

20 ENE 1965

306848

P.- 28.029

PH. 18.727



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 7 de Diciembre de 1964, con el nº. 306.848

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. PHILIPS' GLOBILAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa, establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda, por:

"UN METODO DE PRODUCIR UN 3-CETO-4,6-BISDEHIDRO 9 BETA, 10 ALFA-ESTEROIDE"

La patente belga Nº. 577.615 se refiere a un nuevo grupo de esteroides que tienen propiedades farmacológicas notables y que difieren de los esteroides normales en la configuración en los átomos de carbono 9 y 10. Mientras los esteroides normales tienen una configuración 9 alfa, 10 beta, el nuevo grupo de esteroides, farmacológicamente interesantes, tiene una configuración 9 beta, 10 alfa. Estos esteroides normales serán llamados a continuación "esteroides", mientras que los compuestos del nuevo grupo de esteroides serán llamados esteroides 9 beta,

5
10



20

10 alfa.

Estos nuevos esteroides 9 beta, 10 alfa, en tanto no estén disponibles otros métodos para llegar a la configuración 9 beta, 10 alfa, son preparados irradiando un esteroide normal 5,7-bisdehidro con luz ultravioleta, procedimiento que puede ser seguido si fuera deseable, por la separación y/o introducción de substituyentes y/o dobles ligaduras.

En el procedimiento de irradiación, un 3-hidroxi-5,7-bisdehidro esteroide es muy adecuado como material de partida, en particular debido a que se dispone abundantemente de esteroides naturales con un grupo 3-hidroxi (o un grupo 3-CH esterificado o eterificado) y una doble ligadura en la posición 5, mientras que la doble ligadura en la posición 7, cuando está ausente, puede ser fácilmente introducida. En la práctica, el grupo 3-hidroxi es oxidado para formar un grupo 3-ceto después que la irradiación ha tenido lugar, principalmente debido a que los compuestos más interesantes desde el punto de vista farmacológico, contienen un grupo 3-ceto.

En general, la oxidación de un 3-hidroxi esteroide para formar un 3-ceto esteroide no presenta ninguna dificultad, estando disponibles muchos métodos adecuados que producen elevados rendimientos. En particular, se han obtenido buenos resultados siguiendo el método de oxidación de Oppenauer.

La expresión "oxidación de Oppenauer" usada en la presente, significa la oxidación de un grupo alcohol secundario con una cetona, en presencia de un catalizador, actuando la cetona como un aceptor de hidrógeno; en gene-

306848



ral el catalizador es un alcoholato de aluminio, tal como isopropilato de aluminio.

5 Lamentablemente se ha encontrado ahora que la oxidación de un 3-hidroxi-9 beta, 10 alfa esteroide para formar un 3-ceto- 9 beta, 10 alfa esteroide produce rendimientos menores que la misma oxidación en la serie normal.

10 Se ha encontrado ahora que invirtiendo la secuencia conocida de irradiar primero con U.V. un 3-hidroxi-5,7-bisdehidro esteroide (o ésteres o éteres de los mismos) y luego someter a una oxidación de Oppenauer el producto irradiado, produce el efecto deseado de un rendimiento total mejorado, en comparación con el rendimiento cuando la oxidación de Oppenauer de un 3-hidroxi-9 beta, 15 10 alfa esteroide sigue a la irradiación U.V. de un 3-hidroxi-5,7-bisdehidro esteroide.

Así, la idea fundamental de la presente invención es la que considera el proceso de producción de 3-ceto-4,6-bisdehidro- 9 beta, 10 alfa esteroides, por irradiación U.V. de un 5,7-bisdehidro esteroide y por oxidación de Oppenauer del grupo 3-hidroxi, debiendo preceder la oxidación de Oppenauer a la etapa de irradiación U.V., si se desea obtener rendimiento óptimo.

25 Más particularmente, el método de acuerdo con la invención consiste en un método de producción de un 3-ceto-4,6-bisdehidro- 9 beta, 10 alfa esteroide por irradiación U.V. de un 5,7-bisdehidro esteroide y oxidación de Oppenauer de un 3-hidroxi esteroide caracterizado porque la oxidación de Oppenauer del 3-hidroxi esteroide precede a la irradiación U.V. y porque después de la irradiación

30

306848



ción, el 5,7-bisdehidro- 9 beta, 10 alfa esteroide resul-
tante es convertido en un 3-ceto 4,6-bisdehidro- 9 beta,
10 alfa esteroide.

5 Debería mencionarse que en el procedimiento de
acuerdo con la invención no es necesario que la etapa de
irradiación siga directamente a la oxidación de Oppenauer,
ni que la conversión del sistema 5,7-bisdehidro en el sis-
tema 4,6-bisdehidro tenga lugar directamente a continua-
ción de la irradiación. Mientras se mantenga la secuencia
10 de reacciones siguientes:

- a) oxidación de un grupo 3-hidroxi de acuerdo con
el método de Oppenauer;
 - b) irradiación del sistema 5,7-bisdehidro, y
 - c) conversión en el grupo 3-ceto-4,6-bisdehidro,
- 15 puede introducirse cualquier reacción intermedia entre
las etapas a) y b) o entre las etapas b) y c), particular-
mente esterificación de un grupo 3-hidroxi, saponificación
de un grupo 3-hidroxi esterificado, cetalización de un gru-
po 3-ceto, decetalización de un grupo 3-ceto cetalizado,
20 halogenación alílica de un grupo 3-hidroxi-6-dehidro es-
terificado, halogenación alílica de un grupo 3-ceto ceta-
lizado-5-dehidro, dehidrohalogenación de un grupo 5-dehi-
dro-7-halógeno o isomerización de una ligadura 7-dehidro
en una ligadura 3-dehidro.

25 Mientras que todas las reacciones precedentemen-
te mencionadas se refieren a reacciones en uno o más de
los átomos de carbono 3, 4, 5, 6, 7 y 8, también es posi-
ble que las reacciones intermedias se realicen en otros
átomos de carbono del esqueleto esteroide, tales como el
30 1, 2, 11, 17, 20, 21. Tales reacciones pueden consistir



5 en la introducción de substituyentes, por ejemplo grupos oxhidrilo, alquilo o átomos de halógeno, o reacciones de degradación de la cadena lateral en el caso en que el compuesto en cuestión tenga, por ejemplo, en el átomo de carbono 17, la cadena lateral de ergosterol.

10 Además debería establecerse que la oxidación de Oppenauer de un 3-hidroxi-5,7-bisdehidro conduce a la formación de un 3-ceto-4,7-bisdehidro esteroide, compuesto que, por carecer del sistema de dobles ligaduras conjugadas correcto, no puede ser irradiado para producir un esteroide de 9 beta, 10 alfa. Por esta razón en tal caso, el producto de oxidación de Oppenauer debería ser cetalizado, reacción que de acuerdo con Antonucci, J. Org. Chem, 17, págs. 1369-1374 (1952) produce un grupo 3-ceto cetalizado-5,7-bisdehidro.

15 Una realización preferida de la invención consiste en una oxidación de Oppenauer de un 3-hidroxi-5-dehidro esteroide para producir un 3-ceto-4-dehidro esteroide, seguida por la cetalización del último compuesto para producir un 3-cetal-5-dehidro esteroide, seguido por la introducción de una doble ligadura en la posición 7, seguido por irradiación U.V. del 3-cetal-5,7-bisdehidro esteroide resultante, para producir el correspondiente 3-cetal-5,7-bisdehidro-9 beta, 10 alfa esteroide, siendo este último compuesto descetalizado y convertido en un 3-ceto 4,6-bisdehidro- 9 beta, 10 alfa esteroide.

20 Materiales de partida adecuados para esta secuencia de reacciones son, por ejemplo, 3 beta-hidroxi-androsteno-5-17-ona y 3 beta-hidroxi-pregнено-5-20-ona.

