

mc/

Caso: 8680

Expediente nº. 301.729



301729

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

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domi-
ciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln
Avenue,

por:

" Procedimiento para preparar compuestos esteroides ".

====:OOo:====

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere en general a la obtención
de nuevos compuestos esteroides, y más concretamente, de



301729

nuevos esteroides 2-oximino-3-ceto-17-oxigenados de la serie del androstano, mediante la reacción de los respectivos esteroides 2-hidroxi-alquiliden-3-ceto-17-oxigenados. Estos esteroides 2-oximino-3-ceto-17-oxigenados, y en particular el 2-oximino-17 β -hidroxi-androsta-3-ona y 2-oximino-17 β -hidroxi-17 α -metilandrosta-3-ona, son valioso como agentes anabólicos. Además, la relación entre las actividades anabólica y androgénica en estos compuestos esteroides 2-oximino-3-ceto-17-oxigenados es igual o mayor que en los 2-hidroximetilen-3-cetosteroides correspondientes.

Estos nuevos esteroides 2-oximino-3-ceto-17-oxigenados de la serie del androstano pueden representarse químicamente por las Fórmulas 1 de las adjuntas hojas de fórmulas, donde R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno, pero sólo hay halógeno o hidroxilo en R₁ cuando existe un doble enlace en Δ^4 ;

- R₂ es hidrógeno o metilo;
- R₃ es hidrógeno o alquilo;
- R₄ es hidrógeno, ceto o β -hidroxilo;
- R₅ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, ω -haloalquinilo o alquinilo.
- R₆ es hidrógeno, aralcanoilo o alcanoilo;
- R₇ es hidrógeno, alquilo o halógeno, pero sólo hay halógeno en R₇ cuando existe un doble enlace en Δ^6 ; y
- X es hidrógeno o halógeno.

Estos nuevos esteroides 2-oximino-3-ceto-17-oxigenados de la serie del androstano se pueden preparar haciendo reaccionar con un equivalente aproximado de ácido nitroso el correspondiente esteroide 2-hidroxi-alquiliden-



301729

3-ceto-17-oxigenado, como 2-hidroximetilen-17 β -hidroxi-
17 α -metilandrosta-3-ona (compuesto 4 siguiente), 2-hidro-
ximetilen-4-cloro-11 β ,17 β -dihidroxi-7 α ,17 α -dimetil-
19-norandrosta-4-en-3-ona (compuesto 5 siguiente) y 17 β -
5 (3-ciclopentanpropionato) de 2-hidroximetilen-6,9 α -difluo-
ro-17 β -hidroxiandrost-4,6-dien-3-ona (compuesto 6 siguien-
te), para obtener los correspondientes 2-oximino-17 β -hi-
droxi-17 α -metilandrosta-3-ona (compuesto 7 siguiente),
2-oximino-4-cloro-11 β ,17 β -dihidroxi-7 α ,17 α -dimetil-
10 androst-4-en-3-ona (compuesto 8 siguiente) y 17 β -(3-ciclo-
pentanpropionato) de 2-oximino-6,9 α -difluoro-17 β -hidro-
xiandrost-4,6-dien-3-ona (compuesto 9 siguiente).

Las reacciones precitadas se pueden representar químicamente por las Fórmulas 2.

15 Los 2-hidroxialquiliden-3-cetosteroides interme-
dios se preparan condensando un 3-cetosteroide, un 3-ceto-
 Δ^4 -esteroide o un 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -esteroide con alcanoilan-
te, por ejemplo, un levialcanoato de levialquilo, como
formiato de etilo o formiato de metilo, en condiciones an-
hidras, y en presencia de una base enérgica, por ejemplo,
20 un levialcóxido de metal alcalino, como etóxido sódico;
una amida de metal alcalino, como amida potásica; un hi-
druro de metal alcalino, como el de sodio, y similares.

En una modificación preferida del invento, el es-
25 teroide se disuelve en un disolvente como benceno, y la
solución resultante se enfría a temperatura ordinaria y
se trata con formiato de etilo. El aire del sistema se
reemplaza con nitrógeno, se añade hidruro sódico, y la mez-
cla se agita a temperatura ambiente por espacio de varias
30 horas.



En la anterior reacción, comenzando con un esteroide que tenga un grupo 11β -hidroxi o 17β -hidroxi, o ambos, se puede obtener un 11β -formiato, un 17β -formiato, o un $11\beta,17\beta$ -formiato.

5 Los esteroides 2-hidroximetilen-3-ceto-17-oxigenados de la serie del androstano utilizados como materiales de partida en el procedimiento de este invento comprenden: 2-hidroximetilen- 17β -hidroxiandrosta-3-ona, 17β -acetato de 2-hidroximetilen- 17β -hidroxiandrosta-3-ona, (3-ciclo-

10 pentanilpropionato) de 2-hidroximetilen- 17β -hidroxiandrosta-3-ona, 17β -(4-clorofenoxiacetato) de 2-hidroximetilen- 17β -hidroxiandrosta-3-ona, 2-hidroximetilen- 17β -hidroxi- 17α -metilandrosta-3-ona y 2-hidroximetil- 17α -etinil- 17β -hidroxiandrosta-3-ona, 2-hidroximetil-6 α , 17α -dimetil- 17β -hidroxiandrosta-3-ona, 2-hidroximetil- 17β -hidroxi- 17α -vinilandrosta-3-ona, 2-hidroximetil- 17β -hidroxilandrosta-4-en-3-ona, 17β -propionato de 2-hidroximetil- 17β -hidroxilandrosta-4-en-3-ona, 17β -(3-ciclohexilpropionato) de 2-hidroximetil- 17β -hidroxilandrosta-

20 4-en-3-ona, 2-hidroximetil- 17β -hidroxil- 17α -metilandrosta-4-en-3-ona, 2-hidroximetil- 17β -hidroxil- 17α -vinilandrosta-4-en-3-ona, 2-hidroximetil- 17α -etinil- 17β -hidroxilandrosta-4-en-3-ona, 2-hidroximetil- 17β -hidroxil-6 α -metil- 17α -propinilandrosta-4-en-3-ona, 2-

25 hidroximetil- $11\beta,17\beta$ -dihidroxi-9 α -fluoro- 17α -metilandrosta-4-en-3-ona, 2-hidroximetil-9 α -fluoro- 17β -hidroxil- 17α -metilandrosta-4-en-3-ona, 2-hidroximetil- 17β -hidroxil- 17α -metil-19-norandrosta-4-en-3-ona.

