y R₂ una doble ligadura delta⁴.

20

21^a.- Método de acuerdo con la reivindicación 19 ó 20, caracterizado por el hecho de que Q^V es un átomo de hidrógeno y Q^{IV} es un grupo amino secundario o un grupo -O-acilo cuyo átomo de N o de O está ligado respectivamente al mismo átomo de carbono que Q^V.

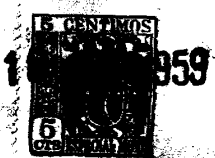
25

22^a.- Método de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado por el hecho de que Q^{IV} es un grupo piperidilo.

23^a.- Método de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado por el hecho de que Q^{IV} es un grupo O-acetilo.

30

24^a.- Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, caracterizado por el hecho de que la oxidación es llevada a cabo haciendo reaccionar una solución de un compues-



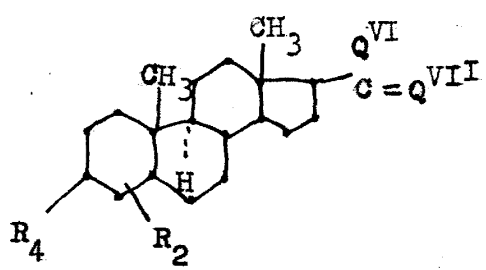
248594

to de la fórmula general IV con una mezcla gaseosa que contiene ozono a una temperatura comprendida entre -100°C y +30°C.

25º.- Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, caracterizado por el hecho de que una solución o una dispersión de un compuesto de la fórmula general IV es oxidado con una solución o una dispersión de trióxido de cromo, bicromato de sodio, potasio o amonio o con permanganato de potasio a una temperatura comprendida entre -20°C y + 100°C.

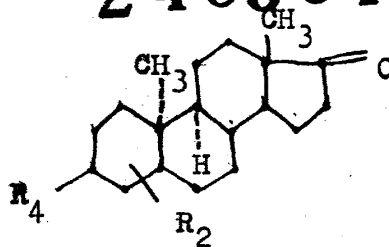
26º.- Método de acuerdo con la reivindicación 24 ó 25 caracterizado por el hecho de que como diluyente se utiliza un hidrocarburo alifático o aromático, que es líquido bajo las condiciones de reacción o un hidrocarburo alifático inferior halogenado con 1 a 6 átomos de carbono o un benceno halogenado o mezclas de los mismos.

27º.- Método de producción de nuevos 17-ceto-esteroides, caracterizado por el hecho de que nuevos compuestos de la fórmula general IV



fórmula en que R4 y R2 tienen los significados precedentemente mencionados, QVI es un átomo de hidrógeno o un grupo -CH3 y QVII es un -C(O)H o un HCN- o un producto de adición de bisulfito del mismo, o QVII es un O-acilo o un grupo COOR, en que acilo es el radical ácido de un ácido carboxílico alifático con 1 a 6 átomos de carbono o de un ácido carboxílico aromático y R es un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, son oxidados para obtener un compuesto de la fórmula general (VII)

248594



5

28^a.— Método de acuerdo con la reivindicación 27, caracterizado por el hecho de que a través de una solución de un compuesto de la fórmula VI es hecho pasar una mezcla gaseosa que contiene ozono a una temperatura comprendida entre -100 y $+30^{\circ}\text{C}$.

10

29^a.— Método de acuerdo con la reivindicación 27, caracterizado por el hecho de que una solución o una dispersión de un compuesto de la fórmula general VI es oxidada con una solución o una dispersión de trióxido de cromo, bicromato de sodio, potasio o amonio o permanganato de potasio a una temperatura comprendida entre -20 y $+100^{\circ}\text{C}$.

15

30^a.— Método de acuerdo con las reivindicaciones 27 a 29, caracterizado por el hecho de que como diluyente se utiliza un hidrocarburo alifático o aromático que es líquido bajo las condiciones de reacción, o un hidrocarburo alifático inferior halogenado con 1 a 6 átomos de carbono o un benceno halogenado o mezclas de los mismos.

