



287929

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
19-nor-ESTEROIDES", a favor de la firma italiana
FRANCESCO VISMARA, S.p.A. residente en CASATENNOVO (COMO)
(Italia).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un nuevo
procedimiento para la preparación de derivados 19-nor-
esteroides y más particularmente la invención se refiere
a la transformación directa de 10-ciano-esteroides en
19-nor-esteroides.

5.

Según los métodos recientemente descritos en la
literatura, se pueden obtener los 19-nor-esteroides por



287929

oxidación de derivados 6,19-epoxi a 6,19-lactonas de 10-carboxi-6-hidroxi-esteroides, aberturas del núcleo lactónico, deshidratación y descarboxilación sucesiva (Patente norteamericana núm. 3.033.862).

5. Además pueden prepararse los derivados 19-nor-esteroides, con rendimientos muy débiles, a partir de los 19-hidroxi-esteroides, por eliminación del aldehído fórmico (Experientia II, 99; 1955), o bien por oxidación a 10-carboxi-esteroides correspondientes y descarboxilación sucesiva (Yakugaku Zasshi, 80, 1675, 1960).

10. En la solicitud de patente núm. 281.680, depositada en España en fecha 9 de Octubre de 1962, por la peticionaria, bajo el título "un procedimiento para la preparación de esteroides 19-norderivados", se ha descrito un método para la preparación de 19-nor-esteroides que consiste en preparar un derivado 10-carboxi- por saponificación de un 10-ciano-esteroide y en someter a descarboxilación el 10-carboxi-esteroide obtenido.

15. Ahora se ha descubierto que pueden prepararse, con excelente rendimiento y de manera extremadamente sencilla, los 19-nor-esteroides por eliminación directa del grupo ciano en posición 10 de 10-ciano-esteroides, es decir, sin necesidad de pasar por los derivados 10-carboxi correspondientes.

20. El procedimiento de este invento se caracteriza por el hecho de tratar un derivado 10-ciano-esteroide, cuyos grupos oxo, eventualmente presentes, están protegidos bajo forma de cetales, por un metal alcalino y alcohol

287929



o por un amiduro de un metal alcalino. Si se conduce la "desnitrilación", es decir la reacción de eliminación del grupo ciano en posición 10, con la ayuda de un metal alcalino y alcohol, disolviendo previamente el derivado

5. 10-ciano de partida en una mezcla de alcohol anhidro escogido, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol o terciбутanol, y de un disolvente anhidro inerte tal como el tolueno o el xileno y seguidamente se vierte con precaución la solución obtenida en una suspensión del metal alcalino,
10. por ejemplo litio, sodio o potasio, en un disolvente anhidro, inerte. Asimismo, puede disolverse el derivado 10-ciano de partida en el alcohol escogido y añadir a la solución el metal alcalino en trozos o bien en suspensión en un disolvente conveniente. Se lleva la reacción a la
15. temperatura de ebullición del disolvente empleado y se mantiene la mezcla reaccional a ebullición regulando la adición de los reactivos sin ulterior calentamiento externo.

- Si se efectúa la desnitrilación con la ayuda de un amiduro de metal alcalino, por ejemplo, amiduro de litio, amiduro de sodio o amiduro de potasio, se puede
20. introducir el derivado 10-ciano de partida, disuelto en una mezcla de un alcohol y de un disolvente inerte, en una suspensión de amiduro alcalino elegido en un disolvente inerte. Sin embargo, la desnitrilación se efectúa
 25. preferentemente, al preparar el amiduro alcalino en la misma mezcla reaccional, es decir, introduciendo el metal alcalino en la solución del derivado 10-ciano en un disolvente inerte en presencia de un exceso de



287929

amoníaco líquido y eventualmente en presencia de un alcohol, Como disolventes inertes pueden utilizarse los hidrocarburos, tales como el benceno, el tolueno, el xileno, o bien los ésteres, como, por ejemplo, el dioxano y el tetrahidrofurano.

5.

Los 19-nor-esteroides, obtenidos al final de la reacción de desnitrilación, pueden aislarse según métodos conocidos, por ejemplo por dilución de la mezcla reaccionar con alcohol, y seguidamente con agua, extracción con ayuda de un disolvente conveniente y recristalización del residuo. Los rendimientos en 19-norderivados son muy elevados y pueden alcanzar hasta el 90% de la teoría.

10.

La reacción de desnitrilación para la preparación de los 19-nor-esteroides, puede aplicarse a cualquier esteroide de la serie del androstano, del pregnano y del colestano, cuyos grupos oxo, eventualmente presentes, estén protegidos bajo la forma de cetales.

15.