30 Otros esteroides 3-ceto-17-oxigenados de la serie del androstano que pueden utilizarse como materiales de



301729

de partida en el procedimiento del presente invento son:

7 α , 17 α -dimetil-17 β -hidroxi-androst-4-en-3-ona, 11 β ,
17 β -dihidroxi-7 α , 17 α -dimetil-androst-4-en-3-ona, 17 β -
acetato de 17 β -hidroxi-7 α -metil-19-nor-androst-4-en-3-
5 ona, 17 β -hidroxi-7 α -metil-19-nor-androst-4-en-3-ona, 7 α ,
17 α -dimetil-17 β -hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-ona, 17 α -
etinil-17 β -hidroxi-7 α -metil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
4-cloro-17 β -hidroxi-6 α -metil-androst-4-en-3-ona, 11 β ,
17 β -dihidroxi-17 α -metil-androst-4,6-dieno, 7 α -metil-
10 17 β -hidroxi-androst-4,6-dieno, 6-cloro-17 β -hidroxi-
androst-4,6-dieno, 11 β , 17 β -dihidroxi-9 α -fluoro-17 α -
metil-androst-4-en-3-ona, 17 β -hidroxi-androst-4-en-3-
ona, 17 β -hidroxi-androst-4,9(11)-dieno.

La reacción entre los esteroides 2-hidroximetilen-
15 3-ceto-17-oxygenados de la serie del androstano y el áci-
do nitroso se efectúa poniendo en contacto cantidades apro-
ximadamente equimoleculares de los cuerpos reaccionantes
en solución acuosa y atmósfera inerte, como nitrógeno, he-
lio o argón. El esteroide 2-hidroximetilen-3-ceto-17-oxi-
20 genado se disuelve en una mezcla de disolvente orgánico,
por ejemplo, un hidrocarburo halogenado ligero, como cloru-
ro de metileno, cloroformo, dicloroetano o tricloroetano,
y un ácido orgánico, por ejemplo, levialcanoico, como el
fórmico, el acético o el propiónico, con una pequeña can-
25 tidad de agua. La solución del esteroide se enfría en un
baño de hielo, y se le añade una solución en agua de ni-
trito de un metal, por ejemplo, alcalino, como el de sodio
o potasio. La mezcla del esteroide 2-hidroximetilen-3-
ceto-17-oxygenado y nitrito de metal alcalino se agita a



301729

temperatura de baño de hielo durante media a seis horas,
y se forma el correspondiente esteroide 2-oximino-3-ceto-
17-oxigenado. Este se recupera convenientemente diluyen-
do la mezcla reaccionante con agua de hielo y extractando
5 la mezcla acuosa resultante con un hidrocarburo halogenado,
como cloruro de metileno. El extracto resultante se lava
para eliminar impurezas ácidas, y se evapora hasta sequedad.
El residuo obtenido se recristaliza en un disolvente
orgánico, como acetato de etilo o su éter o similares, pa-
10 ra obtener esencialmente puro el correspondiente esteroi-
de 2-oximino-3-ceto-17-oxigenado de la serie androgénica,
por ejemplo: 2-oximino-17 β -hidroxi-androsta-3-ona; 17 β -
acetato de 2-oximino-17 β -hidroxi-androsta-3-ona, 17 β -
(3-ciclopentanil-propionato) de 2-oximino-17 β -hidroxian-
15 drosta-3-ona, 17 β -(4-clorofenoxiacetato) de 2-oximino-
17 α -hidroxi-androsta-3-ona, 2-oximino-17 β -hidroxi-17 α -
metil-androsta-3-ona y 2-oximino-17 α -etinil-17 β -hidroxi-
androsta-3-ona, 2-oximino-3 α ,17 α -dimetil-17 β -hidroxi-
androsta-3-ona, 2-oximino-17 β -hidroxi-17 α -vinil-andros-
20 ta-3-ona, 2-oximino-17 β -hidroxil-androst-4-en-ona, 17 β -
propionato de 2-oximino-17 β -hidroxil-androst-4-en-3-ona,
17 β -(3-ciclohexilpropionato) de 2-oximino-17 β -hidroxil-
androst-4-en-3-ona, 2-oximino-17 β -hidroxil-17 α -metil-
androst-4-en-3-ona, 2-oximino-17 α -etinil-17 β -hidroxil-
25 androst-4-en-3-ona, 2-oximino-17 β -hidroxil-6 α -metil-
17 α -propinil-androst-4-en-3-ona, 2-oximino-11 β ,17 β -
dihidroxil-9 α -fluoro-17 α -metil-androst-4-en-3-ona, 2-
oximino-9 α -fluoro-17 β -hidroxil-17 α -metil-androst-4-
30 en-diona, 2-oximino-17 β -hidroxil-17 α -metil-19-nor-