20

31^a.— Método de acuerdo con las reivindicaciones 27 a 30, caracterizado por el hecho de que R₄ es un grupo ceto y R₂ una doble ligadura entre los átomos de carbono 4 y 5.

25

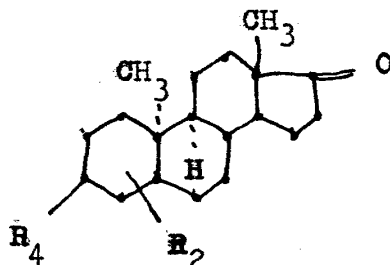
32^a.— Método de acuerdo con las reivindicaciones 27 a 29, caracterizado por el hecho de que Q^{VI} es un grupo CH₃ y Q^{VII} es un $-\text{C}\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{matrix}$ o un HCN o un producto de adición de bisulfito del mismo.

30

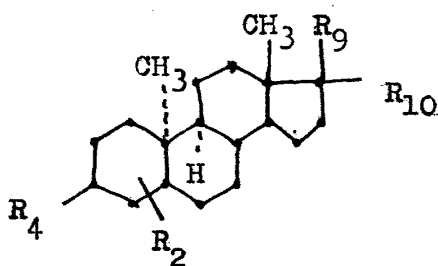
33^a.— Método de producción de nuevos esteroides, caracterizado por el hecho de que compuestos de la fórmula general

(VII)

248594



son convertidos en compuestos de la fórmula general (VIII)



15

fórmulas en que R₄ es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo esterificado o eterificado o un grupo ceto y R₂ es una ligadura saturada o doble en una o más de las posiciones 1, 3, 4, 5, 6 y/o

20 7, R₉ es un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbónico saturado o no con 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbónico uno o más de cuyos átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más grupos hidroxilo o hidroxilo esterificados y/o átomos de oxígeno de doble ligadura, y R₁₀ es un grupo hidroxilo

25 que puede estar esterificado, por ejemplo, con un ácido carboxílico alifático que contiene 1 a 8 átomos de carbono, A.- reduciendo el compuesto de la fórmula VII con un agente reductor capaz de convertir cetonas en alcoholes secundarios, de modo que son producidos compuestos, en los que R₉ es un

30 átomo de hidrógeno y R₁₀ es un grupo hidroxilo, si fuera nece-

16



240594

sario seguido por oxidación selectiva del grupo hidroxí en la posición 3 es un grupo ceto y/o esterificación del grupo hidroxí en la posición 17 con un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido en la presencia de un ligante de haluro de hidrógeno o de agua, o

5

B.- haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VII, cuyo grupo ceto si lo hubiera, en la posición 3, si fuera deseable, es convertido en un eter, una enamina o un glicolacetal, con un compuesto de Grignard de un halogenuro alifático saturado o no con 1 a 6 átomos de carbono o con un compuesto metálico de un hidrocarbano alifático no saturado triple, con 1 a 6 átomos de carbono, cuyo átomo de hidrógeno ligado a un átomo de carbono triple no saturado es reemplazado por un metal alcalino, si

10

fuera deseable, sometiendo los compuestos no saturados triples producidos por la reacción mencionada en último término, total o parcialmente a hidrogenación catalítica para obtener una hidrogenación catalítica para obtener una hidrogenación completa o parcial del compuesto no saturado triple, y, si fuera deseable, el grupo 17-hidroxí formado durante la reacción es esterificado con un haluro de ácido o un anhídrido de ácido en la presencia de un ligante ácido de haluro de hidrógeno o un ligante de agua, siendo reconvertida la función 3-ceto protegida en la forma de un eter, una enamina o un glicolacetal, en un grupo 3-ceto.