En general, se pueden utilizar los 10-ciano-esteroides saturados o no saturados, por ejemplo en posición 5(6) y que, en la posición 3, en la posición 17 o en la posición 20, tienen un grupo hidroxilo libre o esterificado, o bien un grupo oxo cetalizado. Otros substituyentes, eventualmente incluidos en la molécula, no interfieren en el procedimiento. Los 10-ciano-hidroxi-

20.

esteroides y los 10-ciano-aciloxi-esteroides, sometidos a desnitrilación se conducen de manera análoga puesto que proporcionan siempre compuestos hidroxilados. En efecto, durante la reacción los grupos aciloxi, eventualmente presentes, se hidrolizan y se transforman en hidroxilos

25.

287929



- libres. Por el contrario, los grupos oxo cetalizados no sufren la hidrólisis y quedan inalterados al final de la reacción. La reacción de desnitrilación conducida sobre los 10-ciano-esteroides saturados, proporciona los
5. 19-nor-esteroides saturados correspondientes, mientras que si está presente un doble enlace en el producto de partida, por ejemplo en posición 5(6), la eliminación del grupo ciano de la posición 10 produce el deslizamiento total o parcial del doble enlace de la posición 5(6) a la posición 5(10)
10. y, por consiguiente, se obtiene un derivado $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-esteroide o una mezcla de $\Delta^{5(6)}$ - y $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-esteroides. Cada derivado presente en la mezcla puede ser aislado, o bien, la misma mezcla puede ser utilizada directamente como producto intermediario, por ejemplo, para
15. preparar epóxidos, derivados dihidroxilados, halogenhidri-
nas, derivados halogenados o Δ^4 -3-cetonas.

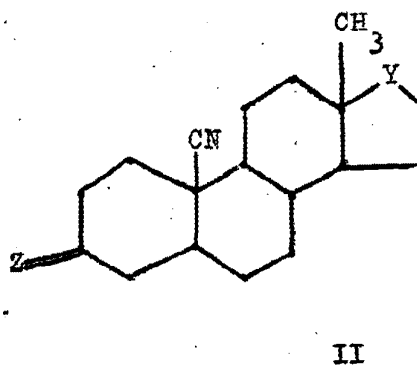
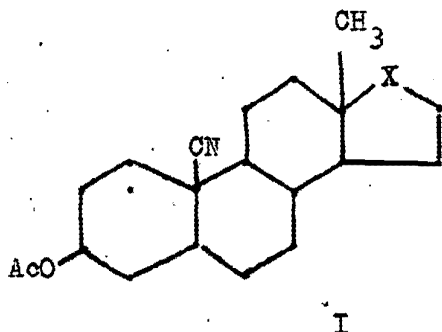
- Los 10-ciano-esteroides empleados como material de partida pueden prepararse fácilmente por deshidratación de los 3-aciloxi-6-hidroxi-19-hidroximino-esteroides. Los
20. 3-aciloxi-10-ciano- $\Delta^{5(6)}$ -esteroides, obtenidos en la forma mencionada, pueden ser directamente desnitrilados a 3-hidroxi-19-nor-esteroides insaturados, o bien pueden ser previamente hidrogenados y transformados en 5α -esteroides saturados y seguidamente desnitrilados para proporcionar los 3-hidroxi-
25. -19-nor-esteroides saturados, o bien todavía, después de la hidrogenación eventual de doble enlace, los compuestos obtenidos pueden hidrolizarse y seguidamente ser oxidados de acuerdo con una de las reacciones conocidas para la oxidación de los grupos hidroximetilénicos o grupos carboní-



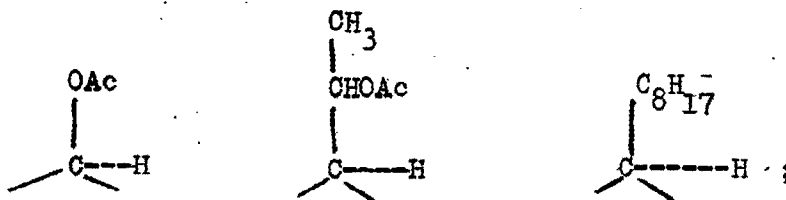
287929

licos y los 3-ceto-esteroides obtenidos ser cetalizados y seguidamente ser sometidos a desnitrilación con la formación de los cetales de 3-ceto-19-nor-esteroides.

5. Según un método preferido del presente invento, se emplean como sustancias de partida los compuestos de las fórmulas generales siguientes:



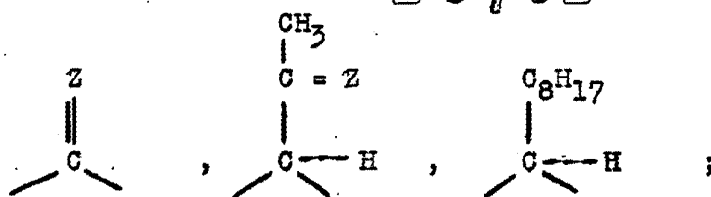
en las que puede estar presente un doble enlace en posición 5(6); X representa uno de los grupos siguientes:



Y representa uno de los grupos siguientes:



287929



5.

Ac representa el radical acilo de un ácido carboxílico orgánico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, el radical C₈H₁₇ representa la cadena lateral colesterólica y Z representa un grupo oxo cetalizado.