301729

androst-4-en-3-ona, 2-oximino-7 α ,17 α -dimetil-17 β -
 hidroxi-androst-4-en-3-ona, 2-oximino-11 β ,17 β -dihidro-
 xi-7 α ,17 α -dimetil-androst-4-en-3-ona, 17 β -acetato de
 2-oximino-17 β -hidroxi-7 α -metil-19-nor-androst-4-en-3-
 5 onas, 2-oximino-17 β -hidroxi-7 α -metil-19-nor-androst-4-
 en-3-ona, 2-oximino-7 α ,17 α -dimetil-17 β -hidroxi-19-nor-
 androst-4-en-3-ona, 2-oximino-17 α -etinil-17 β -hidroxi-
 7 α -metil-19-nor-androst-4-en-3-ona, 2-oximino-4-cloro-
 6 α -metil-17 β -hidroxi-androst-4-en-3-ona, 2-oximino-11 β ,
 10 17 β -dihidroxi-17 α -metil-androst-4,6-dieno, 2-oximino-
 17 β -hidroxi-7 α -metil-androst-4,6-dieno, 2-oximino-6-
 cloro-17 β -hidroxi-androst-4,6-dieno, 2-oximino-11 β ,17 β -
 dihidroxi-9 α -fluoro-17 α -metil-androsta-3-ona, 2-oximino-
 7 α ,17-dimetil-17 β -hidroxi-androsta-3-ona, 11 β ,17 β -
 15 dihidroxi-7 α ,17 α -dimetil-androsta-3-ona, 2-oximino-6-
 bromo-17 β -hidroxi-androst-4-en-3-ona, 2-oximino-6-cloro-
 11 β ,17 β -dihidroxi-9 α -fluoro-androst-4-en-3-ona, 2-oxi-
 mino-6-cloro-9 α -fluoro-17 β -hidroxi-androst-4-en-3,11-
 diona, 2-oximino-11 β ,17 β -dihidroxi-7 α ,17 α -dimetil-
 20 androst-4-en-3-ona, 2-oximino-7 α ,17 α -dimetil-17 β -hidro-
 xi-androst-4-en-3,11-diona, y similares.

Los siguientes ejemplos ilustran varios métodos
 de llevar a cabo el presente invento, pero debe entenderse
 que son meramente informativos, sin carácter de limita-
 25 ción.

EJEMPLO 1º.

Se enfrían a 2°C., en atmósfera de nitrógeno, 250
 mg. de 2-hidroximetilen-17 β -hidroxi-17 β -metil-19-noran-
 drostan (alodihidrotosterona)-3-ona en 3 ml. de cloruro



1729

de metileno y 15 ml. de ácido acético glacial y 1 ml. de agua. Se agita la mezcla, y se le añaden a gotas 60 mg. de nitrito sódico disueltos en 3 ml. de agua, manteniendo la temperatura a 2°C. La mezcla resultante se deja reposar veinte minutos a 0°C. La solución reaccionante se diluye luego con 30 ml. de agua fría como hielo, y la mezcla acuosa así obtenida se extrae tres veces con cloruro de metileno. El extracto clorometilénico se lava con agua y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deseca, y se evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza en acetato de etilo, y da 2-oximino-17 β -hidroxi-17 α -metil-19-nor-androsta-3-ona sustancialmente pura.

De acuerdo con este procedimiento, pero comenzando con 2-hidroxi-17 β -hidroxi-17 α -metil-androst-4-en-3-ona, 2-hidroxi-17 β -hidroxi-17 α -metil-androsta-3-ona, 2-hidroxi-11 β ,17 β -dihidroxi-9 α -fluoro-17 α -hidroxi-androst-4-en-3-ona, 2-hidroxi-17 α -etil-17 β -hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-ona, 2-hidroxi-17 α -etil-17 β -hidroxi-androsta-3-ona, 17 β -acetato de 2-hidroxi-17 β -hidroxi-androsta-3-ona, y 2-hidroxi-17 α -etil-17 β -hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-ona, se obtienen respectivamente 2-oximino-17 β -hidroxi-17 α -metil-androst-4-en-3-ona, 2-oximino-17 β -hidroxi-17 α -metil-androsta-3-ona, 2-oximino-11 β ,17 β -dihidroxi-9 α -fluoro-17 α -hidroxi-androsta-4-en-3-ona, 2-oximino-17 α -etil-17 β -hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-ona, 2-oximino-17 α -etil-17 β -hidroxi-androsta-3-ona, 17 β -acetato de 2-oximino-17 β -hidroxi-androsta-3-ona, y 2-oximino-17 α -etil-17 β -



301729

hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-ona.

EJEMPLO 2º.

Se añaden 1,6 g. de cloruro cuproso, y luego 9,3 g. de 17 β -hidroxi-17 α -metil-19-nor-androst-4,6-dien-3-ona, a una solución de 100 ml. de bromuro de metilmagnesio etéreo 3m en 200 ml. de tetrahidrofurano, a temperatura de baño de hielo y en atmósfera de nitrógeno. Se agrega seguidamente una pequeña cantidad de cloruro cuproso en 130 ml. de tetrahidrofurano. Se retira el baño refrigerante, se agita la mezcla 25 minutos, y se vierte en otra de éter, hielo y ácido clorhídrico acuoso diluido, que se satura con cloruro sódico. El extracto etéreo se lava con ácido clorhídrico acuoso diluido saturado con cloruro sódico, solución acuosa saturada de cloruro sódico, hidróxido sódico diluido saturado con cloruro sódico, y nuevamente con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Cada fase acuosa se reextracta con éter. Los extractos etéreos reunidos se desecan y se evaporan hasta sequedad. El residuo se cromatografía a través de una columna de magnesio y sílice gelatinosa (por ejemplo, el producto expandido por The Floridin Company, Tallahassee, Florida, con el nombre comercial de Florisil). Las 7 α ,17 α -dimetil- y 7 β ,17 α -dimetil-17 β -hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-onas se eluyen juntas con una mezcla de 7 partes de acetona y 93 partes de éter de petróleo. El eluato se evapora, se trata con 2,8 g. de cloranilo en alcohol t-butílico, y se calienta dos horas a reflujo. La solución se evapora a presión reducida, y se extracta con cloruro de metileno.

