

5 OCT. 1960

P.- 19.995

OA/3391/354



260275

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

formulada el 9 de Agosto de 1960, con el núm. 260.275.

en

E S P A Ñ A

por DIEZ años

a nombre de N.V. ORGANON, entidad holandesa, establecida en Kloosterstraat 6, Oss, Holanda, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE ESTRANO BIOLOGICAMENTE ACTIVOS"

El invento se refiere a nuevos compuestos 19-nor-esteroides biológicamente activos, que se denominarán en -- las líneas que siguen compuestos de estrano, que no están oxigenados en posición 3 y que contienen, en la posición 17, un resto hidrocarbonado alifático bajo insaturado ade más de un grupo hidroxilo libre o funcionalmente convertido.

5

Más particularmente, se refiere a nuevos compuestos esteroides seleccionados del grupo constituido por estrano, Δ^4 -estreno, $\Delta^5(10)$ -estreno y $\Delta^{3,5}$ -estradieno, -

10

260275



5 cuyos compuestos están sustituidos en posición 17 por el grupo $\alpha(R)$ y $\beta(OR_1)$, donde R es un radical hidrocarbónico alifático insaturado que contiene 2-6 átomos de carbono y R_1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y un grupo, acilo que contiene 1-10 átomos de carbono. Estos nuevos compuestos poseen propiedades anabólicas, androgénicas y progestativas.

Estos nuevos compuestos ejercen también intensos -- efectos gonada-inhibidores.

10 El procedimiento de acuerdo con el invento se caracteriza porque un compuesto 17-oxo esteroide perteneciente al grupo de los compuestos $\Delta^{3,5}$ -estradieno, Δ^4 -estreno, $\Delta^{5(10)}$ -estreno y estrano, que no están oxigenados en posición 3, se convierte, por una reacción de adición, en el correspondiente 17-hidroxi, compuesto que, en la posición 17 es también sustituido por un radical alquinilo o alquenilo o, si se desea, el compuesto 17-alquenilo se -- prepara por reducción parcial del compuesto 17-alquinilo correspondiente al mismo, después de lo cual, si se desea, el 17-hidroxi compuesto así preparado, que está sustituido en la posición 17 por un radical alquinilo o alquenilo, se esterifica en el grupo hidroxilo en 17.

25 Los compuestos que han de aplicarse como productos de partida en el procedimiento presente, pueden prepararse haciendo reaccionar $\Delta^{1,3,5}$ -3-alcóxi-17-hidroxi-estratrieno con un metal alcalino en presencia de amoníaco líquido o en presencia de una amina alifática primaria y -- oxidando el Δ^4 -17-hidroxi-estreno, $\Delta^{5(10)}$ -17-hidroxi-estreno y $\Delta^{3,5}$ -17-hidroxi-estradieno resultante a -- los correspondientes 17-oxo-compuestos.

30

26 275



El 17-oxo-estrano puede prepararse por reducción de los 17-hidroxi estrano compuestos insaturados arriba mencionados con hidrógeno y oxidando el compuesto 17-hidroxi estrano saturado resultante al correspondiente 17-oxo-compuesto.

5

La preparación de los compuestos 17-alquinilo o alquenilo se realiza por adición de un derivado metálico de un hidrocarburo insaturado con un triple o con un doble enlace al grupo 17-oxo del material de partida. El derivado metálico puede ser un halogenuro de magnesio de los hidrocarburos insaturados dichos.

10

La preparación de los compuestos 17-alquinilo puede realizarse también por una reacción de adición entre el compuesto 17-oxo esteroide y un hidrocarburo con insaturación triple en presencia de un metal alcalino o un compuesto de metal alcalino, tal como una amida de metal alcalino, alcoholato de metal alcalino, y análogos, o por adición de un compuesto metálico de un hidrocarburo con insaturación triple al grupo 17-oxo de la sustancia de partida. El compuesto metálico puede ser un compuesto de metal alcalino o alcalino térreo, tal como los compuestos de litio, sodio o calcio.

15

20

El hidrocarburo insaturado con un doble enlace o con un triple enlace es un alqueno o alquino con 2-6 átomos de carbono, por ej. etino, propino, butino, eteno, propeno, buteno, hexeno o hexino.

25

El compuesto 17-hidroxi-17-alquinilo- o alquenilo deseado puede obtenerse a partir de la mezcla de reacción, después de hidrólisis, según un método en sí mismo ya conocido, tal como cristalización o cromatografía.