10.

Se obtiene preferentemente la catalización de los grupos oxo con la ayuda de un glicol alifático inferior, tal como el glicol etilénico.

15.

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse tratando los 3-aciloxi-, los 3,17-diaciloxi-, o los 3,20-diaciloxi-6-hidroxi-19-hidroxiimino-esteroides mediante el oxicloruro de fósforo, según se indica en la solicitud de patente núm. 281.680, depositada el 9 de octubre de 1.962, y seguidamente, de ser conveniente, hidrogenando, en condiciones adecuadas y en presencia de un catalizador, el producto obtenido.

20.

Los compuestos de la fórmula II, que son productos nuevos, pueden prepararse fácilmente por catalización de los 3-ceto-10-ciano-esteroides o los 3,17- o los 3,20-diceto-10-ciano-esteroides correspondientes, que, a su vez, pueden obtenerse a partir de los derivados correspondientes de la fórmula I, por hidrólisis en medio alcalino y oxidación sucesiva según uno de los métodos convencionales empleados en la química de los esteroides, por

25.

287929



ejemplo con ayuda de anhídrido crómico o bien de la ciclohexanona, según el método de Oppenauer. Al oxidar por ayuda de anhídrido crómico los derivados 3-hidroxi-10-ciano $\Delta^{5(6)}$ -insaturados, se obtienen los derivados 3-ceto- $\Delta^{5(6)}$ -insaturados, mientras que al oxidar según el método de Oppenauer se obtienen las Δ^4 -3-cetonas. No obstante, tanto las $\Delta^{5(6)}$ -3-cetonas como las Δ^4 -3-cetonas proporcionan, por cetalización, el mismo cetal insaturado en posición 5(6). La mencionada cetalización se conduce de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, tratando los 10-ciano-3-ceto-esteroides mediante un glicol, tal como el etilenglicol, en presencia de un agente de condensación, por ejemplo, el ácido p-toluensulfónico.

Los compuestos de la fórmula general I, y II, sometidos a la desnitrilación según el presente invento, proporcionan los derivados 19-nor deseados. En particular, los compuestos de la fórmula I proporcionan los 3-hidroxi- o los 3,17-dihidroxi- o bien los 3,20-dihidroxi-19-nor-esteroides, y los compuestos de la fórmula II proporcionan los cetales correspondientes de los 3-ceto-19-nor-esteroides.

En este caso, incluso el doble enlace, eventualmente presente en posición 5(6) de los compuestos de partida, sufre, totalmente o en parte, un deslizamiento a la posición 5(10) y se obtiene un derivado $\Delta^{5(10)}$ -insaturado o una mezcla de los derivados $\Delta^{5(6)}$ y $\Delta^{5(10)}$ -insaturados. En particular, al someter a desnitrilación los compuestos de la fórmula II insaturados, en posición 5(6), se obtienen idénticos compuestos a los preparados por cetalización de los Δ^4 -3-ceto-19-nor-esteroides correspondientes que, como



287929

es bien conocido (J.A.C.S. 81, 3120, 1959) son, corrientemen-
te mezclas de derivados $\Delta^{5(6)}$ - y $\Delta^{5(10)}$ -insaturados. Los
compuestos obtenidos al final de la reacción de desnitrila-
ción son productos intermediarios, aptos para la preparación
5. de los 19-nor-esteroides fisiológicamente activos. En par-
ticular, los compuestos obtenidos por desnitrilación de
los derivados insaturados de la fórmula II, pueden transfor-
marse con ayuda de una simple hidrólisis ácida, en las
 Δ^4 -3-cetonas correspondientes, por ejemplo en la 19-nor-
10. progesteronas, o pueden utilizarse, también en mezcla, para
transformaciones ulteriores, por ejemplo para la prepara-
ción de epóxidos, derivados mono- o dihidroxilados o
halogenhidrinas.

A continuación se indican algunos ejemplos de
15. realización del invento.

EJEMPLO 1.

A una suspensión de 10 g de sodio en 1000 cc de
tolueno anhidro hirviente se añade, bajo agitación, 1,25 g
de 3-beta,17beta-diacetoxi-10-beta-ciano-19-nor- Δ^5 -andros-
20. te-no disuelto en una mezcla de 15 cc de etanol y 15 cc de
tolueno anhidro. Se regula la adición de forma que la
mezcla se halla siempre en ebullición, seguidamente se
añaden 40 cc adicionales de etanol anhidro. A la mezcla
enfriada se añaden 50 cc de alcohol etílico al 95% y se
25. disuelve en agua abundantemente. Se separa la capa tolué-
nica y se extraen las aguas madres dos veces en éter. Se
recogen los extractos orgánicos, se los lava hasta neutra-
lidad y se los seca. Después de la evaporación del disol-



99 MAY

287929

5. vente, se obtienen 1,05 g de un producto cristalino, que consiste en una mezcla de 3beta-17beta-dihidroxi- $\Delta^{5(6)}$ -19-nor-androsteno y 3beta,17beta-dihidroxi- $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-androsteno. Después de recristalización a partir de acetona, el producto funde a 148-151°C; $[\alpha]_D^{24} = +73$ (cloroformo 0,5%). Espectro infrarrojo, 3460, 3220, 1135, 1074, 1052, 1028 y 956 cm^{-1} .