15

20

25

34^a.- Método de acuerdo con la reivindicación 33 A, caracterizado por el hecho de que la reducción se realiza con hidruro de litio-aluminio, isopropilato de aluminio, un metal un metal alcalino y un alcohol alifático, un metal alcalino y amoniaco líquido o por hidrogenación catalítica y de que el grupo 3-hidroxí que puede formarse durante la reacción, si

30

16 JUL 1959



248594

fuera deseable, es convertido en un grupo 3-ceto por oxidación con dióxido de manganeso.

5 35º.- Método de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizado por el hecho de que el grupo 17-OH producido durante la reacción es esterificado con un haluro de ácido o un anhídrido de ácido de un ácido carboxílico alifático con 5 a 8 átomos de carbono, preferentemente ácido pentano carboxílico, en la presencia de un ligante de haluro de hidrógeno o un ligante de agua.

10 36º.- Un método de producir nuevos esteroides.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan, y con los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de sesenta y nueve hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

16 JUL 1959

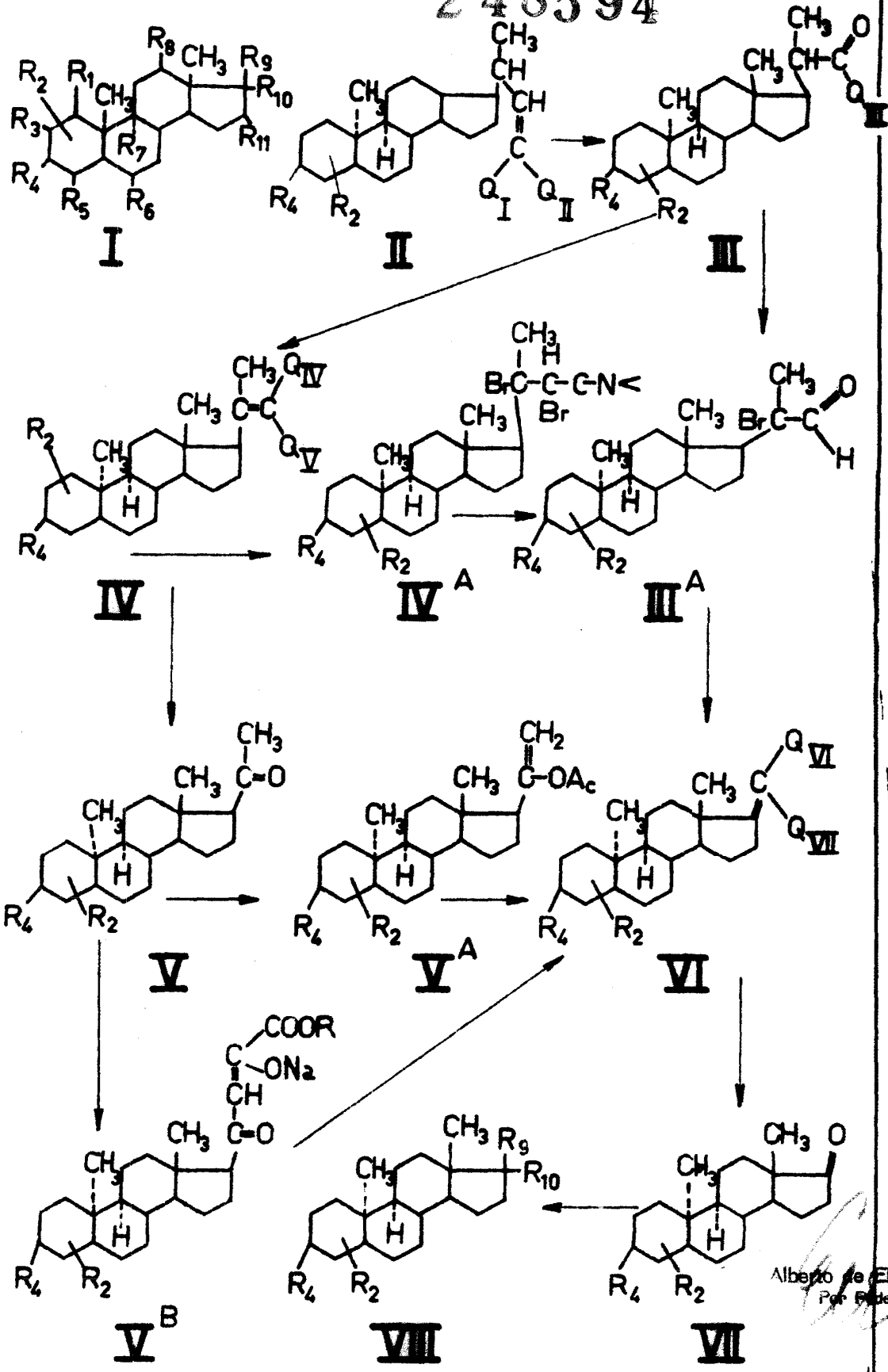
P. A.