30 De acuerdo con otra realización interesante de

306848



de la invención un 3-hidroxi-5,7-bisdehidro esteroide es sometido a una oxidación de Oppenauer para producir un 3-ceto-4,7-bisdehidro esteroide compuesto que es cetalizado para producir un 3-cetal-5,7-bisdehidro esteroide, siendo este último subsiguientemente irradiado con luz ultravioleta para producir el correspondiente 3-cetal-5,7-bisdehidro- 9 beta, 10 alfa esteroide, compuesto que es luego descetalizado y convertido en un 3-ceto-4,6-bisdehidro- 9 beta, 10 alfa esteroide.

5

10

Materiales de partida adecuados para esta secuencia de reacciones son, por ejemplo, ergostatrieno 5,7,22-3 beta -ol y 3-beta-hidroxi-pregnadieno 5,7-20-ona.

15

Así, por ejemplo, pueden realizarse las siguientes reacciones de acuerdo con el método de la invención (ver hoja de fórmulas).

20

A.- 3-beta-hidroxi-pregneno-3-20-ona (I) es esterificada para producir el correspondiente compuesto 3-acetato (II). Este compuesto es bromado con N-bromosuccinimida en la posición 7, proceso éste seguido de una dehidrobromación para producir el 3-acetato de 3 beta-hidroxi-pregnadieno-5,7,20-ona (III), compuesto que después de saponificación del grupo éster en el átomo de carbono 3 (IV) es sometido a una oxidación de Oppenauer para producir pregnadieno-5,7-20-diona (V) compuesto que es cetalizado para producir 3,20-bis-etilen cetal de pregnadieno 5,7-3,20-diona (VI) y subsiguientemente irradiado con luz U.V. para producir el correspondiente esteroide 9 beta, 10 alfa (VII). Este compuesto es descetalizado para producir 9 beta, 10 alfa-pregnadieno-4,7-3,20-diona (VIII), compuesto que después de isomerización de la ligadura 7-dehidro 9

25

30



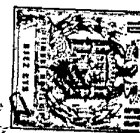
beta, 10 alfa-pregnadieno-4,6-3,20-diona (IX).

5 B.- Ergostatrieno-5,7,22-3 beta-ol (X) es sometido a una oxidación de Oppenauer para producir ergostatrieno-4,7,22-3-ona (XI), compuesto que es cetalizado con etilen
-glicol para producir 3-etilen-cetal ergostatrieno-5,7,22-3-ona (XII). El último compuesto es irradiado con luz U.V. para producir 3-etilen cetal de 9 beta, 10 alfa-ergostatrieno-5,7,22-3-ona (XIII), este compuesto es descetalizado para producir 9 beta, 10 alfa-ergostatrieno-4,7,22-3-ona (XIV), produciendo este último compuesto por isomerización, 9 beta, 10 alfa-ergostatrieno-4,6,22-3-ona (XV).

10 C.- 3 beta-hidroxi-androsteno-5-17-ona (XVI) es sometido a oxidación de Oppenauer para producir androsteno-4-3,17-diona (XVII) compuesto que es cetalizado para producir 3,17 bis-etilen cetal de androsteno-5-3,17-diona (XVIII). El último compuesto es bromado en posición alílica con N-bromosuccinimida, seguidamente es dehidrobromado para producir 3,17-bis-etilen cetal de androstadieno-5,17-3,17-diona (XIX). Este compuesto es irradiado con luz U.
20 V. para producir el correspondiente compuesto 9 beta, 10 alfa. El último compuesto es tratado de la misma manera que se mencionó bajo A o B, para producir 9 beta, 10 alfa-androstadieno-4,6-3,17-diona (XXI).

25 D.- 3 beta-hidroxi-pregneno-5-20-ona (XXII) es sometido a una oxidación de Oppenauer para producir pregneno-4-3,20-diona (XXIII) compuesto que es cetalizado para producir 3,20-bis-etilen cetal -pregneno 5-3,20-diona (XXIV). El último compuesto es bromado en posición alílica con N-bromosuccinimida, procedimiento seguido por una dehidro
30 bromación para producir 3,20-bis-etilen cetal pregnadieno-

306848



-5,7-3,20-diona (XXV). Este compuesto es irradiado con luz U.V. para producir el correspondiente compuesto 9 beta, 10 alfa (XXVI). El último compuesto es tratado de la misma manera que se mencionó bajo C para producir 9 beta, 10 alfa-pregnadieno-4,6-3,20-diona (XXVII).

5

Debería mencionarse que en los Ejemplos A a D, las dos etapas finales, a saber: descetalización e isomerización de una ligadura 7-dehidro para producir una ligadura 6-dehidro, preferentemente son realizadas en una sola etapa, como se explicará más adelante.

10

Con respecto a los métodos mencionados en la precedente definición de la invención, o las realizaciones especiales de la misma, puede hacerse referencia a métodos bien conocidos en la literatura.

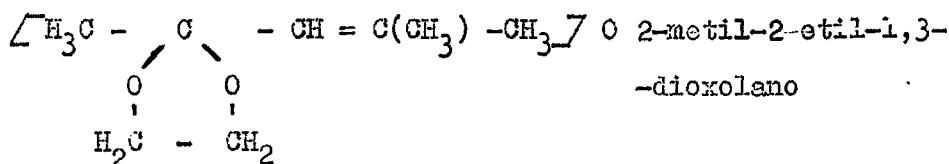
15

Así las reacciones de Oppenauer son descritas detalladamente por Redger Adams, Organic Reactions VI, pags. 207-272. Un método útil es descrito por MacPhillamy y Scholz (J. Biol. Chemistry 178, pag. 39 (1949)), y de acuerdo con este método la oxidación se realiza con ciclohexanona e isopropilato de aluminio en tolueno anhidro.

20

Las reacciones de cetalización generalmente se realizan con glicoles o dioxolanos, tales como etilen glicol o 2-metil-4,4-etilen-dioxi-penteno-2

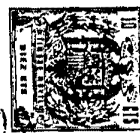
25



La reacción de cetalización debe realizarse bajo condiciones tales que la doble ligadura entre los átomos de carbono 4 y 5 se desplace a la posición 5,6. Esto requiere una reacción de cetalización bajo condiciones ácidas moderadas,

30

306848



que pueden ser adecuadamente cumplidas con el ácido p-tolueno sulfónico o con el eterato de trifluoruro de boro en cantidades catalíticas. Las reacciones de cetalización han sido descritas por Lesventhul en "Tetrahydron" 6,
5 pags. 287-290 (1959). Fieser y Fieser en "Steroids" pags 307-310 (1959) y Lettré-Inheffan-Tsceche en "Ueber Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe" 2, pags. 260-262.

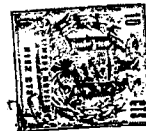
Métodos muy adecuados han sido descriptos por Antonucci y otros en J. Org. Chem. 16 1691 (1951) y por
10 Dauben en J. Am. Chem. Soc. 76, 1359 (1954).

En nuestra opinión el mejor método consiste en cetalizar en glicol en presencia de ácido p-tolueno sulfónico, eliminando el agua a medida que es producida durante la reacción.

15 La introducción de una ligadura 7-dehidro en un 3-cetal-5-dehidro esteroide es descripta por Bernstein y otros en J. Org. Chem. 18, págs. 1418-1426 (1953) y la introducción de una ligadura 7-dehidro en un 3-hidroxi esteroide esterificado, se describe en la patente norteamericana 2.442.991. Un método adecuado es la reacción con
20 N-bromosuccinimida o con N,N'-dibromo-dimetilhidantoína.