10. La mezcla de los dos 19-nor-derivados puede transformarse fácilmente en 19-nor- Δ^4 -androsten-3,17-diona según se indica a continuación:

15. Se destila una solución de 500 mg de la mezcla en 30 cc de tolueno y 6 cc de ciclohexanona, de manera que se recojan unos 3 cc de primeras fracciones impuras de agua. Se adicionan a la solución anhidra obtenida 550 mg de isopropilato de aluminio disuelto en 10 cc de tolueno anhidro y se calienta en reflujo; destilando, de vez en cuando, pequeñas cantidades del disolvente. Seguidamente se trata la mezcla con el agua que contiene ácido clorhídrico diluido, se separa la capa toluénica y se extraen las aguas madres dos veces en éter. Las capas orgánicas, reunidas y lavadas con agua, seguidamente se destilan con vapor de agua. El residuo, extraído con éter, da 300 mg

20. de un aceite que, disuelto en 25 cc de metanol, se trata con 0,2 cc de hidrato potásico 2-n. Se agita la mezcla bajo atmósfera inerte durante 15 minutos, se la concentra en vacío, se diluye seguidamente y se filtra el residuo, obteniéndose 210 mg de Δ^4 -19-nor-androsten-3,17-diona que, recristalizada a partir de metanol, tiene un punto de fusión de 168-170°C; $[\alpha]_D^{24} = +136$ (cloroformo, 0,5%).

25.

287929



λ max a 240 milimicras, $\epsilon = 16.300$

Espectro infrarrojo: 1743, 1675, y 1823 cm^{-1} .

EJEMPLO 2.

5. Una solución de 1,59 g de 3beta,17beta-dihidroxi-
-10-ciano-19-nor- Δ^5 -androsteno en 30 cc de tetrahidrofuro-
rano y 30 cc de etanol absoluto, se adiciona a gotas en
300 cc de amoníaco líquido. Se introducen en la mezcla
con precaución y bajo agitación, 385 g de litio en
10. pequeños trozos, hasta una coloración azul persis-
tente y se prosigue la agitación hasta desaparición de la
coloración azul. Se añaden todavía 50 cc de etanol y
se deja evaporar el amoníaco mediante un ligero calenta-
miento al baño maría. Cuando el volumen queda reducido
15. a unos 100 cc, se añaden 200 cc de éter y se calienta a
reflujo hasta eliminación completa del amoníaco. Se
diluye con agua, se separa la capa orgánica, se la lava
con agua y se seca en sulfato sódico. La evaporación
seguida de la recristalización del residuo en acetona,
20. proporciona 1,22 g de un producto de punto de fusión,
148-150°C, idéntico a la mezcla de dos dioles preparada
de acuerdo con el ejemplo 1.

Espectro infrarrojo: en conformidad.

EJEMPLO 3.

25. A una solución de 2,1 g de 3beta,17beta-dihidroxi-
-10beta-ciano-19-nor- Δ^5 -androsteno en 100 cc de acetona
se añaden, a gotas, a temperatura ambiente y en atmós-
fera de nitrógeno, 5 cc de una solución de ácido



287929

- crómico 8-n (preparada a partir de 26,72 g de anhídrido crómico y 23 cc de ácido sulfúrico concentrado y llevando la mezcla a 100 cc mediante, agua destilada). La mezcla reaccional se vierte en agua y el extracto en éter. La
5. solución etérea se lava con agua, y se la seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. El residuo, después de recristalización en metanol, da 1,35 g de 10beta-ciano-19-nor- Δ^5 -androsten-3,17-diona; punto de fusión, 152-156^o C, $[\alpha]_D = -69^o$ (cloroforno, 0,5%).
10. A una solución de 840 mg del compuesto obtenido según queda indicado, en 75 cc de benceno, se añaden 3 cc de etilenglicol que contienen 50 mg de ácido p-toluensulfónico. Se destilan 10 cc de primeras fracciones, seguidamente se calienta a reflujo durante una noche, eliminando el agua
15. que se forma de la reacción por medio de un separador de Marcussen. Después de adicionar algunas gotas de piridina, se concentra bajo vacío la mezcla y el residuo, cristalizado a partir de metanol, proporciona 785 mg de cetal 3,17-bis-etilénico de la 10beta-ciano-19-nor- Δ^5 -androsten-3,17-
20. -diona, de punto de fusión 211.212^o C; $[\alpha]_D^{24} = -133^o$ (dioxano, 0,5%). Espectro infrarrojo: 2400, 1175, 1106, 1033 y 954 cm^{-1} .
- A una suspensión de 10 g de sodio en 150 cc de tolueno anhidro hirviente se añade, bajo agitación, una
25. solución de 1,1 gramos del cetal, obtenido según queda descrito anteriormente, en una mezcla de 15 cc de etanol y 15 cc de tolueno anhidro. La adición se regula de forma que la mezcla mantenga la ebullición y se añaden todavía 43 cc de etanol anhidro.