La solución, filtrada a través de 500 g. de mag-



301729

nesio y sílice gelatinosa (por ejemplo, el producto expen-
dido por The Floridin Company, Tallahassee, Florida,
con el nombre comercial de Florisil), se lava dos veces
con solución acuosa diluida de hidróxido sódico, y dos
5 veces con agua. La solución de cloruro de metilino se
evapora y se cromatografía sobre magnesio y sílice gela-
tinosa (por ejemplo, el producto expendido por The Flo-
ridin Company, Tallahassee, Florida, con el nombre comer-
cial de Florisil). La elución con una mezcla de 1 parte
10 de acetona y 19 partes de éter de petróleo da 7 α ,17 α -
dimetil-17 β -hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-ona, que se
purifica por recristalización en acetona.

Se disuelven 3,1 g. de 7 α ,17 α -dimetil-17 β -
15 hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-ona en 35 ml. de metanol
y 200-500 ml. de benceno en un baño de vapor. Se hidro-
gena el esteroide a temperatura ambiente, empleando como
catalizador 4,5 g. de Pd al 5% en sulfato de bario, a
30 lb de presión, durante unas dos horas. Se filtra el
producto, y se lava tres veces con una mezcla caliente
20 de benceno y metanol. Los filtrados y las lavaduras se
concentran en vacío sobre un baño de vapor. El residuo se
baña dos veces con acetona, se disuelve en 200 ml. de
acetona, y se concentra hasta 25 ml. Después de dejarlo
en reposo a 5°C. durante la noche, se obtiene 7 α ,17 α -
25 dimetil-17 β -hidroxi-19-nor-androst-3-ona.

Una suspensión de 1,4 g. de 7 α ,17 α -dimetil-
17 β -hidroxi-19-nor-androst-3-ona en 250 ml. de benceno
seco se agita en atmósfera de nitrógeno con 5 ml. de for-
miato de etilo y 2,3 g. de una suspensión de hidruro só-
30 dico a un 54% en aceite mineral, durante cien horas, a



301729

temperatura ambiente; luego se añaden 5 ml. más de formiato de etilo y 1,75 g. de hidruro sódico. Al cabo de 10 horas, se enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo, y se acidifica con un exceso de solución acuosa de fosfato monosódico. Se separan las capas, y la acuosa se extracta con éter, con acetato de etilo y con cloruro de metileno. Las capas orgánicas reunidas se extraen con bicarbonato sódico, para eliminar impurezas. El producto se extrae luego en una solución acuosa de hidróxido sódico al 2%. Acidificando los extractos alcalinos con ácido clorhídrico diluido, se obtiene un producto que se recoge en cloruro de metileno. La solución se filtra, se evapora hasta sequedad, y da 2-hidroximetilen-7 α ,17 α -dimetil-17 β -hidroxi-19-nor-androst-3-ona, y/o formiatos de la misma.

Se enfrían a 2°C., en atmósfera de nitrógeno, 238 mg. de 2-hidroximetilen-7 α ,17 α -dimetil-17 β -hidroxi-19-nor-androst-3-ona en 3 ml. de cloruro de metileno, 15 ml. de ácido acético glacial y 1 ml. de agua. Se agita la mezcla, y se le añaden a gotas 60 mg. de nitrito sódico disueltos en 3 ml. de agua, manteniendo la temperatura a 2°C. La mezcla resultante se deja reposar veinte minutos a 0°C. La solución reaccionante se diluye con 30 ml. de agua fría como hielo, y la mezcla acuosa así obtenida se extracta tres veces con cloruro de metileno. El extracto clorometilénico se lava con agua y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deseca, y se evapora hasta sequedad. El residuo, cristalizado en acetato de etilo, da 2-oximino-7 α ,17 α -dimetil-17 β -hidroxi-19-nor-androst-3-ona sustancialmente pura.



301729

De acuerdo con este procedimiento, pero empezando con 17 α -metil-17 β -hidroxi-androst-4,6-dien-3-ona, se obtiene 2-oximino-7 α ,17 α -dimetil-17 β -hidroxi-androst-3-ona.

5

EJEMPLO 3^o.

Se añaden 1,6 g. de cloruro cuproso, y luego, 9,8 g. de 17 β -hidroxi-17 α -etil-19-nor-androst-4,6-dien-3-ona a una solución de 100 ml. de bromuro de metilmagnesio en éter 3m en 200 ml. de tetrahidrofurano, a temperatura de baño de hielo y en atmósfera de nitrógeno. Después se añade una pequeña cantidad de cloruro cuproso en 130 ml. de tetrahidrofurano. Se retira el baño refrigerante, se agita la mezcla 25 minutos, y se vierte en una mezcla de éter, hielo y ácido clorhídrico acuoso diluido saturado con cloruro sódico. El extracto etéreo se lava con ácido clorhídrico acuoso diluido saturado con cloruro sódico, solución acuosa saturada de cloruro sódico, hidróxido sódico diluido saturado con cloruro sódico, y nuevamente con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Cada fase acuosa se reextracta con éter. Los extractos etéreos reunidos se desecan y se evaporan hasta sequedad. El residuo se cromatografía a través de una columna de magnesio y sílice gelatinosa (por ejemplo, el producto expandido por The Floridin Company, Tallahassee, Florida, con el nombre comercial de Florisil). Las 17 α -metil-7 α -metil- y 17 α -etil-7 β -metil-17 β -hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-onas se eluyen juntas con una mezcla de 7 partes de acetona y 93 partes de éter de petróleo. El eluato se evapora y se trata con 2,8 g. de cloranilo en

301729



alcohol t-butílico, y se calienta dos horas a reflujo. La solución se evapora a presión reducida, y se extrae con cloruro de metileno.