La irradiación U.V. se realiza convenientemente con luz de longitudes de onda comprendidas entre 220 y 320 m μ , por ejemplo, tal como la producida normalmente por
25 lámparas de vapor de mercurio a alta presión tales como "Philips HO 2009". El período de irradiación depende de varios factores, entre otras la cantidad de substancia que debe ser irradiada, la intensidad de la fuente luminosa y la distancia entre la fuente luminosa y la substancia a ser irradiada. La substancia debería estar disuelta
30

306848

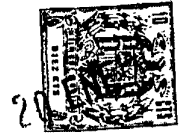


lo cual es más o menos obvio. Resulta ventajoso elegir la longitud de onda de la radiación de manera tal que durante la primera fase de la irradiación, la sustancia sea irradiada con luz U.V. de onda corta, de la cual más del 20% de las energías de radiación tienen una longitud de onda comprendida entre 220 y 290 m μ ; esto debe ser seguido por una segunda fase de radiación U.V. de onda larga, de la cual menos del 20% de las energías de radiación están comprendidas entre 220 y 290 m μ y el resto por encima de 290 m μ , pero principalmente por debajo de 350 m μ .

La descetalización de un 3-cetal-5,7-bisdehidro-9 beta, 10 alfa esteroide para producir un 3-ceto-4,7-bisdehidro-9 beta, 10 alfa esteroide, puede realizarse mediante reacción con un exceso de una cetona, tal como acetona o butanona-2, o por medio de una reacción de hidrólisis, por ejemplo con una mezcla de ácido acético y agua.

La conversión de un 3-ceto-4,7-bisdehidro-9 beta, 10 alfa esteroide para producir un 3-ceto-4,6-bisdehidro-9 beta, 10 alfa esteroides, puede realizarse fácilmente por isomerización del último compuesto en un medio ácido substancialmente no acuoso, como se describe en la patente belga 575.696.

De acuerdo con esta publicación la isomerización de un 3-ceto-delta^{4,7}-bisdehidro-9 beta, 10 alfa esteroide para producir un 3-ceto-delta^{4,6}-bisdehidro-9 beta, 10 alfa esteroide, puede realizarse fácilmente, produciéndose rendimientos comparativamente elevados del último compuesto, en un medio ácido, substancialmente libre de agua, usando un alcohol alifático de bajo peso molecular como solvente. El ácido es preferiblemente un haloge-

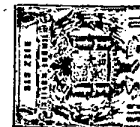


nuro de hidrógeno, preferiblemente cloruro de hidrógeno.

De acuerdo con una realización particularmente interesante y preferida de la invención un 3-cetal-5,7-bisdehidro-9 beta, 10 alfa esteroide es convertido en una sola etapa en un 3-ceto-4,6-bisdehidro-9 beta, 10 alfa esteroide. Esta sorprendente reacción, en la que en una sola reacción es separado el grupo cetal y tiene lugar la isomerización del sistema 5,7-bisdehidro para producir un sistema 4,6-bisdehidro, se realiza tratando el material de partida en un alcohol alifático que tiene entre la 8 átomos de carbono, substancialmente libre de agua, que contiene, al menos, 30% en peso de halogenuro de hidrógeno, calculado sobre la cantidad de alcohol, mezcla en la que pueden estar disueltos otros solventes, siempre que ellos estén substancialmente libres de agua.

El alcohol alifático es, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, propanol-2, butanol o pentanol; preferiblemente etanol. El medio de reacción debe contener menos de aproximadamente 1% en peso de agua. El halogenuro de hidrógeno es, por ejemplo, cloruro, bromuro o ioduro de hidrógeno, pero preferentemente el cloruro. Los otros solventes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados de bajo peso molecular, tales como cloruro de metileno, clorofor- mo, 1,2- o 1,1-dicloroetano, bromuro de etilo, tricloro etileno, 1,1,1- o 1,1,2-tricloro etano o mezclas de los mismos. Una relación de 1 parte de alcohol alifático y 1 parte del otro solvente produce resultados convenientes, pero una relación de 1 parte de alcohol alifático de bajo peso molecular y 30 partes de otros solventes es aún utilizable (las partes son "en peso"). Sin embargo, en cual-

306848



quier caso la cantidad de los otros solventes no debería entrar en conflicto con la antes mencionada regla de cantidades mínimas de halogenuro de hidrógeno con respecto a la cantidad de alcohol alifático.

5 La reacción preferiblemente se realiza a una temperatura comprendida entre -10°C y 60°C , durante un período de 15 minutos a 4 horas.

10 La reacción se realiza preferiblemente para la conversión de 3,20-dicetal 9 beta, 10 alfa-pregnadieno-5,7-3,20-diona en 9 beta, 10 alfa, pregnadieno-4,6-3,20-diona; 3-cetal 9 beta, 10 alfa ergostatrieno-5,7,22-3-ona en 9 beta, 10 alfa-ergostatrieno-4,6,22-3-ona o 3,17-dicetal 9 beta, 10 alfa-androstadieno-5,7-3,17-diona en 9 beta, 10 alfa-androstadieno-4,6-3,17-diona. En estas reacciones
15 preferidas el grupo cetal es preferiblemente un etilen-cetal.

EJEMPLOS:

1.- De acuerdo con el método descrito por Phillamy
20 y Scholz J. Biol. Chem. 178, 97 (1949), 100 gr de 3 beta-hidroxi-pregнено-5-20-ona fueron convertidos en 85 gr de pregesterona. 50 gr de la pregesterona resultante fueron mezclados con 700 ml de etilen glicol y 150 mgr de ácido p-tolueno sulfónico. La mezcla fue calentada suavemente,
25 con agitación y bajo nitrógeno. El etilen glicol fue separado lentamente por destilación a una presión de 14 mm y una temperatura de aproximadamente 100°C . Después de aproximadamente 30 minutos había terminado la destilación. El residuo era un precipitado cristalino grueso de 3-20 dicetal de pregesterona. Después de enfriar a temperatura am-
30

306848



biente el producto cristalino fue neutralizado con 15 ml de una solución al 2% de KOH en etanol (96%). Esta mezcla fue extraída dos veces con porciones de cloruro de metileno que totalizaron 400 ml, para disolver el dicetal.

5 La solución de cloruro de metileno fue subsiguientemente extraída dos veces con porciones de agua que totalizaron 200 ml y luego secada sobre sulfato de sodio y filtrada a través de una arcilla decolorante. El solvente fue separado por destilación al vacío y el residuo fue
10 disuelto hirviéndolo en 500 ml de acetato de etilo. El dicetal fue cristalizado a -25°C. Después de recristalización del licor madre y recetalización podía obtenerse un rendimiento total de 90% (59,3 gr) de 3-20-dicetal de pre-
gesterona (punto de fusión 178,5-181°C).

15 40 gr de este 3,20-dicetal de pregesterona fueron disueltos bajo nitrógeno en 2100 ml de éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C), con agitación. A esta
solución se agregaron 15,4 gr de N,N'-dibromo-dimetilhidantoína e inmediatamente después 20 ml de colidina. La
20 mezcla fue hervida durante 3 a 4 minutos.

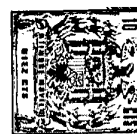
La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y filtrada. La mezcla sólida consistía principalmente de N,N'-dimetilhidantoína y el compuesto 7-bromo del material de partida. La mezcla fue lavada con 1000 ml
25 de tetracloruro de carbono para disolver el compuesto 7-bromo.

Las soluciones de éter de petróleo y tetracloruro de carbono fueron recogidas y evaporadas al vacío. Al residuo del compuesto 7-bromo, se agregó una cantidad adicional de 140 ml de colidina en una atmósfera de nitrógeno
30



bajo agitación. La dehidrobromación se realizó a 120°C du-
rante 15 minutos. La mezcla de reacción fue luego enfria-
da a temperatura ambiente. Se agregaron 300 ml de agua y
300 ml de benceno. La capa bencénica fue separada y la ca-
5 pa acuosa fue nuevamente extraída con 150 ml de benceno.
Las soluciones bencénicas fueron lavadas varias veces con
hielo y ácido sulfúrico 2 N para eliminar colidina y sub-
secuentemente lavadas con agua, bicarbonato de sodio y
agua. Luego la solución bencénica fue secada sobre sulfa-
10 to de sodio, filtrada, evaporada y el residuo lavado con
tres porciones de 25 ml de acetona. El producto crudo te-
nía un contenido de 92% de 3,20-bisetilen cetal de preña-
dieno-5,7-3,20-diona. El producto crudo fue recristaliza-
do en acetato de etilo a -25°C.