30

260275



También se puede preparar el 17-hidroxi-17-alquenil-compuesto por reducción del correspondiente 17-alquinil compuesto.

5 Esta reducción se realiza usualmente por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador, p. ej., níquel, paladio-sulfato cálcico, paladio-sulfato bórico, y análogos.

10 Después de haber completado la reacción, es decir, después de que ha sido absorbido 1 mol de H_2 por 1 mol de la sustancia de partida, puede aislarse el 17-hidroxi-17-alquenil-compuesto resultante a partir de la mezcla de reacción de una manera comúnmente usada.

15 Los 17-hidroxi-compuestos resultantes, sustituidos en posición 17 por un radical alquinilo o alquenilo pueden esterificarse, si se desea, en el grupo 17-hidroxi con un ácido carboxílico alifático, aromático o aralifático, por ej., ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valeriano, ácido caprónico, ácido isocaprónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido ciclopentilacético, ácido beta-ciclopentilpropiónico, ácido ciclohexilacético, ácido γ -ciclohexilbutírico, ácido fenilacético, ácido β -fenilpropiónico, ácido benzóico, glicina y fenilalanina.

Ejemplo I

25 Sobre 145 ml. de metilamina seca que está enfriada a $-20^\circ C.$, se añaden 1,5 gr. de litio cortado en trozos pequeños. Sobre la solución, que tiene un color azul al cabo de 10-20 minutos, se añade gota a gota una solución de 3,0 gr. de estradiol-3-metiléter en 145 ml. de éter ab-
30 soluto. Después se agita la mezcla de reacción a $-10^\circ C.$

260275



5 durante 40 horas, después de lo cual se añaden 50 ml. de etanol absoluto. Luego se separa por destilación a baja presión la metilamina. Sobre la solución que queda, se añaden 50 ml. de éter y 50 ml. de agua. La capa acuosa se separa y se extrae con éter. La capa etérea se lava con una solución de ácido clorhídrico 2 N, después con una solución saturada de bicarbonato sódico, y luego con agua. La solución etérea se seca y se evapora a sequedad. El producto de reacción bruto resultante se disuelve en una mezcla de benceno y éter de petróleo (1:5) y se cromatografía sobre óxido de aluminio. El Δ^4 -17 β -hidroxi-estreno obtenido después de purificación cromatográfica tiene un punto de fusión de 80-90° C. y 95-100° C., después de cristalización repetida desde éter de petróleo.

10 Una solución de 13,2 gr. de trióxido de cromo en una mezcla de 120 ml. de agua y 20 ml. de ácido acético se añade, con agitación, a una solución de 20 gr. de Δ^4 -17 β -hidroxi-estreno en 400 ml. de benceno. Posteriormente, la mezcla de reacción se agita enérgicamente a la temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual se separa la capa bencénica. La capa acuosa que queda se extrae varias veces con benceno y los extractos bencénicos reunidos se añaden después a la capa bencénica separada. Los extractos bencénicos reunidos se lavan sucesivamente con ácido sulfúrico diluido y con agua y luego se evaporan a sequedad. El residuo se cristaliza de acetona, obteniéndose el Δ^4 -17-oxo-estreno de punto de fusión 114-116° C.

25 El espectro infrarrojo de este compuesto presenta bandas de absorción a 5,75 μ ; 5,99 μ ; 12,38 μ ; 14,82 μ (disuelto en CS₂).



EJEMPLO II

260275

5 Sobre una solución de t-butilato potásico, preparada añadiendo 8,3 gr. de potasio a 125 ml. de t-butanol absoluto, se añaden 50 ml. de dioxano. Esta solución se enfría a 0° C., después de lo cual, en atmósfera de nitrógeno y agitando, se añade una solución de 5 gr. de Δ^4 -17-oxo-estreno en 125 ml. de dioxano. La corriente de nitrógeno se reemplaza después por una corriente de acetileno. Después de haber pasado gas acetileno a través de la solución, a 0° C., durante 2 horas, se vierte la mezcla de reacción sobre 1750 ml. de agua que contienen 10 ml. de ácido sulfúrico concentrado. La solución resultante se extrae con éter. La capa etérea separada se lava sucesivamente con una solución de carbonato sódico, con ácido sulfúrico diluido, y con agua. La capa etérea se seca después sobre sulfato sódico y luego se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza de acetona, obteniéndose el Δ^4 -17- β -hidroxi-17- α -etnil-estreno de punto de fusión 157-161°. El espectro infrarrojo de este compuesto presenta bandas de absorción a 2,82 μ ; 3,07 μ ; 6,02 μ ; 12,39 μ ; y 14,87 μ (en CS₂).