287929

Después de enfriamiento, se añade alcohol etílico al 95% y se diluye la mezcla en agua. Se separa la capa toluénica y se extraen varias veces las aguas en éter, los extractos orgánicos se lavan con agua hasta neutralidad y se los seca. Después de evaporación se obtiene 1 g del

5.

cetal 3,17-bis-etilénico de la 19-nor-4-androsten-3,17-

-diona en forma de un producto gomoso no cristalizable.
 $[\alpha]_D^{24} = + 35^\circ$ (dioxano, 0,5%).

No hay absorción a 240 milimicras.

10.

Espectro infrarrojo: 1170, 1103, 1057, y 1042 cm^{-1} .

EJEMPLO 4.

Se suspenden 0,2 g de óxido de paladio sobre carbonato cálcico (1% Pd) en una mezcla de 10 cc de tetrahidrofurano y 3 cc de metanol y se hidrogena. Se

15.

añade una solución de 1 g de 3,17-diacetoxi-10beta-ciano-19-nor-5-androsteno, en 10 cc de tetrahidrofurano y se hidrogena la mezcla reaccional a temperatura ambiente (25°C aproximadamente). Se filtra el catalizador y se concentra en vacío la mezcla. Se disuelve el 3,17-

20.

-diacetoxi-10beta-ciano-19-nor-5alfa-androstano obtenido, sin purificación ulterior, en 50 cc de alcohol isopropílico anhidro.

Se calienta la mezcla hasta ebullición, se separa la fuente calefactora y se añaden 6 g de potasio en pequeñas porciones, manteniendo la mezcla en ebullición. Se enfría la mezcla reaccionar y se la trata con 50 cc de alcohol etílico al 95% y seguidamente con abundancia de agua. Se extrae en éter diferentes veces, se

25.

287929



5. lavan los extractos orgánicos con agua hasta neutralidad y se los seca. Después de evaporación, se obtiene un residuo que, por recristalización a partir de metanol, proporciona el 3beta,17beta-dihidroxi-19-nor-5-alfa-²⁰-androstano, de punto de fusión 168-170°C; $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ$ (cloroformo, 0,5%).

EJEMPLO 5.

10. A una solución de 4 g de 10-ciano-19-nor-5-pregnen-3,20-diona en 400 cc de benceno se añaden 20 cc de etilenglicol que contiene 200 mg de ácido p-toluensulfónico. Se destilan 10 cc de primeras fracciones, se calienta a reflujo durante una noche, eliminando el agua que se forma de la reacción por medio de un separador de Marcusson. Se añaden algunas gotas de piridina y se
15. concentra en vacío. El residuo, recristalizado a partir de una mezcla de cloruro de metileno-metanol, proporciona 3,95 g de cetol 3,20-bis-etilénico de la 10-ciano-19-nor-5-pregnen-3,20-diona, de punto de fusión 209-210°C; $[\alpha]_D = -82^\circ$ (dioxano).
20. Espectro infrarrojo: 2240, 1155, 1136, 1103, 1052 y 972 cm^{-1} .
25. Se introduce, bajo agitación vigorosa, en una suspensión de 10 g de sodio en 150 cc de tolueno anhidro hirviente, una solución de 1,1 g del cetol, obtenido tal como queda descrito anteriormente, en una mezcla de 15 cc de etanol y 15 cc de tolueno anhidro y seguidamente otros 40 cc de etanol anhidro. La mezcla enfriada, tratada según se describe en el Ejemplo 3, proporciona 0,725 g de cetol 3,20-bis-etilénico de la 19-nor-5(10)-pregnen-3,20-diona, de punto de fusión 140-141°C; $[\alpha]_D = +108^\circ$ (dioxano, 0,5%).



MAY 1963

287329

Espectro infrarrojo: 1220, 1169, 1112, 1057, y 948 cm^{-1} .

Hidrolizando el producto obtenido según se describe anteriormente, con ayuda de ácidos minerales, se puede preparar fácilmente la 19-nor-progesterona; mientras que sometiendo a hidrólisis con ayuda de ácido acético, se puede

- 5. obtener la 19-nor-5(10)-pregnen-3,20-diona, de punto de fusión, 101-102°C $[\alpha]_D^{25} = + 246$ (cloroformo, 0,5%).

EJEMPLO 6.

- 10. Se disuelven 1,25 g de 3-beta,20beta-dihidroxi-10-ciano-19-nor-5(6)-pregneno en 50 cc de alcohol isopropílico. A la mezcla hirviente se añaden 5 g de amido de sodio en pequeñas porciones. Después de calentamiento durante unos 20 minutos, se trata la mezcla en alcohol etílico al 95% y seguidamente en agua. Se extrae varias veces en
- 15. éter, se lavan con agua los extractos etéreos, se los seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. El residuo, recristalizado a partir de acetona, proporciona 0,965 g de una mezcla de 3beta,20beta-dihidroxi-19-nor-5(6)-pregneno y de 3beta,20beta-dihidroxi-19-nor-5(10)-pregneno.
- 20.