15 20 gr de 3,20-bisetilen-cetal de pregnadieno-
5,7-3,20-diona fueron disueltos en 2000 ml de acetato de
etilo y 2 ml de trietilamina. Esta solución fue irradiada
con una lámpara de mercurio de alta presión, de 1500 watts
(Philips H.O.P. 1500) durante 2 horas y 10 minutos. La fuen-
20 te luminosa fue sumergida en la solución, solución que fue
hecha circular continuamente durante la irradiación. Entre
la fuente luminosa y la solución se colocó un filtro que
absorbía luz U.V., con una longitud de onda menor que 290
m/μ. Después de la irradiación, el solvente fue evaporado
25 hasta que restaban 200 ml. De esta solución cristalizaron
11,85 gr de material de partida no alterado y otros 0,85
gr después de otra evaporación hasta 100 ml. 20 ml de me-
tanol (96%) fueron agregados después de evaporación adi-
cional hasta un volumen de 20 ml. La mezcla fue enfriada
30 a -5°C y subsiguientemente cristalizó 3,20-bisetilen cetal



de 9 beta, 10 alfa-pregnadieno-5,7-3,20-diona (punto de fusión 140-143°C). El producto crudo fue recristalizado en acetato de etilo. El producto puro fundía a 155-156°C.

$[\alpha]_D^{25} = + 157,5^\circ$ en CHCl_3 . $\epsilon \lambda_{\text{max}} 271,5 \text{ m}\mu = 9.400$

5 I.B. = 1685, 1610, 1250, 1230, 1105, 1070, 1050, 960, 870, 815 cm^{-1} . 5,65 gr del 9 beta, 10 alfa dicetal (contenido neto 88,5%) fueron disueltos en 75 ml de cloruro de metileno. Esta solución fue enfriada a -10°C y fue agregada bajo agitación a 75 ml de una solución de 53 gr de cloruro de hidrógeno en 100 gr de etanol seco (enfriado a -10°C). La mezcla fue mantenida durante 30 minutos a -10°C ; luego, la mezcla de reacción fue vertida en 160 ml de agua y 180 gr de hielo. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con 40 ml de cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas sucesivamente con:

- 15
- a) 40 ml de agua
 - b) 40 ml de una solución acuosa al 2% de bicromato de sodio
 - 20 y c) 3 veces con 40 ml de agua.

La solución orgánica fue filtrada y secada sobre sulfato de sodio a lo que siguió una evaporación del solvente. El residuo fue tomado con una pequeña cantidad de una mezcla de partes iguales de cloruro de metileno y éter dietílico. Esta solución fue evaporada de manera tal, que la mayor parte del cloruro de metileno desapareció. Cuando comenzó la cristalización, la mezcla fue enfriada a -25°C para completarla. Fueron aisladas dos fracciones, una que tenía un punto de fusión de 162,5 - 166,5°C y otra que tenía un punto de fusión de 160-166,5°C. El residuo fue isomerizado nuevamente en una mezcla de 34 ml de cloruro de metileno y 34 ml de una solución de 53 ml de cloruro de hidróge

30



no en etanol seco a una temperatura de -10°C durante 30 minutos. El producto de isomerización fue tratado como se ha descrito precedentemente. Después de la evaporación del cloruro de metileno, el residuo fue disuelto en benceno, esta solución fue decolorada mediante tratamiento con una arcilla activa y luego evaporada. El residuo de esta operación fue tomado con una mezcla de partes iguales de cloruro de metileno y éter dietílico que fue subsecuentemente evaporada hasta que comenzó la cristalización. Desde entonces la cristalización fue continuada a una temperatura de -25°C .

2.- Se preparó androsteno-diona partiendo de 3 beta-hidroxi-androsteno-5-17-ona de acuerdo con el método de Oppenauer, en benceno y ciclohexanona con isopropilato de aluminio como catalizador con un rendimiento de 35%.

10 gr de androsteno-4-3,17-diona fueron suspendidos en 200 ml de glicol y 20 mgr de ácido p-tolueno sulfónico. La mezcla fue sometida a destilación al vacío (temperatura del líquido hirviente 104°C). En tres horas fueron separados por destilación 100 ml de glicol. Al residuo se agregaron 10 ml de hidróxido de potasio 2N en etanol (96%) y 200 ml de benceno. La capa de etilen-glicol fue separada y extraída una vez con 50 ml de benceno. Las capas de benceno fueron recogidas, lavadas con agua hasta reacción neutra, el solvente fue evaporado y el residuo cristalizado en acetato de etilo a -5°C . Rendimiento 9,16 gr (70,2%) de 3,17-bis-etilen cetal de androstrano-5-3,17-diona (punto de fusión $172-178^{\circ}\text{C}$). El rendimiento fue aumentado a 90% cetalizando el licor madre seguido por cristalización.

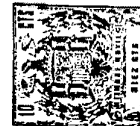
306848



7,48 gr de 3,17-bis-etilen cetal fueron disueltos en 250 ml de éter de petróleo punto de ebullición 60-80 y 1 ml de colidina. La solución fue calentada a ebullición y se agregaron 3,04 gr de N,N'-dibromo-dimetilhidantoína. Se continuó la ebullición durante 5 minutos. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente. El precipitado formado fue lavado con tetracloruro de carbono hasta que ya no se disolvía precipitado. Sobre el filtro quedaba un residuo de 1,4 gr de dimetilhidantoína. 50 ml de colidina fueron agregados a los filtrados recogidos, siendo eliminados de la mezcla los solventes con punto de ebullición bajo por destilación al vacío. El residuo fue calentado a 140°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó éter dietílico, después de enfriar a temperatura ambiente y la mezcla fue subsecuentemente lavada con agua, tres veces con ácido sulfúrico 2N (para eliminar la colidina), con solución de bicarbonato de sodio y tres veces con agua hasta reacción neutra. Subsecuentemente la solución fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada, el solvente evaporado y el residuo cristalizado en acetona a -5°C. Punto de fusión, 153,5-155°C. Contenido de compuesto 5,7-bisdehidro, 84,5% (basado en el espectro U.V.).

23,6 gr de 3,17-bis-etilen cetal de androstadieno-5,7-3,17-diona (correspondientes a 20 gr de compuesto 5,7-bisdehidro puro) fueron disueltos en 2000 ml de éter dietílico. La solución fue irradiada durante dos horas como se ha descripto en el ejemplo precedente.

La solución irradiada fue evaporada al vacío hasta un volumen de 200 ml y subsecuentemente enfriada a



-10°C. La solución cristalizó y produjo 8,24 gr de material de partida no alterado (punto de fusión 156-157°C, contenido 77%). El licor madre fue diluido con 100 ml de metanol (96%), 3,25 gr de material de partida sin alteración (punto de fusión 156,5-157,5°C, contenido 72%) cristalizaron a temperatura ambiente. 4,16 gr de 3,17-bis-etilen cetal de 9 beta, 10 alfa-androstadieno-5,7-3,17-diona impuro cristalizaron del licor madre a -25°C, punto de fusión 112-125°C. El producto fue recrystalizado en acetona. Punto de fusión 161-162°C.

$$[\alpha]_D^{25} = + 81^\circ \text{C} \quad \epsilon \lambda_{\text{max}}^{271 \text{ m}\mu} = 9.650$$

Absorción infrarroja a 1660, 1605, 1115, 1098, 1040, 1619, 997, 953, 819 cm^{-1} .

1 gr de dicetal recrystalizado (contenido de producto puro 85%) fue disuelto en 50 ml de cloruro de metileno. La solución fue agregada a 15 ml de una solución preparada disolviendo 50 gr de gas cloruro de hidrógeno en 100 gr de etanol seco. La mezcla de reacción fue mantenida a 0°C durante 30 minutos. El producto de reacción fue tratado de la misma manera que se describió en el ejemplo precedente. El producto resultante fue 9 beta, 10 alfa-androstadieno-4,6-3,17-diona. Punto de fusión 180 - 190°C.