Una suspensión de 1,93 g. de 17 α -etil-7 α -metil-
5 19-nor-androst-4-en-3-ona en 250 ml. de benceno seco se agita en atmósfera de nitrógeno con 5 ml. de formiato de etilo y 2,3 mg. de una suspensión de hidruro sódico a un 54% en aceite mineral, durante cien horas, a temperatura ambiente. Luego se añaden otros 5 ml. de formiato
10 to de etilo y 1,17 g. de hidruro sódico. Al cabo de diez horas, la mezcla reaccionante se enfría en un baño de hielo y se acidifica con un exceso de solución acuosa de sulfato monosódico. Se separan las capas, y la acuosa se extrae con éter, con acetato de etilo y con cloruro
15 de metileno. Las capas orgánicas reunidas se extractan con bicarbonato sódico, para eliminar impurezas. El producto se extrae luego en una solución acuosa al 2% de hidróxido sódico. Acidificando los extractos alcalinos con ácido clorhídrico diluido, se obtiene un producto que se
20 recoge en cloruro de metileno. La solución se filtra, se evapora hasta sequedad, y da 2-hidroximetilen-17 α -etil-7 α -metil-19-nor-androst-4-en-3-ona y/o sus formiatos.

Se enfrían a 2°C., en atmósfera de nitrógeno,
25 2,48 mg. de 2-hidroximetilen-17 α -etil-7 α -metil-19-nor-androst-4-en-3-ona en 3 ml. de cloruro de metileno y 15 ml. de ácido acético glacial. Se agita la mezcla, y se le añaden a gotas 60 mg. de nitrito sódico disueltos en 3 ml. de agua, manteniendo la temperatura a 2°C. La mezcla
30 resultante se deja reposar veinte minutos a 0°C. La



1729
solución reaccionante se diluye luego con 30 ml. de
agua fría como hielo, y la mezcla acuosa así obtenida
se extrae tres veces con cloruro de metileno. El ex-
tracto clorometilénico se lava con agua y con solución
5 acuosa saturada de cloruro sódico, se deseca, y se eva-
pora hasta sequedad. El residuo, cristalizado en acetato
de etilo, da 2-oximino-2-hidroximetilen-17 α -metil-19-
nor-androst-4-en-3-ona sustancialmente pura.

De acuerdo con este procedimiento, pero comenzan-
do con 17 β -hidroxi-androst-4,6-dien-3-ona, se obtiene
10 2-oximino-17 β -hidroxi-7 α -metil-androst-4-en-3-ona.

Una suspensión de 2,54 g. de 17 β -fenilpropionato
de 17 β -hidroxi-androst-4-en-3-ona en 250 ml. de benceno
seco, se agita, en atmósfera de nitrógeno, con 5 ml. de
15 formiato de etilo y 2,3 g. de una suspensión de hidruro
sódico a un 54% en aceite mineral, durante cien horas,
a temperatura ambiente. Después se añaden otros 5 ml.
de formiato de etilo y 1,75 g. de hidruro sódico. Al
cabo de diez horas, la mezcla reaccionante se enfría en
20 un baño de hielo, y se acidifica con un exceso de solu-
ción acuosa de fosfato monosódico. Se separan las capas,
y la acuosa se extrae con éter, con acetato de etilo
y con cloruro de metileno. Las capas orgánicas reunidas
se extractan con bicarbonato sódico, para eliminar impu-
25 rezas. El producto se extrae luego en una solución acuo-
sa de hidróxido sódico al 2%. Acidificando los extractos
alcalinos con ácido clorhídrico diluido, se obtiene un
producto que se recoge en cloruro de metileno. La solu-
ción se filtra, se evapora hasta sequedad, y da 17 β -
30 fenilpropionato de 2-hidroximetilen-17 β -hidroxi-androst-



1504

4-en-3-ona y/o sus formiatos. 301729

5 Se enfrían a 2°C., en atmósfera de nitrógeno, 334 mg. de 17β-fenilpropionato de 17β-hidroxi-androst-4-en-3-ona en 3 ml. de cloruro de metileno, 15 ml. de ácido acético glacial y 1 ml. de agua. Se agita la mezcla, y se le añaden a gotas 60 mg. de nitrito sódico disueltos en 3 ml. de agua, manteniendo la temperatura a 2°C. La mezcla resultante se deja reposar veinte minutos a 0°C. La solución reaccionante se diluye luego con 10 30 ml. de agua fría como hielo, y la mezcla acuosa así obtenida se extracta tres veces con cloruro de metileno. El extracto clorometilénico se lava con agua y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deseca, y se 15 evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza en acetato de etilo, y da 17-fenilpropionato de 2-oximino-2-hidroximetilen-17β-hidroxi-androst-4-en-3-ona sustancialmente puro.

20 De acuerdo con este procedimiento, pero comenzando con 17β-acetato de 17β-hidroxi-androsta-3-ona, se obtiene 17β-acetato de 2-oximino-17β-hidroxi-androsta-3-ona.

EJEMPLO 4º.

25 Se disuelven 4,3 g. de 17β-fenilpropionato de 17β-hidroxi-androst-4-en-3-ona en 25 ml. de metanol y 200-500 ml. de benceno en un baño de vapor. El esteroide se hidrogena a temperatura ambiente, empleando como catalizador 4,5 g. de Pd al 5% en BaSO₄, y 30 lb de presión, durante unas dos horas. El producto se filtra, y se lava tres veces con una mezcla caliente de benceno y metanol.



301729

Los filtrados y las lavaduras se concentran en vacío sobre un baño de vapor. El residuo se baña dos veces con acetona; luego se disuelve en 2,1 litros de acetona, y se concentra hasta 250 ml. Después de reposar durante la noche a 5°C., se obtiene 17 β-fenilpropionato de 17 β-hidroxi-androst-3-ona.