15 El Δ^4 -17- β -hidroxi-17- α -etnil-estreno se ha obtenido también por reacción de bromuro magnésico acetileno (preparado haciendo pasar acetileno por una solución de bromuro de metilmagnesio) con el Δ^4 -17-oxo-estreno.

25 De una manera análoga, se ha preparado el Δ^4 -17-beta-hidroxi-17- α -hexinil-estreno reemplazando el bromuro magnésico acetileno por bromuro de hexinil magnesio.

EJEMPLO III

30 Se añaden 100 gr. de un catalizador Pd-BaSO₄ (5 %)



260275

5 sobre una solución de 0,8 gr. de Δ^4 -17 β -hidroxi-17 α -
-etinil-estreno en 60 ml. de etanol. Esta solución se agi
ta en una atmósfera de hidrógeno, hasta que se han absor-
bido 0,003 mol de hidrógeno. Después se separa por filtra
ción el catalizador y el filtrado se evapora a sequedad -
en vacío. El residuo se cristaliza de acetonitrilo, obte-
niéndose el Δ^4 -17- β -hidroxi-17 α -vinil-estreno, de -
punto de fusión 78-79°. El espectro infrarrojo de este --
compuesto presenta bandas de absorción a 2,82 μ (grupo OH);
10 6,12 μ ; 10,9 μ (grupo vinilo) y 6,02 μ ; 12,38 μ y 14,82 μ
(enlace Δ^4).

EJEMPLO IV

15 Se calienta a 100° C. durante 1 hora una solución -
de 1 gr. de Δ^4 -17 β -hidroxi-17 α -etinil-estreno (pre-
parado según el Ejemplo II), 5 ml. de piridina y 4 ml. de
anhídrido acético. La solución se evapora después a seque
dad en vacío, después de lo cual el residuo se recoge en
una mezcla de acetona y éter de petróleo. Por cristaliza-
20 ción, se obtiene a partir de la misma el Δ^4 -17 β -aceto-
xi-17 α -etinil-estreno. El punto de fusión es 158-161° C.
(de acetona).

25 La reducción de este compuesto de una manera análo-
ga a como se ha descrito en el Ejemplo III, da el Δ^4 -17
 β -acetoxi-17 α -vinil-estreno.

Reemplazando el anhídrido acético por el anhídrido
succínico o por el anhídrido β -fenilpropiónico, se han -
obtenido los correspondientes ésteres de los mencionados
compuestos.

30

EJEMPLO V



260

5 Se añade una solución de 28 gr. de bromuro de penta-
nilo en 85 ml. de éter, sobre una mezcla de 3,5 gr. de --
magnesio y 200 ml. de éter. Esta mezcla se agita durante
30 minutos, después de lo cual se añade una solución de 4
10 gr. de Δ^4 -17-oxo-estreno en 150 ml. de éter. Luego se --
refluje durante 2 horas la mezcla de reacción. Posterior-
mente, se añaden sobre la mezcla 50 ml. de agua que con--
tiene 20 ml. de ácido clorhídrico concentrado, después de
lo cual se agita la mezcla enérgicamente. Después se sepa-
15 ra la capa etérea, se seca sobre sulfato sódico y, final-
mente se evapora a sequedad. Por recristalización del re-
siduo a partir de una mezcla de acetato de etilo y éter --
de petróleo, se obtiene el Δ^4 -17- β -hidroxi-17 α -pente-
nil-estreno. El espectro infrarrojo de este compuesto pre-
senta bandas de absorción a 2,82 μ , 6,02 μ , 12,39 μ y --
14,80 μ .

20 Una solución de 1 gr. de este compuesto en 4 gr. de
anhídrido propiónico y 4 gr. de piridina se calienta en --
atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 100° C. duran-
te 1 hora y luego se vierte sobre agua con hielo. El pre-
cipitado formado se filtra y luego se recristaliza de --
éter de petróleo, dando Δ^4 -17 β -propionoxi-17 α -pente-
nil-estreno.