$\epsilon \lambda_{\text{max}} = 25.400$. Max en espectro infrarrojo: 1735, 1652, 1625 cm^{-1} .

3.- A una solución de 60 gr de gas cloruro de hidrógeno seco en 120 ml de etanol seco a 0°C se agregó una solución de 10 gr de 3-etilen cetal de 9 beta, 10 alfa, ergostatrieno-5,7,22-3-ona en 140 ml de cloruro de metileno seco que estaba a una temperatura de 0°C. La mezcla de

306848



1965

reacción fue mantenida a 0°C durante 30 minutos y luego
vertida en 160 ml de agua y 180 gr de hielo. La capa orgá
nica fue separada y la capa acuosa fue extraída con 40 ml
de cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas
5 fueron lavadas sucesivamente con:

- a) 40 ml de agua
- b) 40 ml de solución acuosa al 2% de bicarbona
to de sodio, y
- c) 3 veces con 40 ml de agua.

10 La solución orgánica fue secada sobre sulfato
de sodio y el solvente evaporado. El residuo fue tomado
con 20 ml de éter de petróleo hirviente (punto de ebulli
ción 40-80°C). Esta solución fue hecha cristalizar por en
friamiento a -25°C, obteniéndose 9 beta, 10 alfa-ergosta
trieno-4,6,22-3-ona. Punto de fusión 100-101°C.
15

Los cetales y bis-cetales descritos en esta so
licitud son intermediarios útiles en la síntesis de com
puestos farmacológicamente activos.

Así, 3,20-bis-cetal de 9 beta, 10 alfa-pregna
dieno-5,7-3,20-diona produce mediante hidrólisis e isome
rización 9 beta, 10 alfa-pregnadieno-4,6-3,20-diona, que
es activa progestatoriamente; 3,17-bis-cetal de 9 beta,
10 alfa-androstadieno-5,7-3,17-diona produce por hidróli
sis e isomerización 9 beta, 10 alfa-androstadieno-4,6-3,17
25 -diona, compuesto que por conversión en 17 acetato de 17-
beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-androstadieno-4,6-3,-ona pro
duce un compuesto con actividad anabólica; 3-etilen cetal
de 9 beta, 10 alfa-ergostadieno-5,7-3-ona produce, des
pués de hidrólisis e isomerización, 9 beta, 10 alfa-ergos
tadieno-4,6-3-ona compuesto que después de degradación de
30

306848



la cadena lateral puede ser convertido en 9 beta, 10 alfa
-pregnadieno-4,6-3,20-diona que es progestatoriamente ac-
tivo.

4.- 50 gr de 3,20-dietilen cetal de pregnadieno-
5,7-3,20-diona fueron disueltos en 1 litro de acetona. Es
te compuesto fue producido de acuerdo con el método des-
cripto en el Ejemplo 1. La solución fue agitada y se agre-
garon 500 ml de ácido acético y 40 ml de agua. Después
que la mezcla había sido mantenida a 60° durante 20 minu-
tos, fue vertida sobre hielo triturado. El sólido precipi-
tado fue separado, lavado con agua y solución de bicarbo-
nato de sodio.

La cristalización en acetato de etilo produjo
34,4 gr (77%) de 3-etilen-cetal de pregnadieno-5,7-3,20-
diona (punto de fusión 202-207°C).

34,4 gr de 3-etilen cetal de pregnadieno-5,7-3,20
-diona fueron disueltos en 2,3 litros de acetato de meti-
lo e irradiados durante 2,5 horas de la misma manera des-
cripta en el ejemplo 1. El solvente fue evaporado hasta
240 ml y se agregaron 200 ml de metanol. Después de crista-
lización a -15°C se obtuvieron 17,3 gr de material de par-
tida sin alteración y otros 0,96 gr de después de otra
concentración del licor madre. Después de evaporación del
solvente, el residuo fue disuelto en 100 ml de metanol.
La cristalización a -25° produjo 2,6 gr de 3-etilen cetal
de 9 beta, 10 alfa-pregnadieno-5,7-3,20-diona, impuro. La
recristalización en una mezcla de cloruro de metileno y
etanol produjo un producto que contenía 85% de 3-cetal de
9 beta, 10 alfa-pregnadieno-5,7-3,20-diona de acuerdo con
el cálculo basado en el espectro de absorción U.V. - 1,68

306848



gr del antes mencionado cetal 9 beta, 10 alfa (contenido neto 85%), fueron disueltos en 25 ml de cloruro de metileno. Esta solución fue enfriada hasta -5°C y se agregaron bajo agitación, 25 ml de una solución de 53 gr de cloruro de hidrógeno en 100 gr de etanol seco (enfriado a -5°C). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción fue tratada de la misma manera descrita en el ejemplo 1. El producto fue identificado como 9 beta, 10 alfa-pregnadieno-4,6-3,20-diona por el punto de fusión, por el punto de fusión de la mezcla y por los espectros de absorción U.V. e I. R.

5.- 17 alfa-etinil-androsteno-5-3,17-beta-diol fue sometido a oxidación de Oppneauer en un medio que contenía tolueno, ciclohexanona e isopropilato de aluminio, el último como catalizador. 17 alfa-etinil-testosterona fue cetalizada para producir 3-etilen cetal de 17 alfa-etinil-androsteno 5-17-beta-3-ol. 125 gr de este compuesto fueron suspendidos en 2,5 litros de metanol, se agregaron 20 gr de Pd/CaCO_3 como catalizador y se hidrogenó hasta que se consumieron 15,2 litros de hidrógeno. La mezcla de reacción fue calentada hasta que el material orgánico se disolvió y el catalizador fue separado por filtración. El solvente fue evaporado al vacío hasta que se produjo la cristalización y la mezcla fue mantenida durante una noche a -15° . El rendimiento fue de 100 gr de 3-etilen cetal de 17-etil-androsteno-5-17-beta-ol-3-ona, punto de fusión $186-193^{\circ}\text{C}$. Recristalizaciones en metanol y acetato de etilo produjeron una muestra analíticamente pura, con un punto de fusión de $197-199^{\circ}\text{C}$. Máximo de absorción I.R. a $795, 860, 1000, 1010, 1100, 2820$ y 8510 cm^{-1}

30 $\angle \alpha \int_D^{25^{\circ}} = -52^{\circ}$

306848



100 gr de este monocetal fueron disueltos en una mezcla de 2 litros de éter de petróleo (40-60°C), 800 ml. de cloruro de metileno y 20 ml de colidina. A esta solución se agregaron 4,2 gr de N,N'-dibromo-dimetil-hidantoína y la
5 mezcla fue hervida a reflujo con agitación durante 15 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y filtrada. El sólido consistía en dimetilhidantoína; la solución fue evaporada al vacío después de la adición de 600 ml de α -colidina. Cuando la temperatura al
10 alcanzó a 90°C al vacío, se dejó entrar nitrógeno al recipiente de reacción y la temperatura se elevó a 130°C y fue mantenida durante 15 minutos. La mezcla de reacción fue tratada como se describió en el Ejemplo 1 y el producto fue cristalizado en acetato de etilo. El rendimiento
15 fue de 51 gr, punto de fusión 161-164°, conteniendo 81% de 3-etilen cetal de 17 α -etil-androstadieno-5,7-17 β -ta-ol-3-ona.

20 20 gr de cetal antes mencionado fueron disueltos en 2 litros de acetato de etilo e irradiados durante 85 minutos de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1. El solvente fue evaporado hasta 100 ml. Después de enfriamiento se obtuvieron algunos copos de sustancia
25 cristalina, que consistía en una mezcla del material de partida y del compuesto 9 β , 10 α correspondiente, de acuerdo con el espectro de absorción U.V. La mezcla fue esterificada con anión acetato a fin de separar el compuesto 9 β , 10 α del esteroide normal correspondiente.