Alberto de Elzabera
Por Poder.

MEM/.



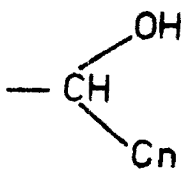
248594



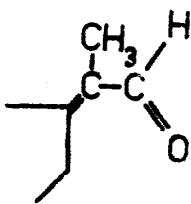
Alberto de Elzaburu
Por Favor

16 JUN

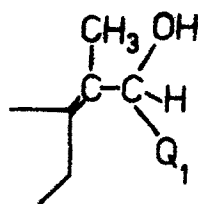
248594



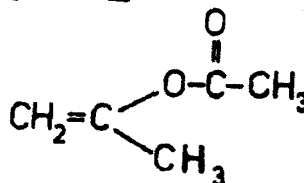
IX



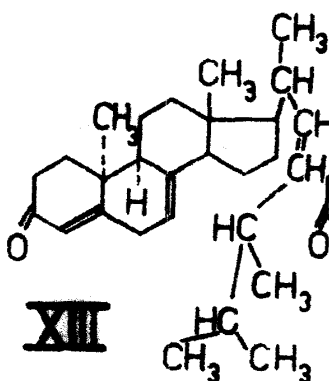
X



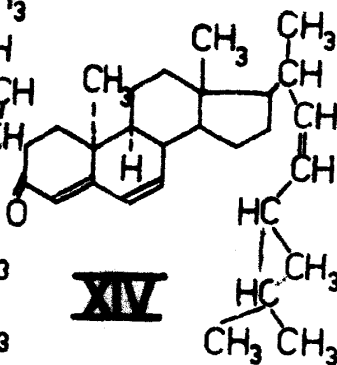
XI



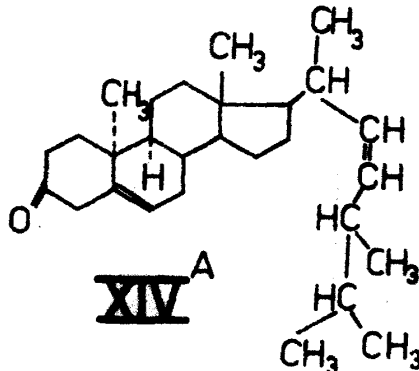
XII



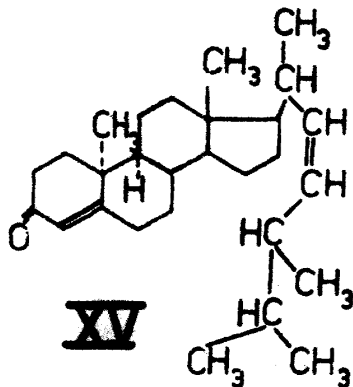
XIII



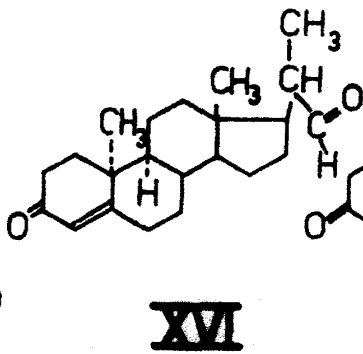