25 Reemplazando el anhídrido propiónico por anhídrido
caprónico, anhídrido succínico, anhídrido ciclopentilpro--
piónico, o anhídrido β -fenilpropiónico, se han preparado
los correspondientes ésteres Δ^4 -17 β -aciloxi-17 α -pen-
tenil-estreno.

30 Del Δ^4 -17 β -hidroxi-17 α -hexinil-19-estreno, se
han preparado de una manera análoga los 17-ésteres deriva



260275

dos de ácido acético, ácido trimetilacético y ácido fenilacético.

EJEMPLO VI

5 Sobre una mezcla de 22,4 ml. de éter absoluto y --
1,84 gr. de magnesio, se añade una mezcla de 2,72 ml. de
bromuro de alilo y 2,72 ml. de éter absoluto, en atmósfera
de nitrógeno.

10 Posteriormente, se añade una solución de 2 gr. de -
 Δ^4 -17-oxo-estreno en 30 ml. de éter absoluto sobre es-
ta mezcla de reacción, después de lo cual se agita el con-
junto durante 4 horas. Luego se vierte la mezcla de reac-
ción sobre agua con hielo acidificada. La mezcla acuosa -
se extrae con éter; la capa etérea se separa, se lava con
15 agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a seque--
dad. El residuo se recristaliza de una mezcla de éter y -
éter de petróleo, dando el Δ^4 -17 β -hidroxi-17 α -alil-
estreno de p.de f. 79,5-80 $^{\circ}$ C.; $(\alpha)_D = + 39^{\circ}$ (en cloroformo). El espectro infrarrojo presenta bandas a 2,82 μ , --
20 6,02 μ , 6,11 μ , 10,89 μ , 12,38 μ y 14,80 μ .

La esterificación de este compuesto según el método
descrito en el Ejemplo 4, dió los 17-ésteres del mismo, -
derivados de ácido acético, ácido butírico, ácido γ -ciclo
hexilbutírico y ácido β -fenilpropiónico.

25

EJEMPLO VII

30 Sobre una solución de 1,85 gr. de estradiol-3-metil-
éter en 85 ml. de éter, se añaden 50 ml. de amoníaco lí-
quido y 1,3 gr. de litio cortado en trozos pequeños. La -
mezcla se agita al punto de ebullición del amoníaco duran



260275⁵

5 te 15 minutos, después de lo cual se añade gota a gota -
etanol absoluto hasta que ha desaparecido justamente el -
color azul de la mezcla de reacción. Luego se añaden de -
nuevo 1,3 gr. de litio y, después se agita durante 15 mi-
nutos, añadiendo a continuación 25 ml. de etanol absoluto.
Después de evaporar el amoníaco, se lava con agua la solu-
ción etérea que queda, se seca sobre sulfato sódico y lue-
go se evapora a sequedad. Posteriormente, el residuo se -
disuelve en benceno-éter de petróleo (1:1) y se cromato-
10 grafía sobre una columna preparada con 100 gr. de óxido -
de aluminio.

A partir del eluato de benceno-éter de petróleo, se
obtiene el $\Delta^{3,5-17\beta}$ -hidroxi-estradieno que funde a --
112-113° C. El espectro infrarrojo de este compuesto pre-
15 senta bandas características a 11,88, 12,38 y 12,69 μ . El
espectro U.V. tiene máximos a 228m μ y 235 m μ .

Se disuelve 1 gr. de $\Delta^{3,5-17\beta}$ -hidroxi-estradieno
en 22 ml. de ácido acético glacial.

20 Se añade, a la temperatura ambiente, una solución -
de 800 mg. de trióxido de cromo en 2 ml. de agua y 8 ml.-
de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se deja -
en reposo a la temperatura ambiente, durante 5 horas, des-
pués de lo cual se diluye con 400 ml. de agua y se extrae
con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan suce-
25 sivamente con una solución diluída de ácido sulfúrico, --
una solución de carbonato sódico, y agua, y luego se se-
can sobre sulfato sódico. La solución se evapora a seque-
dad. La cristalización de acetona-éter de petróleo da el
 $\Delta^{3,5-17}$ -oxo-estradieno, que presenta bandas en el espec-
30 tro infrarrojo a 5,75 μ , 11,88 μ , 12,38 μ y 12,69 μ . El -

260275



espectro U.V. presenta los máximos a 221m μ y 235 m μ .