30 El 17 acetato de 3-etilen cetal de 17-etil-9 β ta, 10 α -androstadieno-5,7-17 β -ta-ol-3-ona, muestra

306848



los siguientes datos analíticos. Este compuesto fue hidrolizado de la misma manera que se describió en los ejemplos anteriores para producir 17-acetato de 17-alfa-etil-9 beta, 10 alfa-androstadieno-4,6-17 beta-ol, punto de fusión 172-173°C $\epsilon (\lambda_{\max} = 271 \text{ m}\mu) = 10.000$ y máximos en el I.R. a 3.050, 2820, 1730, 1245, 1100, 1040, 1050, 819 cm^{-1} .

$$[\alpha]_D^{25} = + 161^{\circ}$$

6.- De acuerdo con el método de Oppenauer 17 acetato de androsteno-5-3,17-diol fue oxidado en tolueno y ciclohexanona, con isopropilato de aluminio como catalizador, con un rendimiento de 82% para producir acetato de testosterona. 128 gr de acetato de testosterona fueron suspendidos mediante agitación vigorosa en 1280 ml de etilenglicol y después de la adición de 3,2 gr de ácido p-tolueno sulfónico, fueron destilados al vacío 750 ml de etilenglicol durante un período de 3 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente. Se agregaron 3,5 litros de éter dietílico y 1,5 litros de solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue separada y lavada con agua hasta reacción neutra. Después de secar sobre sulfato de sodio, el solvente fue evaporado y el residuo cristalizado en 650 ml de acetona. El rendimiento fue de 74 gr de 17-acetato de 3-etilen cetal de androsteno 5-17 beta-ol-3-ona, punto de fusión 201-202°. Del licor madre podía aislarse una segunda fracción.

40 gr de cetal antes mencionado fueron disueltos en 23,5 litros de éter de petróleo (60-80°) y después de la adición de 16,8 gr de N,N'-dibromo-dimetilhidantoína y 40 ml de a-colidina la mezcla fue agitada y hervida

306848



durante 20 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y filtrada. El sólido fue lavado con 1,5 litros de CCl_4 caliente y los filtrados combinados fueron destilados al vacío.

5 Al residuo se agregaron 400 ml de α -colidina y la solución fue calentada a 120°C en una atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla de reacción fue tratada como se describió en el Ejemplo 1, y el producto cristalizado en 400 ml de acetona. El rendimiento fue de 10 25 gr, punto de fusión $183-186^\circ$. La recristalización en acetona dio un producto con punto de fusión $188-189^\circ$, que contenía 55% de 17 acetato de 3-etilen-cetal-androstadieno-5,7-17 beta-ol-3-ona, calculado del espectro de absorción U.V.

15 50 gr de una mezcla de 45% de 17-acetato de 3-etilen cetal androsteno-5-17 beta-ol-3-ona y 55% de 17 acetato de 3-etilen-cetal de androstadieno-5,7-17 beta-ol-3-ona fueron disueltos en 2 litros de acetato de etilo e irradiados durante 112 minutos de la misma manera que 20 se describió en el Ejemplo 1. La solución fue concentrada a 175 ml y cristalizada a -15° . Después de filtrar se obtuvieron 29 gr del material de partida y del licor madre otros 6,5 gr.

El solvente fue evaporado y el residuo disuelto en 20 ml de metanol. La cristalización a -25° produjo 25 4,5 gr de compuesto 9 beta, 10 alfa impuro, contenido neto 55%. Algunas recristalizaciones en varios solventes produjeron 2,96 gr de 17 acetato de 3-etilen cetal de 9 beta, 10 alfa-androstadieno-5,7-17 beta-ol-3-ona, contenido neto 30 82%.

306848



1 gr del último compuesto fue disuelto en 15 ml de cloruro de metileno, la solución fue enfriada a 0° y agregada, bajo agitación, a 15 ml de una solución de 53 gr de cloruro de hidrógeno en 100 gr de etanol seco (enfriado a 0°). La mezcla fue mantenida durante 30 minutos a 0°. Luego la mezcla de reacción fue vertida en 50 gr de agua y 50 gr de hielo. La capa orgánica fue separada y tratada de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1. El producto crudo fue cromatografiado sobre sílice y cristalizado en una mezcla de n-hexano y acetona. El compuesto fue identificado como 17 acetato de 9 beta, 10 alfa-androstadieno 4,6-17 beta-ol-3-ona por el punto de fusión (133-135°), los espectros de absorción U.V. e I.R. y el punto de fusión mezclado con una mezcla auténtica.

7.- De acuerdo con el método de Oppenauer fue preparada 16 alfa-metil-pregesterona, partiendo de 16 alfa-metil-pregnenolona en tolueno y ciclohexanona, con isopropilato de aluminio como catalizador, con un rendimiento de 84%, punto de fusión 135-136°.

60 gr de 16 alfa-metil-progesterona fueron suspendidos en 600 ml de etilen glicol y se agregaron 240 mgr de ácido p-tolueno sulfónico. La mezcla fue sometida a destilación al vacío con agitación. En 4 horas se separaron por destilación 350 ml de glicol. Al residuo se agregaron 15 ml de hidróxido de potasio 3N en metanol y 400 ml de cloruro de metileno. La capa de etilen glicol fue separada y extraída una vez con 100 ml de cloruro de metileno. Las capas de cloruro de metileno fueron recogidas, lavadas con agua hasta reacción neutra, el solvente evaporado y el residuo cristalizado en 750 ml de acetato de etilo.

306240



Rendimiento 52,6 gr (69,1%) de 3,20-bisetilen cetal de 16 alfa-metil-pregнено-5-3,20-diona, punto de fusión 198 - 201°. Del licor madre podía ser cristalizada una segunda fracción. El producto fue recrystalizado en acetato de etilo (rendimiento 85%), punto de fusión 201-203°.

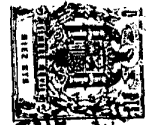
El último dicetal mencionado fue convertido en 3-etilen-cetal de 16 alfa-metil-pregnadieno-5,7-3,20-diona por bromación y subsiguiente deshidrobromación de la manera descrita en el ejemplo 5. El producto fue cristalizado en etanol, punto de fusión 176-178°.

Se encontraron máximos en el espectro I.R. a 810, 1100, 1650, 1700 y 3040 cm^{-1} . Este espectro mostró que el grupo 20-cetal había sido hidrolizado, lo que podría ocurrir durante los lavados de la mezcla de reacción con ácido sulfúrico 2N. El espectro de absorción U.V. indicó un contenido de compuesto 5,7-bisdehidro de 85%.

17,4 gr de este monocetal fueron disueltos en 2 litros de acetato de metilo e irradiados durante 60 minutos de la misma manera que se describió en el ejemplo 1. La solución fue concentrada a 150 ml y enfriada a -15° después de añadir 100 ml de metanol. Cristalizaron 8,5 gr de material de partida sin alteración, y del licor madre se obtuvieron dos fracciones de 3-etilen cetal de 16 alfa-metil-9 beta, 10 alfa pregnadieno-5,7-3,20-diona crudo. La recrystalización en varios solventes produjo el compuesto puro, punto de fusión 163-175°.

$\epsilon (\lambda_{\text{max}} = 271 \text{ m}\mu) = 10.400$. Máximos en el I.R. a 815, 1100, 1860, 1700, 3050 cm^{-1} .

130 mgr de este último compuesto fueron disueltos en 10 ml de cloruro de metileno. Después de enfriar a



20 ENE 1964

-5^o, se agregaron 10 ml de una solución fría (-5^o) de 5,4 gr de ácido clorhídrico en 10 ml de etanol seco. La mezcla de reacción fue mantenida a -5^o durante 30 minutos y vertida en agua fría. La mezcla fue extraída con éter dietílico, los extractos combinados fueron lavados con agua, el solvente evaporado y el residuo cristalizado en éter. La recrystalización en éter y metano producía 10 alfa-metil-9 beta, 10 alfa-pregnadieno-4,6-3,20-diona puro, punto de fusión 147-148^o ($\lambda_{\text{max}} = 285 \text{ m}\mu$) = 26.200. La substancia mostró ser idéntica a una muestra auténtica.