XIV



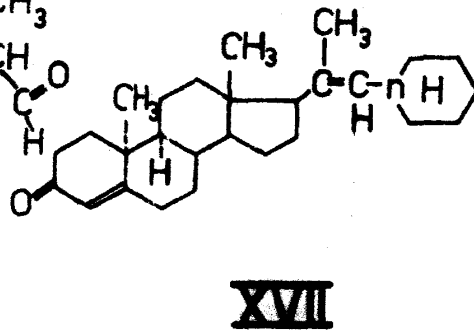
XIV^A



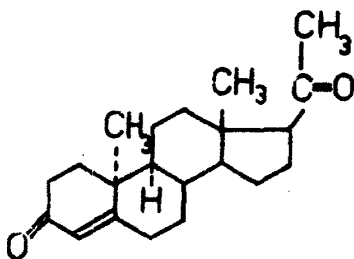
XV



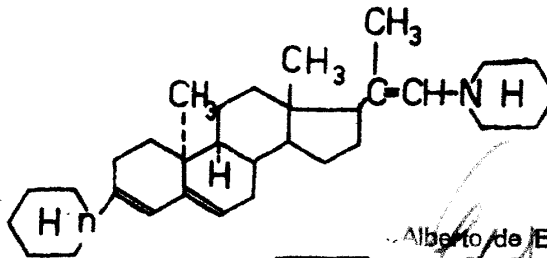
XVI



XVII



XVIII

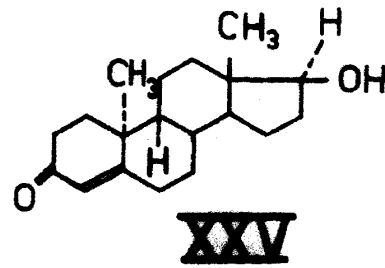
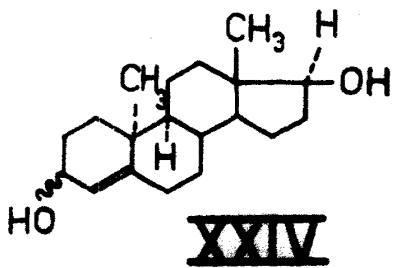
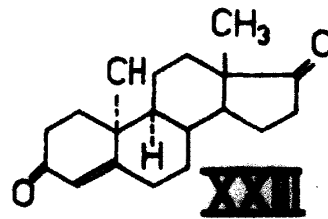
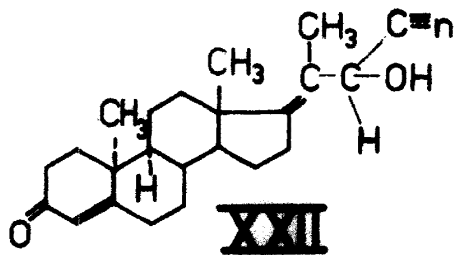
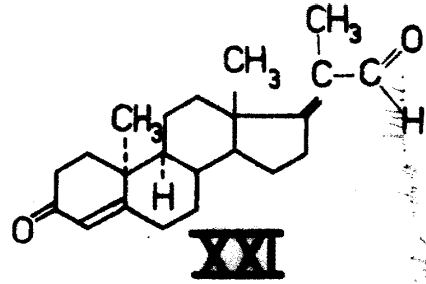
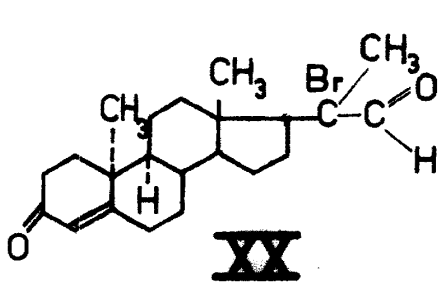


XIX

Alberto de Elz...
por Pedro...



248594



Alberto de Eizabara
Pony Papers