La mencionada mezcla cristaliza bien, y tiene un punto de fusión de 160-162°C; $[\alpha]_D = + 70^{\circ}$ (cloroformo, 0,5%).
 Espectro infrarrojo: 3460, 3400, 1150, 1119, 1038, 1016 y 966 cm^{-1} .

- 25. Puede obtenerse la misma mezcla tratando el 3beta,20beta-diacetoxi-10-ciano-19-nor-5(6)-pregneno conforme se ha descrito anteriormente.



287929

EJEMPLO 7.

Se hidrogena 1 g de 3beta,17beta-diacetoxi-10beta-ciano-17-alfa-metil-19-nor-5-androsteno con paladio fijado sobre carbonato sódico tal como se ha descrito en el Ejemplo 4. Se disuelve el producto obtenido después de separar el catalizador y evaporación del disolvente, en 50 cc de alcohol isopropílico anhidro y se añade a la solución, obtenida por calentamiento a ebullición, 10 g de sodio en pequeñas porciones. Seguidamente se añaden a la solución enfriada 50 cc de etanol al 95% y agua. Se extrae en éter, se lavan los extractos reunidos con agua hasta neutralidad, y se los seca sobre sulfato sódico. Se evapora el disolvente y se obtiene un residuo que, después de purificación, da el 3beta,17beta-dihidroxi-17alfa-metil-19-nor-5alfa-androstano, de punto de fusión 174-176°C; $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ (cloroformo, 5%).

Asimismo, se obtiene el 3beta,17-betaedihidroxi-17alfa-etil-19-nor-5-alfa-androstano, de punto de fusión 181-183°C; $[\alpha]_D = +2^\circ$ (cloroformo, 5%).

EJEMPLO 8.

A una solución de 17beta-hidroxi-10beta-ciano-19-nor-4-androsten-3-ona en 20 cc de benceno se adicionan 10 cc de etilenglicol que contiene 100 mg de ácido p-toluensulfónico. Se calienta la mezcla en reflujo durante una noche y se elimina el agua formada en la reacción. Seguidamente se añaden algunas gotas de piridina, se concentra la mezcla reaccional y se disuelve el residuo en 30 cc de tetrahidrofurano y 30 cc de etanol absoluto.

La solución obtenida se vierte, gota a gota, en 300 cc de amoníaco líquido y se introducen gradualmente en la



MAY. 1953

28732

mezcla 3,85 g de litio hasta coloración azul persistente. Se agita la mezcla hasta que desaparece la coloración, se añaden todavía 50 cc de etanol y se evapora el amoniaco al baño maria, reduciendo el volumen a unos 100 cc. Se añaden

5. 200 cc de éter y se calienta a reflujo hasta la eliminación completa del amoniaco. Se diluye en agua, se separa la capa orgánica, se lava en agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporación se obtienen 1,2 g de cetol 3-etilénico de la 19-nor-testosterona, de punto de fusión 133-136°C;

10. $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$ (cloroformo, 0,5%).

De manera semejante se obtiene el cetol 3-etilénico de la 17alfa,etiril-19-nortestosterona, de punto de fusión 163-165°C; $[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$ (cloroformo, 0,5%).

15. Los cetales obtenidos según se ha descrito precedentemente pueden transformarse en las Δ^4 -3-cetonas correspondientes con ayuda de hidrólisis ácida.

EJEMPLO 9.

1,2 g de cetol 3,17-bis-etilénico de la 10-ciano-19-nor-5alfa-androstano-3,17-diona se tratan con sodio y alcohol en tolueno según la forma operatoria descrita en el Ejemplo 1, y se obtiene 1 g del cetol 3,17-bis-etilénico de la 19-nor-5alfa-androstan-3,17-diona que, sometida a hidrólisis con ayuda de ácido clorhídrico en medio alcohólico, proporciona la 19-nor-5alfa-androstan-3,17-diona.

20.

25.

EJEMPLO 10.

A una suspensión de 80 g de sodio en 150 cc de tolueno anhidro se añade, bajo agitación, una solución del

287929



- cetal 3-etilénico de la 10-ciano-19-nor-5-colesten-3-ona (obtenida por oxidación del 3beta-hidroxi-10-ciano-19-nor-5-colesteno con ayuda de anhídrido crómico y sucesiva cetalización según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3) en una mezcla de 15 cc de etanol y 15 cc de dlueno anhidro. La adición puede ser regulada en forma que la mezcla reaccional se halle constantemente en ebullición. Seguidamente se añaden 40 cc de etanol anhidro, se enfría la mezcla y se la trata mediante etanol al 95%, y a continuación con agua. Se separa la capa toluénica y se extraen diversas veces las aguas madres en éter.
- 5.
- 10.