EJEMPLO VIII

5 Se hace pasar durante 4 horas, mientras se agita, -
una corriente de gas acetileno a través de una mezcla de
6 gr. de $\Delta^{3,5}$ -17-oxo-estradieno, 300 gr. de amoníaco lí-
quido y 2 gr. de amida de sodio. Después se trata la mez-
cla con 5 gr. de cloruro amónico, después de lo cual se -
deja en reposo a 25 $^{\circ}$ C. durante 2 horas. Luego se vierte
10 en agua la mezcla de reacción, se extrae con éter la mez-
cla acuosa, se separa la capa etérea, se lava con agua, y
luego se seca sobre sulfato sódico.

La solución etérea se evapora después a sequedad.
El residuo se recristaliza de una mezcla de acetona y --
15 éter de petróleo en la que se obtiene el $\Delta^{3,5}$ -17- β -hi-
droxi-17- α etinil-estradieno. El espectro infrarrojo pre-
senta bandas a 2,82 μ , 3,06 μ , 11,86 μ , 12,39 μ y 12,69 μ .
Espectro U.V.: máximos a 228 m μ y 235 m μ .

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo -
III, este compuesto se ha convertido, por reducción, en -
el $\Delta^{3,5}$ -17 β -hidroxi-17 α -vinil-estradieno.

La sustitución de gas acetileno por gas propino da,
según el procedimiento descrito en este Ejemplo, el $\Delta^{3,5}$ -
17 β -hidroxi-17- α -metiletinil-estradieno.

25

EJEMPLO IX

Del $\Delta^{3,5}$ -17 β -hidroxi-17 α -etinil-estradieno y
el $\Delta^{3,5}$ -17 β -hidroxi-17 α -vinil-estradieno, se han --
preparado los 17-ésteres (siguiendo el procedimiento des-
30 crito en el Ejemplo IV) derivados de ácido acético, ácido



260275-500

t-butilacético, ácido succínico, ácido ciclopentilpropiónico y ácido β -fenilpropiónico.

EJEMPLO X

5 De modo análogo a como se ha descrito en el Ejemplo V, se convierte 6-ciclohexeno-1 en el bromuro de hexenil -- magnesio. Sobre una solución de 4,0 gr. de este compuesto en 200 ml. de éter, se añade una solución de 4,5 gr. de $\Delta^{3,5}$ -17-oxo-estradieno en 150 ml. de éter absoluto. Es
10 ta mezcla se sigue tratando después como se ha descrito en el Ejemplo V, después de lo cual se obtiene el $\Delta^{3,5}$ -17 β -hidroxi-17 α -hexenil-estradieno.

Este compuesto se ha convertido (siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo IV) en los 17-ésteres del mismo derivados de ácido valeriánico, ácido isocaprónico,
15 ácido ciclohexilacético y ácido benzóico.

EJEMPLO XI

Se disuelven 120 mg. de Δ^4 -17 β -hidroxi-estrano
20 preparado como se ha indicado en el Ejemplo I, en 10 ml. de ácido acético glacial y, después de añadir 10 mg. de un catalizador de Pt, se agita en una atmósfera de hidrógeno. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción no absorbe ya más hidrógeno. Se separa entonces el catalizador
25 por filtración y el filtrado se evapora a sequedad. Del residuo se obtiene por cristalización de acetona-éter, el Δ^4 -17 β -hidroxi-estrano, con un punto de fusión de 110-113 $^{\circ}$ C.

La oxidación de este compuesto siguiendo el método
30 descrito en el Ejemplo I, da el 17-oxo-estrano con un pun



260275

to de fusión de 120-122° C. El espectro IR presenta una -
banda a 5,76 μ .

EJEMPLO XII

5 Se añaden 50 ml. de dioxano a una solución de t-bu-
tilato potásico, preparada añadiendo 8,3 gr. de potasio a
125 ml. de t-butanol absoluto. A 0° C. y en atmósfera de
nitrógeno, se añade una solución de 5 gr. de 17-oxo-estra-
10 no en 150 ml. de dioxano sobre esta solución. Después se
hace pasar una corriente de gas acetileno por la solución
a 0° C., durante 2 horas, después de lo cual la mezcla se
vierte en 2 l. de agua que contiene 10 ml. de ácido sul-
fúrico concentrado. La mezcla acuosa se sigue tratando --
después como se ha descrito en el Ejemplo II, obteniéndose
15 se así el 17 β -hidroxi-17 α -etinil-estrano. El espectro
infrarrojo presenta bandas a 2,81 μ y 3,07 μ .