Una suspensión de 2,54 g. de 17 α-fenilpropionato de 17 β-hidroxi-androst-3-ona en 250 ml. de benceno seco se agita en atmósfera de nitrógeno con 5 ml. de formiato de etilo y 2,3 g. de una suspensión de hidruro sódico a un 54% en aceite mineral, durante cien horas, a temperatura ambiente. Se agregan luego otros 5 ml. de formiato de etilo y 1,75 g. de hidruro sódico. Al cabo de diez horas, la mezcla reaccionante se enfría en un baño de hielo, y se acidifica con un exceso de solución acuosa de fosfato monosódico. Se separan las capas, y la acuosa se extrae con éter, con acetato de etilo y con cloruro de metileno. Las capas orgánicas reunidas se extraen con bicarbonato sódico, para eliminar impurezas. El producto se extrae luego en una solución acuosa de hidróxido sódico al 2%. Acidificando los extractos alcalinos con ácido clorhídrico diluido, se obtiene un producto que se recoge en cloruro de metileno. La solución se filtra, se evapora hasta sequedad, y da 17 β-fenilpropionato de 2-hidroximetilen-17 β-hidroxi-androst-3-ona y/o sus formiatos.

Se enfría a 2°C. en atmósfera de nitrógeno 334 mg. de 17 β-fenilpropionato de 2-hidroximetilen-17 β-hidroxi-androst-3-ona en 3 ml. de cloruro de metileno, 15 ml. de ácido acético glacial y 1 ml. de agua. Se agita la mezcla,



301729

y se le añaden a gotas 60 mg. de nitrito sódico disueltos en 3 ml. de agua, manteniendo la temperatura a 2°C. La mezcla resultante se deja reposar veinte minutos a 0°C. La solución reaccionante se diluye luego con 30 ml. de agua fría como hielo, y la mezcla acuosa resultante se extracta tres veces con cloruro de metileno. El extracto clorometilénico se lava con agua y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deseca, y se evapora hasta sequedad. El residuo, cristalizado en acetato de etilo, da 17 β-fenilpropionato de 2-oximino-17 β-hidroxi-androst-3-ona sustancialmente puro.

Se disuelve 960 mg. de 17 α-metil-17 β-hidroxi-androst-4-en-3-ona en 66 ml. de metanol y 2 ml. de solución acuosa 4n de hidróxido sódico, se añaden 3,4 ml. de solución acuosa de peróxido al 34%, agitando, y se tiene la mezcla dos horas a temperatura de baño de hielo. La solución se acidifica seguidamente con 2,2 ml. de ácido acético glacial, se vierte en 300 ml. de agua, se calienta 15 minutos a 90°C., y se deja durante la noche en una nevera. El precipitado se filtra, se lava con agua, se cristaliza en metanol, y da 4 β,5-epoxi-17 β-hidroxi-17 α-metil-androst-4-en-3-ona.

Se disuelven 475 mg. de 4 β,5-epoxi-17 β-hidroxi-17 α-metil-androst-4-en-3-ona en 3 ml. de ácido acético glacial, y se agitan con 0,3 ml. de ácido sulfúrico concentrado, durante 16 horas, a temperatura ambiente. La solución se vierte luego en agua de hielo, se extracta con benceno, y el extracto se lava con agua y se evapora. El residuo, cristalizado en metanol, da 4,17-dihidroxi-17 α-metil-androst-4-en-3-ona.

301729



Una suspensión de 388 mg. de 17α -metil-4,17 β -
dihidroxi-androst-4-en-3-ona en 50 ml. de benceno seco
se agita en atmósfera de nitrógeno con 1 ml. de formiato
de etilo y 450 mg. de una suspensión de hidruro sódico
5 a un 54% en aceite mineral, durante 19 horas, a tempera-
tura ordinaria. Después se añaden 1 ml. más de formiato
de etilo y 350 mg. de hidruro sódico. Al cabo de dos ho-
ras, la mezcla reaccionante se enfría en un baño de hie-
lo, y se acidifica con un exceso de solución acuosa de
10 fosfato monosódico. Se separan las capas, y la acuosa
se extracta con éter, con acetato de etilo y con cloruro
de metileno. Las capas orgánicas reunidas se extractan
con bicarbonato sódico, para eliminar impurezas. El pro-
ducto se extrae luego en una solución acuosa de hidró-
15 xido sódico al 2%. Acidificando los extractos alcalinos
con ácido clorhídrico diluido, se obtiene un producto que
se recoge en cloruro de metileno. La solución se filtra,
se evapora hasta sequedad, y da 4-formiato de 2-hidroxi-
metilen- 17α -metil-4,17 β -dihidroxi-androst-4-en-3-ona
20 y/o sus formiatos.

Se enfrían a 2°C., en atmósfera de nitrógeno,
297 mg. de 4-formiato de 2-hidroximetilen- 17α -metil-4,17 β -
dihidroxi-androst-4-en-3-ona en 3 ml. de cloruro de me-
tileno y 15 ml. de ácido acético glacial y 1 ml. de agua.
25 Se agita la mezcla, y se le añaden a gotas 60 mg. de ni-
trito sódico disueltos en 3 ml. de agua, manteniendo la
temperatura a 2°C. La mezcla resultante se deja reposar
veinte minutos a 0°C. La solución reaccionante se diluye
luego con 30 ml. de agua fría como hielo, y la mezcla
30 acuosa así obtenida se extracta tres veces con cloruro



301729

de metileno. El extracto clorometilénico se lava con agua y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deseca, y se evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza en acetato de etilo, y da 4-formiato de 2-oximino-17 α -metil-4,17 β -dihidroxi-androst-4-en-3-ona. El 4-formiato se puede convertir en el correspondiente dihidroxiesteroide por métodos conocidos de hidrólisis en un medio alcalino.