Algunos de los esteroides 4,6-bisdehidro-9 beta, 10 alfa descritos en esta solicitud tienen, entre otras, las siguientes actividades farmacológicas:

9 beta, 10 alfa-pregnadieno-4,6-3,20-diona tiene actividad progestatoria.

9 beta, 10 alfa-androstadieno-4,6-3,17-diona tiene actividad progestatoria, uterotrópica y no androgénica.

17-acetato de 17 alfa-etil-9 beta, 10 alfa-androstadieno-4,6-3-en-17 beta-el mostró actividad inhibidora de la pituitaria.

16-alfa-metil-9 beta, 10 alfa-pregnadieno-4,6-3,20-diona tiene actividad anti-inflamatoria y uterotrópica.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, el 9 de Diciembre de 1963, bajo el número 301.566, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

306848



N O T A

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

1.- Un método de producir un 3-ceto-4,6-bisdehidro 9 beta, 10 alfa esteroide, por irradiación U.V. de un 5,7-bisdehidro esteroide y oxidación de Oppenauer de un grupo 3-hidroxi, caracterizado porque la oxidación de Oppenauer precede a la irradiación U.V. y que después de la irradiación, el 5,7-bisdehidro 9 beta, 10 alfa esteroide resultante es convertido en un 3-ceto-4,6-bisdehidro-9 beta, 10 alfa esteroide.

2.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque un 3-hidroxi-5-dehidro esteroide es sometido a oxidación de Oppenauer para producir un 3-ceto-4-dehidro esteroide, seguido por cetalización del último compuesto para producir un 3-cetal-5-dehidro esteroide, seguido por la introducción de una doble ligadura en la posición 7, seguido por irradiación U.V. del 3 cetal-5,7-bisdehidro esteroide resultante para producir el correspondiente 3-cetal-5,7-bisdehidro-9 beta, 10 alfa esteroide, siendo este último compuesto decetalizado y convertido subsiguientemente en un 3-ceto-4,6-bisdehidro-9 beta, 10 alfa esteroide.

3.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque un 3-hidroxi-5,7-bisdehidro esteroide es sometido a una oxidación de Oppenauer para producir un 3-ceto-4,7-bisdehidro esteroide, compuesto que es ceta

306848



lizado para producir un 3-cetal-5,7-bisdehidro esteroide, siendo el último compuesto subsecuentemente irradiado con luz U.V. para producir el correspondiente 3-cetal-5,7-bisdehidro-9 beta, 10 alfa-metil esteroide, compuesto que es decetalizado y convertido en un 3-ceto-4,6-bisdehidro-9 beta, 10 alfa esteroide.

5
10
15
20

4.- Método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque 3-beta-hidroxi-pregneno-5-20-ona es sometido a una oxidación de Oppenauer para producir pregneno-4-3,20-diona compuesto que es cetalizado para producir 3,20-biscetal de pregneno-5-3,20-diona, compuesto que es halogenado en la posición 7 con un agente capaz de halogenar en posición alílica con respecto a la doble ligadura, seguido por separación del halogenuro de hidrógeno para producir 3,20-bis-cetal de pregnadieno-5,7-3,20-diona, siendo irradiado el último compuesto con luz U.V. para producir 3,20-bis-cetal de 9 beta, 10 alfa pregnadieno-5,7-3,20-diona, compuesto que es hidrolizado e isomerizado para producir 9 beta, 10 alfa-pregnadieno-4,6-3,20-diona.

25
30

5.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque 3-beta-hidroxi-androsteno-5,17-ona es sometido a una oxidación de Oppenauer para producir androsteno-4-3,17-diona, siendo cetalizado el último compuesto para producir 3,17-biscetal de androsteno-5-3,17-diona, compuesto que es sometido a halogenación en posición alílica con respecto a la doble ligadura para producir un compuesto 7 halógeno compuesto que es deshidrohalogenado para producir 3,17-biscetal de androstadieno-5,7-3,17-diona, siendo irradiado el último compuesto con luz



U.V. para producir 3,17-biscetal de 9 beta, 10 alfa-androg-
tadieno-5,7-3,17-diona, siendo el último compuesto hidro-
lizado e isomerizado para producir 9 beta, 10 alfa-androg-
tadieno-4,6-3,17-diona.

5 6.- Método de acuerdo con las reivindicaciones
1 a 5, caracterizado porque la reacción de cetalización
tiene lugar con un glicol o con dioxolano bajo condicio-
nes ácidas moderadas.

10 7.- Método de acuerdo con la reivindicación 6,
caracterizado porque las condiciones ácidas moderadas son
producidas usando cantidades catalíticas de ácidos fuer-
tes.

15 8.- Método de acuerdo con las reivindicaciones
6 y 7, caracterizado porque la cetalización tiene lugar
con etilen glicol o con 2-metil-etil-1,3-dioxolano o con
2-metil-4,4-etilen dioxipenteno-2.

20 9.- Método de acuerdo con las reivindicaciones
1 a 5, caracterizado porque la oxidación de Oppenauer se
realiza en un solvente con ciclohexanona y en presencia
de isopropilato de aluminio.

25 10.- Método de producción de un 3-ceto-4,6-bis-
dehidro-9 beta, 10 alfa esteroide, caracterizado porque
un 3-cetal-5,7-bisdehidro-9 beta, 10 alfa esteroide es
tratado con un alcohol alifático substancialmente libre
de agua que tiene 1 a 6 átomos de carbono y contiene al
menos 30% en peso de halogenuro de hidrógeno calculado so-
bre la cantidad de alcohol, mezcla en la que pueden estar
presentes otros solventes substancialmente libre de agua.

30 11.- Método de acuerdo con la reivindicación 10,
caracterizado porque el halogenuro de hidrógeno es cloru-

306840



ro de hidrógeno.

12.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 10 y 11, caracterizado porque el medio de reacción contiene menos de 1% de agua.

5 13.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado porque como otro solvente está presente un hidrocarburo halogenado que contiene 1 a 3 átomos de carbono.

10 14.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 13, caracterizado porque la relación de alcohol alifático a hidrocarburo alifático halogenado está comprendida entre 1 : 0 y 1 : 30.

15 15.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 14, caracterizado porque el alcohol alifático es etanol.

16.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 15, caracterizado porque el otro solvente es cloruro de metileno.

20 17.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 16, caracterizado porque la reacción es realizada a una temperatura comprendida entre -10°C y 60°C durante un período de 15 minutos a 4 horas.

25 18.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 17, caracterizado porque 3,20-dicetal de 9 beta, 10 alfa-pregnadieno-5,7-3,20-diona es convertido en 9 beta, 10 alfa-pregnadieno-4,6-3,20-diona.

30 19.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 17, caracterizado porque 3-cetal-9 beta, 10 alfa-ergostatrieno-5,7,22-3-ona es convertido en 9 beta, 10 alfa-ergostatrieno-4,6,22,3-ona.

306848



20.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 17, caracterizado porque 3,17-dicetal- 9 beta, 10 alfa-androstadieno-5,7-3,17-diona es convertido en 9 beta, 10 alfa-androstadieno-4,6-3,17-diona.

5 21.- Un método de producir un 3-ceto-4,6-bisdehídro 9 beta, 10 alfa-esteroide.