- Los extractos, se lavan con agua hasta neutralidad, se los seca y evapora y se obtiene 1 g del cetal 3-etilénico de la 19-nor-4-colesten-3-ona bruta que hidrolizada con ayuda de ácido clorhídrico en medio alcohólico, proporcionala 19-nor-colestenona, $[\alpha]_D^{26} = + 42,2^\circ$ (cloroformo, 1%).
- 15.

= . =

287929



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente italiana número 23.375, del 12 de Mayo de 1.962.

5.

1. Procedimiento para la preparación de derivados 19-nor-esteroides, caracterizado principalmente porque se trata un derivado 10-ciano-esteroide, cuyos grupos oxo eventualmente presentes están protegidos en forma de cetales, mediante un metal alcalino y un alcohol o mediante un amiduro de metal alcalino.

10.

2. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea como metal alcalino, el sodio, y como alcohol el etanol.

15.

3. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea como amiduro de metal alcalino el amiduro de litio.

20.

4. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la materia de partida es un derivado 10-ciano-esteroide de la serie del androstano, del pregnano y del colestano, saturado o insaturado.

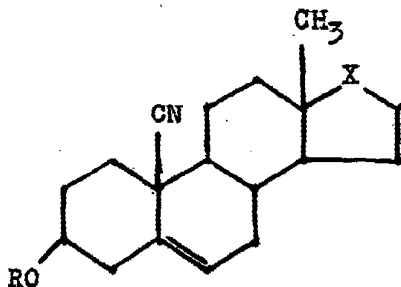
25.

287929



5. Procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se emplea como materia de partida un derivado 10-ciano-esteroide de la fórmula:

5.



10.

donde X representa uno de los grupos siguientes:

15.



20.

y R es un átomo de hidrógeno o el radical acilo de un ácido carboxílico orgánico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

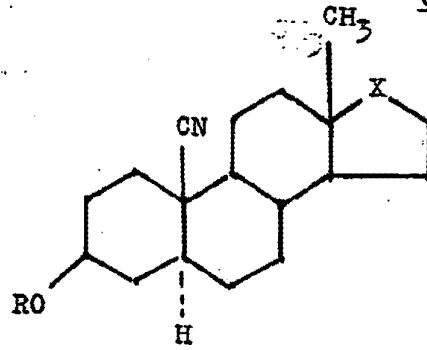
25.

6. Procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque como materia de partida se emplea un derivado 10-ciano-esteroide de la fórmula



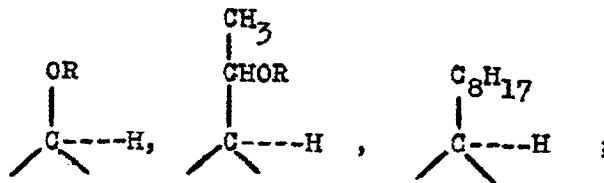
467929

5.



donde X representa uno de los grupos siguientes:

10.



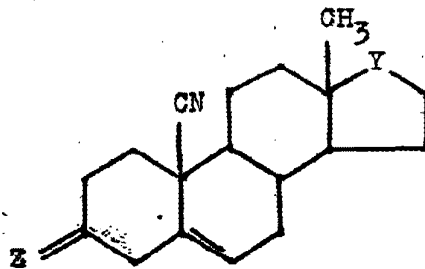
15.

R es un átomo de hidrógeno o el radical acilo de un ácido carboxílico orgánico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono pudiéndose obtener este derivado mediante hidrogenación catalítica del derivado $\Delta^{5(6)}$ correspondiente.

20.

7. Procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se emplea como materia de partida un derivado 10-ciano-esteroide de la fórmula

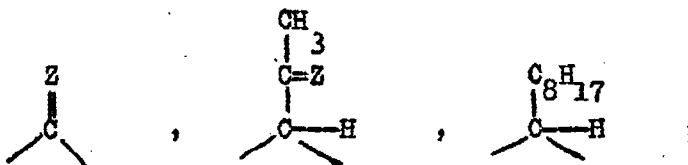
25.





297929

donde Y representa uno de los grupos siguientes:

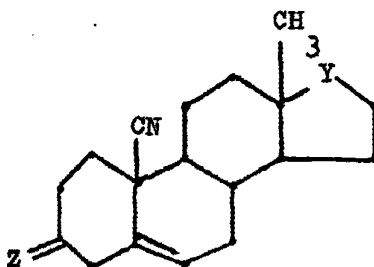


y Z representa un grupo oxo cetalizado,

y por someter el derivado 19-nor resultante, a hidrólisis en medio ácido para restablecer los grupos cetónicos y obtener el 19-nor- Δ^4 -3-ceto-esteroide correspondiente.

5.

8. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 7, caracterizado porque para la preparación del derivado 10-ciano-esteroide de la fórmula:



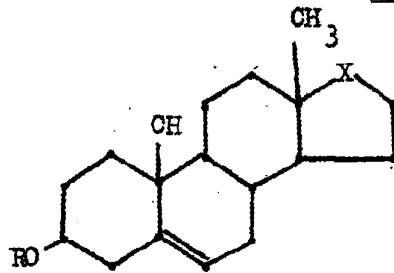
donde Y y Z tienen el significado antes expresado,

10.

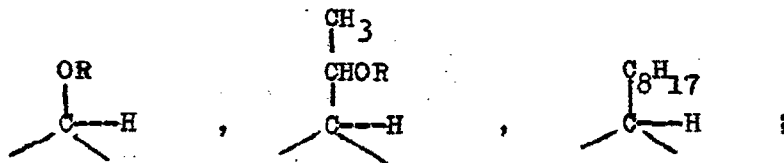
se somete a oxidación, según métodos conocidos y después de eventual hidrólisis de los grupos hidroxílicos esterificados, un compuesto de la fórmula:



287929



donde X representa uno de los grupos siguientes:



y R es un átomo de hidrógeno o el radical acilo de un ácido carboxílico orgánico, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

5. y someter después a cetalización, con ayuda de un glicol alifático inferior, el derivado cetónico resultante, según métodos conocidos.

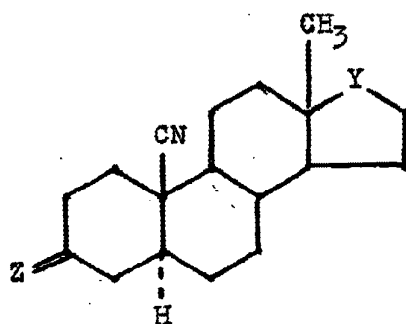
9. Procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque como materia

10. de partida se emplea un derivado α -ciano-esteroide de la fórmula:

207929

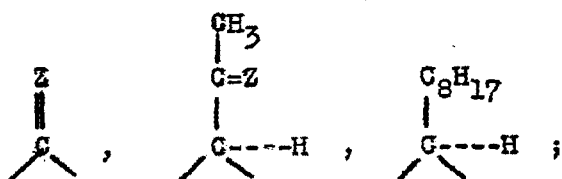


5.



donde Y representa uno de los grupos siguientes:

10.



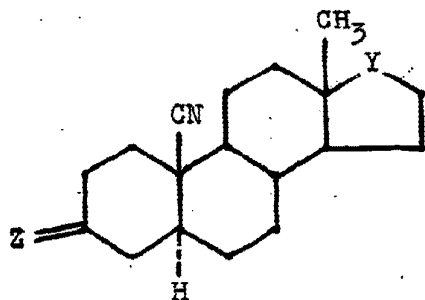
15.

y Z representa un grupo oxo cetalizado,
 y por someter el derivado 19-nor resultante a hidrólisis
 en medio ácido para restablecer los grupos cetónicos y
 obtener el 19-nor-3-ceto-esteroide correspondiente.

20.

10. Procedimiento, conforme a lo definido en la
 reivindicación 9, caracterizado porque para la preparación
 del derivado 10-ciano-esteroide de la fórmula

25.

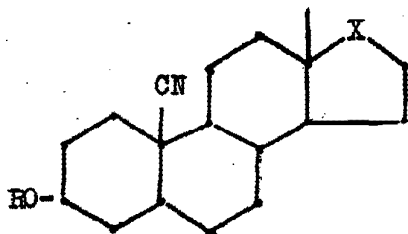


287929



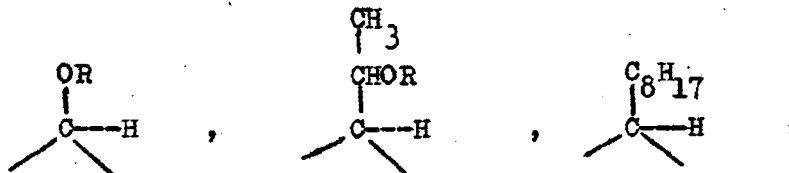
donde Y y Z tienen el significado expresado antes,

se somete a oxidación, según métodos conocidos, un compuesto de la fórmula:



en la que puede estar presente un doble enlace en posición 5(6), representando X uno de los grupos siguientes:

5.



y R es un átomo de hidrógeno o el radical acilo de un ácido carboxílico orgánico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

10.

después de hidrogenación eventual del doble enlace y después de hidrólisis eventual, de los grupos hidróxicos esterificados y luego someter a cetalización, con ayuda de un glicol alifático inferior, el derivado cetónico resultante según métodos conocidos.

287929

11



11. Procedimiento para la preparación de derivados
19-nor-esteroides.

Según se describe y reivindica en la presente memo-
ria que consta de veintiseis hojas, foliadas y escritas a
máquina por una sola de sus caras.

5.

Madrid, a 11 de Mayo de 1.963

FRANCESCO VISMARA, S.p.A.

p. a.

JANIE ISEFN MIRALLES

P.P.