20 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el
Ejemplo III y en presencia de un catalizador de Pd-BaSO₄,
se ha convertido este compuesto en el 17 β -hidroxi-17 α -
vinil-estrano por reducción con hidrógeno.

25 El 17 β -hidroxi-17 α -etinil-estrano anteriormente
descrito se ha convertido (esterificando por el procedi-
miento del ejemplo IV) en los 17-ésteres derivados de áci-
do acético, ácido nonanocarboxílico, ácido hexahidrobene-
zóico y ácido β -fenilpropiónico.

La reducción de estos compuestos de manera análoga
a como se ha descrito en el Ejemplo III, da el 17-acetato,
17-decanoato, 17-hexahidrobenczoato y 17 β -fenilpropionato
de 17 β -hidroxi-17 α -vinil-estrano.

EJEMPLO XIII

260275.507



De modo análogo al procedimiento descrito en el --
Ejemplo V, el 17-oxo-estrano se ha convertido (por medio
de bromuro de butenil magnesio, o respectivamente bromuro
de propargil magnesio) en el 17 β -hidroxi-17 α -butenil-
5 estrano, y el 17 β -hidroxi-17 α -propargil-estrano, res-
pectivamente.

Por esterificación de estos compuestos de acuerdo -
con el procedimiento descrito en el Ejemplo IV, se han ob-
tenido los correspondientes 17-ésteres derivados de ácido
10 propiónico, ácido ciclohexilacético y ácido succínico.

EJEMPLO XIV

Sobre 145 ml. de metilamina seca, que se ha enfria-
do a -20° C., se añaden 1,5 gr. de litio cortado en tro-
15 zos pequeños. Sobre esta solución, se añade gota a gota -
una solución de 3,0 gr. de estradiol-3-metiléter en 145 -
ml. de éter absoluto. Después se agita la mezcla de reac-
ción a una temperatura de -10° C. durante 40 horas, des-
pués de lo cual se añaden 50 ml. de etanol absoluto. Lue-
20 go se separa la metilamina por destilación a baja presión.
A la solución que queda se añaden 50 ml. de éter y 50 ml.
de agua. La capa acuosa se separa y se extrae varias ve-
ces con éter. Los extractos etéreos reunidos se añaden a
la capa etérea, después de lo cual esta solución etérea -
25 se lava con una solución de ácido clorhídrico 2 N, luego
con una solución saturada de carbonato sódico, y finalmen-
te con agua. La solución etérea se seca sobre sulfato só-
dico y, por último se evapora a sequedad. El producto de
reacción bruto resultante se disuelve en una mezcla de --
30 benceno y éter de petróleo (1:5) y se cromatografía sobre



260275

una columna preparada con 70 gr. de óxido de aluminio.

Partiendo de las primeras fracciones de los eluatos de benceno-éter de petróleo, se obtiene el $\Delta^{5(10)}_{-17\beta}$ -hidroxi-estreno con un punto de fusión de 92-95° C.

5

Se disuelve 1,0 gr. de $\Delta^{5(10)}_{-17\beta}$ -hidroxi-estreno en 100 ml. de acetona, después de lo cual se añade 1,15 ml. de una solución de trióxido de cromo 8N sobre esta solución a 10° C. y mientras se agita enérgicamente. La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos y luego se vierte

10

en agua. La mezcla acuosa se extrae con cloroformo, la capa clorofórmica se separa, se lava con una solución diluida de bicarbonato sódico, y luego con agua hasta reacción neutra, luego se seca y finalmente se evapora a sequedad. El residuo se filtra sobre una cantidad quintuple de óxido de aluminio. Por cristalización de éter de petróleo, se obtienen 0,7 gr. de $\Delta^{5(10)}_{-17}$ -oxo-estreno con un punto de fusión de 115-122° C.

15

EJEMPLO XV

20

Sobre una solución de 5,5 ml. de isopropanol absoluto y 12 ml. de benceno absoluto, se añaden 12,5 gr. de potasio en atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos, se enfría la mezcla de reacción a 12° C., después de lo cual se hace pasar una corriente de gas acetileno purificado a través de la solución, durante 3 horas.