De acuerdo con este procedimiento, pero comenzando con 17 α -metil-17 β -hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-ona, se obtiene 2-oximino-17 α -metil-4,17 β -dihidroxi-19-nor-androst-4-en-3-ona.

Se disuelven 960 mg. de 17 β -hidroxi-17 α -metil-androst-4-en-3-ona en 66 ml. de metanol y 2 ml. de solución acuosa 4n de hidróxido sódico, y se añaden 3,4 ml. de solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 34%, agitando. La mezcla se mantiene dos horas a temperatura de baño de hielo. Después se acidifica la solución con 2,2 ml. de ácido acético glacial, se vierte en 300 ml. de agua, se calienta quince minutos a 90°C., y se deja por la noche en una nevera. El precipitado se filtra, se lava con agua, se cristaliza en metanol, y da 4 β ,5-epoxi-17 β -hidroxi-17 α -metil-androst-4-en-3-ona.

Se disuelven 4,75 mg. de 4 β ,5-epoxi-17 β -hidroxi-17 α -metil-androst-4-en-3-ona en 2,5 ml. de ácido acético glacial, y se agitan con 0,5 ml. de ácido acético glacial saturado con gas clorhídrico anhidro, durante treinta minutos, a temperatura ambiente. El precipitado se filtra, se lava con éter, se deseca, se recrystaliza en metanol, y da 4-cloro-17 β -hidroxi-17 α -metil-androst-4-en-3-ona.



301729

Una suspensión de 426 mg. de 4-cloro-17 α -metil-17 β -hidroxi-androst-4-en-3-ona en 50 ml. de benceno seco se agita en atmósfera de nitrógeno con 1 ml. de formiato de etilo y 450 mg. de una suspensión de hidruro sódico a un 54% en aceite mineral, durante 19 horas, a temperatura ordinaria. Después se añaden 1 ml. más de formiato de etilo y 350 mg. de hidruro sódico. Al cabo de dos horas, la mezcla reaccionante se enfría en un baño de hielo, y se acidifica con un exceso de solución acuosa de fosfato monosódico. Se separan las capas, y la acuosa se extracta con éter, con acetato de etilo y con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se extractan con bicarbonato sódico para eliminar impurezas. El producto se extrae luego en una solución acuosa de hidróxido sódico al 2%. Acidificando los extractos alcalinos con ácido clorhídrico diluido, se obtiene un producto que se recoge en cloruro de metileno. La solución se filtra, se evapora hasta sequedad, y da 2-hidroxi-metilen-4-cloro-17 α -metil-17 β -hidroxi-androst-4-en-3-ona y/o sus formiatos.

Se enfrían a 2°C., en atmósfera de nitrógeno, 301 mg. de 2-hidroximetilen-4-cloro-17 α -metil-17 β -hidroxi-androst-4-en-3-ona en 3 ml. de cloruro de metileno, 15 ml. de ácido acético glacial y 1 ml. de agua. Se agita la mezcla, y se le añaden a gotas 60 mg. de nitrito sódico en 3 ml. de agua, manteniendo la temperatura a 2°C. La mezcla resultante se deja reposar veinte minutos a 0°C. La solución reaccionante se diluye luego con 30 ml. de agua fría como hielo, y la mezcla acuosa así obtenida se extracta tres veces con cloruro de metileno. El ex-



351729

tracto clorometilénico se lava con agua y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deseca, y se evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza en acetato de etilo, y da 2-oximino-4-cloro-17 α -metil-17 β -hidroxi-androst-4-en-3-ona.

5

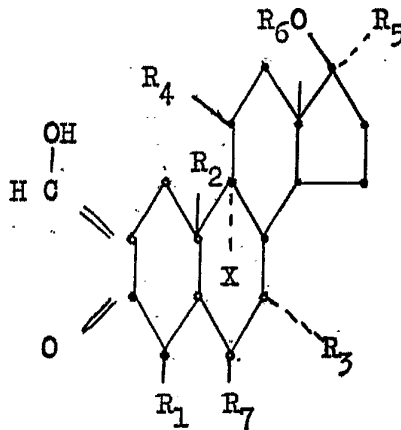
De acuerdo con el procedimiento anterior, pero comenzando con 17 α -metil-17 β -hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-ona, se obtiene 2-oximino-4-cloro-17 α -metil-17 β -hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-ona.

10

====: N O T A :====

Se reivindica como objeto de esta patente:

1^a.- Procedimiento para preparar compuestos esteroides, que comprende hacer reaccionar un compuesto elegido entre los de la fórmula de estructura



15

y sus Δ^4 y $\Delta^{4,6}$ -análogos, donde R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno, pero sólo hay halógeno o hidroxilo en R₁ cuando existe un doble enlace en Δ^4 ; R₂ es hidrógeno o metilo; R₃ es hidrógeno o alquilo; R₄ es hidrógeno, ceto o hidroxilo; R₅ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, ω -haloalcanoilo o alquinilo; R₆ es hidrógeno, aralcanoilo o al-

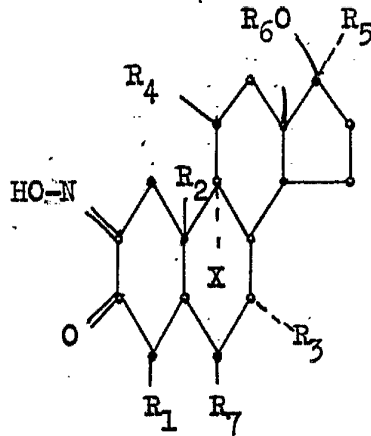
20



341729

canoilo; R_7 es hidrógeno, alquilo o halógeno, pero sólo hay halógeno en R_7 cuando existe un doble enlace en Δ^6 ; y X es hidrógeno o halógeno, con ácido nitroso, en atmósfera inerte, para obtener compuestos de la siguiente fórmula de estructura:

5



y sus Δ^4 y $\Delta^{4,6}$ -análogos.