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

10 Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

20 ENE 1956

P. A.

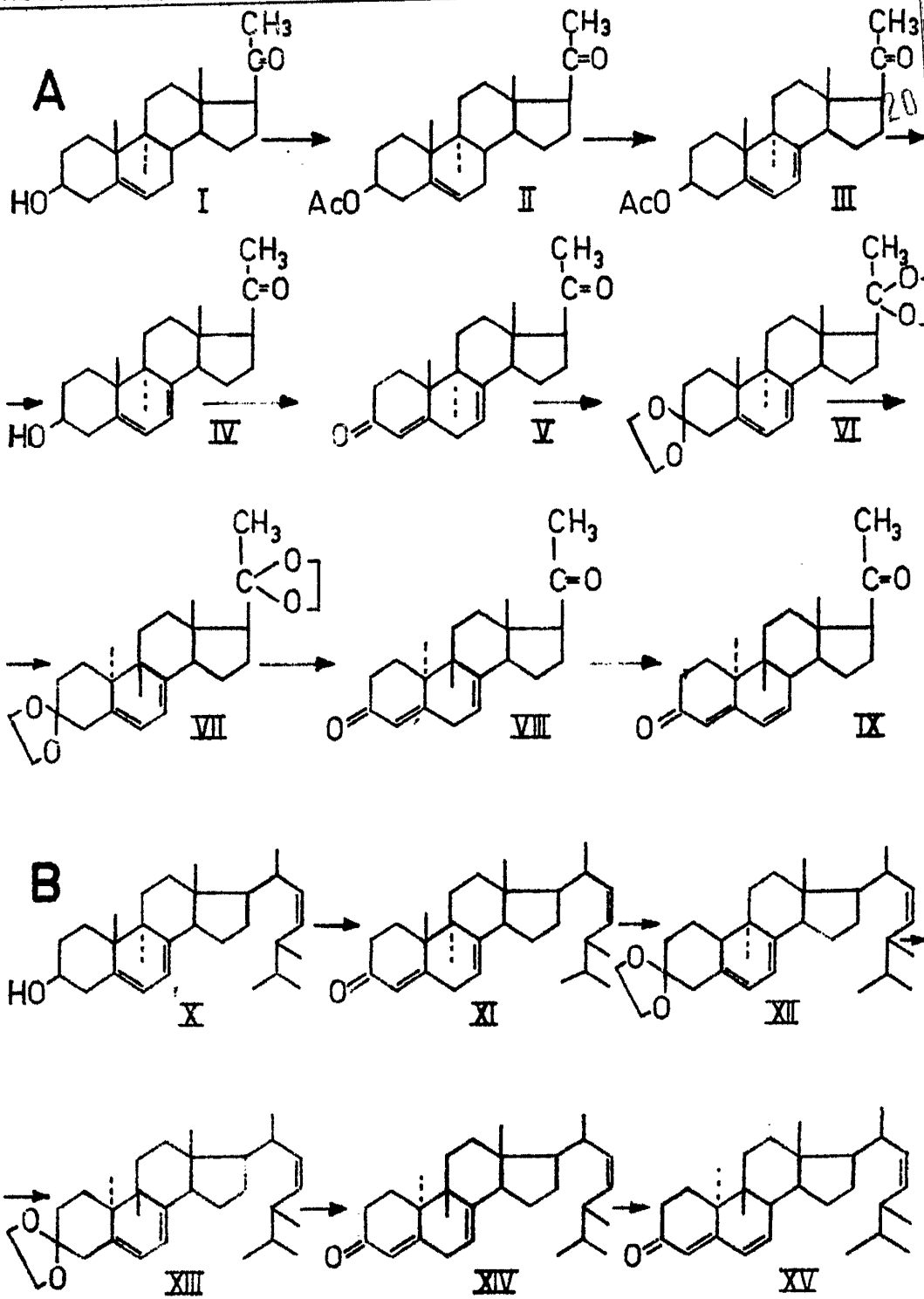
Alfonso de Elzaburu
Por Fecha

306848

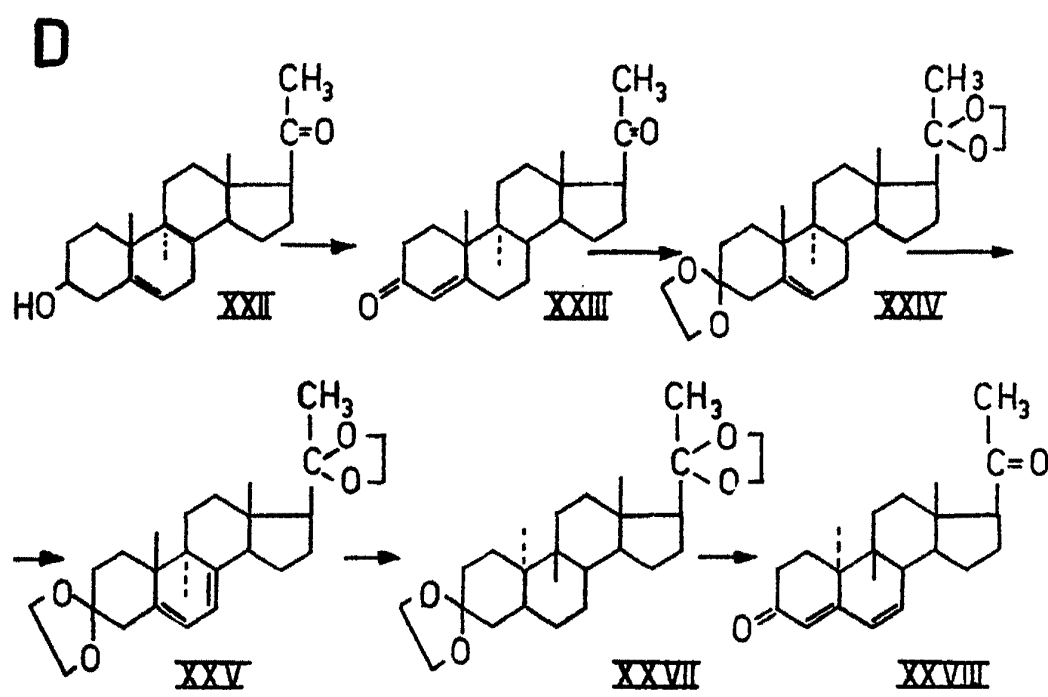
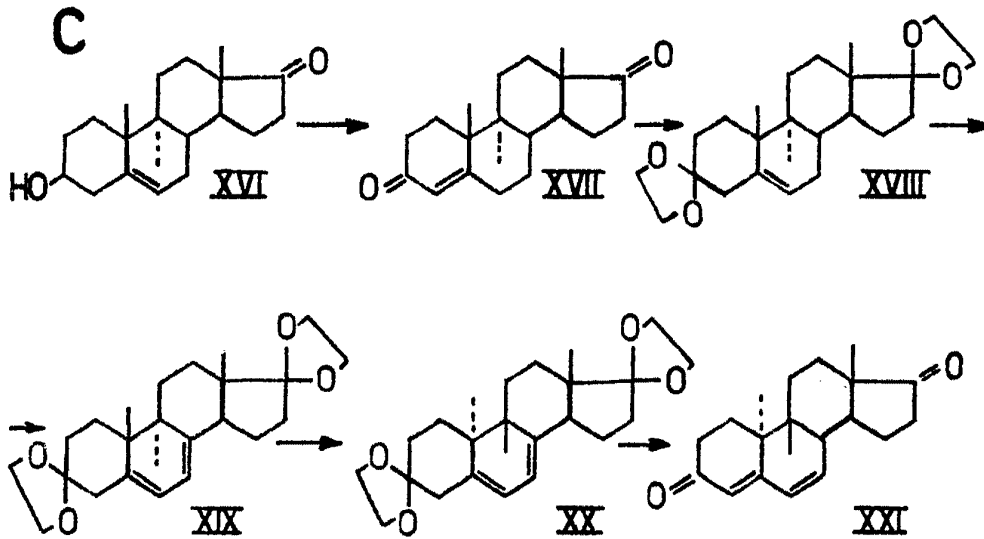
G.D.S.

- 32 -

M. May



ESCALA VARIABLE



306948

Albert J. Elzabury
Patent Attorney