25

A continuación, se añade una solución de 1,9 gr. de $\Delta^{5(10)}_{-17}$ -oxo-estreno en 8 ml. de benceno y 5 ml. de éter. Después se hace pasar una corriente de gas acetileno por la solución durante 4 horas, después de lo cual se agita el conjunto a temperatura ambiente durante 14 horas. A --

30



260275

5 continuación, se añade una mezcla de 12 ml. de agua y 1,5 ml. de ácido sulfúrico concentrado sobre la solución y se agita el conjunto durante 10 minutos. Después se diluye - la mezcla de reacción con 100 ml. de agua y se lava con -
10 éter. La capa etérea se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato potásico, y luego se evapora a sequedad. El residuo se recristaliza en una mezcla de éter y éter de - petróleo, dando $\Delta^{5(10)}-17\beta$ -hidroxi-17 α -etinil-estre-
no, de punto de fusión 112-113° C. y $(\alpha)_D = + 116^\circ$ (en clo-
roformo). El espectro infrarrojo presenta bandas a 2,81 y 3,07 μ .

La reducción de este compuesto por el procedimiento descrito en el Ejemplo III da el $\Delta^{5(10)}-17\beta$ -hidroxi-17 α -vinil-estreno.

15 Los compuestos anteriores se han convertido por esterificación según el procedimiento descrito en el Ejemplo IV, en los 17-ésteres de los mismos, derivados de ácido - acético, ácido caprónico, ácido enántico, ácido succínico, ácido ciclopentilpropiónico, y ácido β -fenilpropiónico.

20

EJEMPLO XVI

Una solución de 1 gr. de $\Delta^{5(10)}-17$ -óxo-estreno en 50 ml. de éter absoluto se añade lentamente sobre una solución de 6 gr. de bromuro de alil magnesio en 50 ml. de
25 éter. La mezcla se refluje durante 2 horas, luego se enfría y después se trata con una solución al 10 % de ácido tartárico en agua. La capa etérea se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, y luego se evapora a sequedad. El residuo se recristaliza de una mezcla de ace-
30 tona y éter de petróleo dando $\Delta^{5(10)}-17\beta$ -hidroxi-17 α



260275

-alil-estreno. El espectro infrarrojo presenta bandas a -
2,80 μ , 6,11 μ y 10,87 μ .

5 Reemplazando el bromuro de alil magnesio por bromu-
ro de butenil magnesio, o respectivamente por bromuro de
hexinil magnesio, se obtiene el $\Delta^{5(10)}-17\beta$ -hidroxi-17
 α -butenil-estreno, y el $\Delta^{5(10)}-17\beta$ -hidroxi-17 α -hexi-
nil-estreno, respectivamente.

10 Los compuestos anteriores se han convertido, de ---
acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo IV, -
en los 17-ésteres derivados de ácido acético, ácido t-bu-
til acético, ácido succínico y ácido β -fenilpropiónico.

N O T A

15

Los puntos de invención propia, no nueva, pero no -
establecida, practicada ni divulgada en España, que se --
presentan para que sean objeto de esta Patente de Intro--
ducción, por DIEZ años, son los siguientes:

20

1. Procedimiento para la preparación de nuevos com-
puestos de estrano biológicamente activos, caracterizado
porque se convierte un compuesto 17-oxo esteroide pertene-
ciente al grupo de compuestos $\Delta^{3,5}$ -estradieno, Δ^4 -es-
treno, $\Delta^{5(10)}$ -estreno y estrano, no oxigenados en posi-
25 ción 3, por una reacción de adición, en el correspondien-
te 17-hidroxi compuesto, sustituido además en posición 17
por un radical alquinilo o alquenilo, o se prepara el 17-
alquenil compuesto por reducción parcial del 17-alquinil
compuesto correspondiente con el mismo, después de lo --
30 cual, si se desea, se esterifica el compuesto así prepara

26 02 75



do con un grupo hidroxilo en posición 17.

5 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el 17-oxo-estrano compuesto se convierte en el correspondiente 17-hidroxi-17-etinil compuesto y, si se desea, se reduce este compuesto al correspondiente 17-hidroxi-17-vinil-compuesto.

3. Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de estrano biológicamente activos.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 OCT. 1960

Alberto de Cárdenas
Cárdenas

G.D.S. *he*