2ª.- Procedimiento para preparar compuestos esteroides.

Esta memoria consta de veintidós páginas escritas por una sola cara.

10

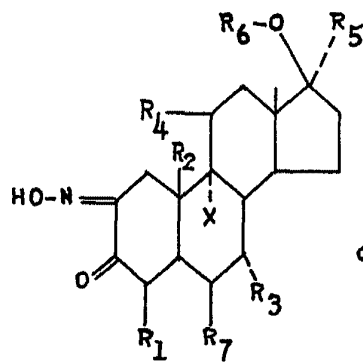
BARCELONA, 26 de Junio de 1964.

P. A.

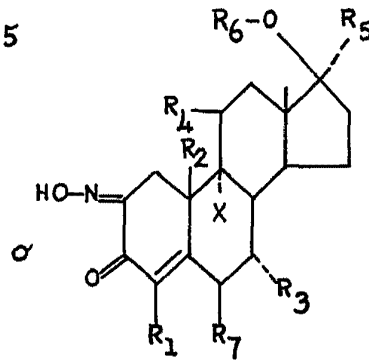


FORMULAS 1

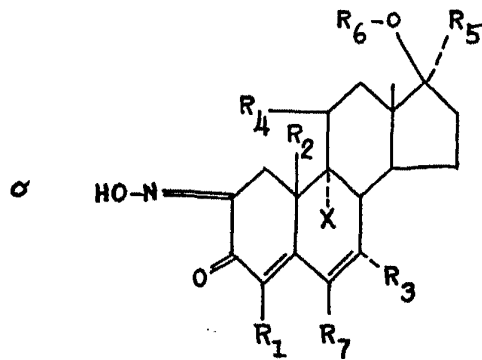
301729



Compuesto 1



Compuesto 2



Compuesto 3

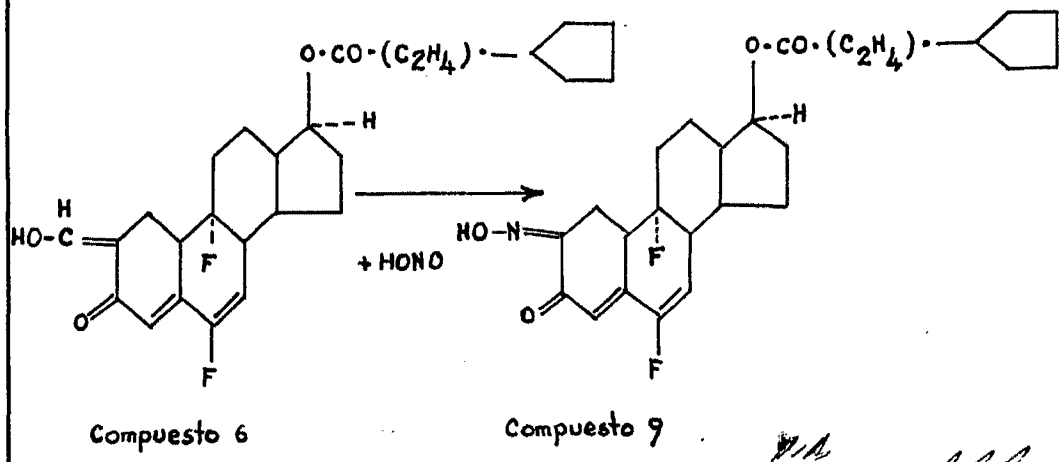
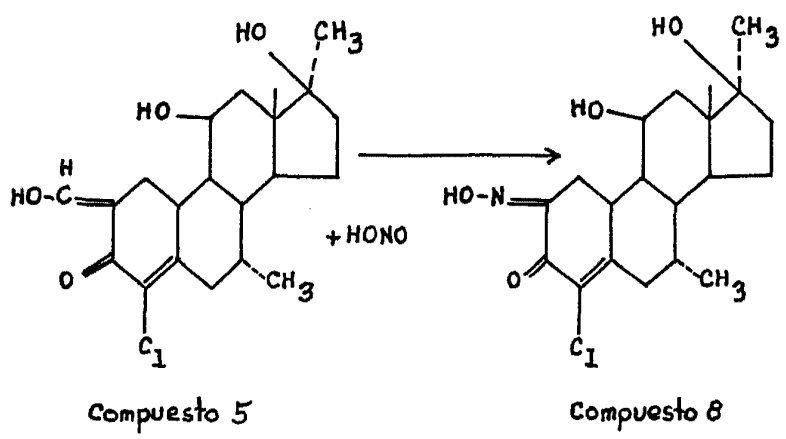
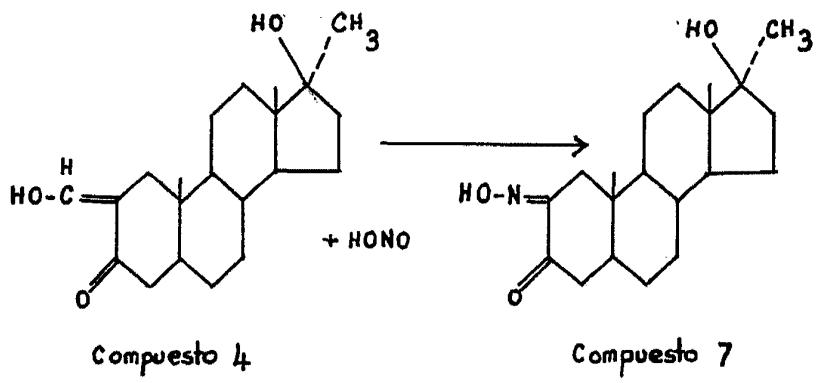


1954

868c

FORMULAS 2

301729



[Handwritten signature]