

307438



PATENTE DE INVENCIÓN.

Case 5410/A.

Memoria Descriptiva
sobre

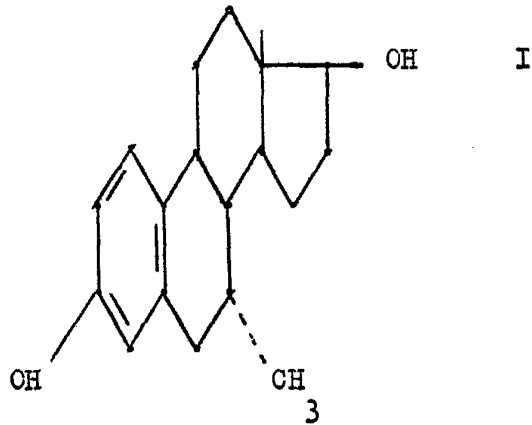
"Procedimiento para la obtención de un esteroide
de alta eficacia ostrogénica"

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

El objeto de la presente invención
es la obtención del 7 α -metilo-estradiol de
la fórmula



5.



10.

Este compuesto posee valiosas propiedades farmacológicas. Muestras especialmente en la rata hembra castrada, en administración subcutánea, tanto en el ensayo según Allen-Doisy (ceratinización de la vagina) como en el ensayo según Bülbring Burn (crecimiento del uterus) un efecto ostrogénico cuatro veces superior al oestradiol. Después de administración oral por sonda estomacal en la rata hembra castrada se comprueba, en el ensayo según Allen-Doisy, una intensidad tres veces mayor del efecto ostrogénico que en el oestradiol.

El nuevo compuesto se puede emplear por lo tanto como ostrogeno de alta eficacia.

El nuevo compuesto se puede obtener según métodos en sí conocidos, especialmente por aromatización del anillo A en un compuesto de la fórmula

30.

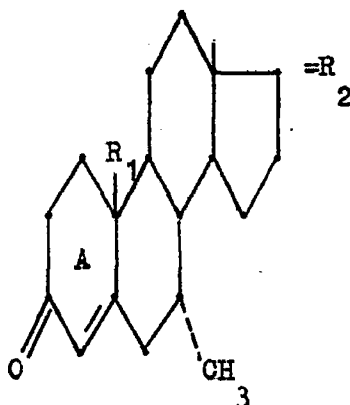
307438



22

II

5.



10. donde R_1 significa hidrógeno, un grupo hidroxilo libre o esterizado o un grupo metílico o hidroximetílico y R_2 un grupo hidroxilo o un resto transformable en un grupo hidroxilo, especialmente un resto oxigenado, por ejemplo, un grupo hidroxilo libre o funcionalmente modificado junto con un átomo de hidrógeno o un grupo oxo libre o funcionalmente modificado, y en el cual puede existir también otra doble unión en la posición 1,2, y en caso dado transformación del sustituyente en 17 en un grupo hidroxilo libre. Así se puede por ejemplo aromatizar un $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-7 α -metilo-androstadieno, insustituído en 19, de la fórmula de arriba, mediante pirólisis en el anillo A. Para ello se calienta el material de partida arriba mencionado en presencia o ausencia de un disolvente o diluyente, por ejemplo de un aceite mineral o de un hidrocarburo cíclico, tal como 9,10-dihidrofenantreno, por ejemplo a 200-600°C. Otro método para la aromatización consiste en tratar el mencionado $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-7 α -metilo-androstadieno, insustituído en 19, con litio y difenilo en presencia
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

307438



de metano difenílico según el método descrito en el Journal of the American Chemical Society, 86, 742 - (1964). Como disolvente se emplea preferentemente - tetrahidrofurano.

5. Efectuada la aromatización se transforma, en caso dado, el sustituyente en la posición 17 en forma en sí conocida en el grupo hidroxilibre.

El nuevo compuesto se puede obtener - también por pirólisis de un Δ^4 -3-oxo-7 α -metilo-10. 10-aciloxi-19-nor-androsteno de la fórmula II de arriba, y, si es necesario, transformación del sustituyente en 17 en un grupo hidroxilibre.

En estos materiales de partida el grupo aciloxi es especialmente el de un ácido carbónico, por ejemplo de un ácido carbónico alifático o aromático bajo, por ejemplo del ácido acético, trifluoroacético o benzoico. La eliminación según el presente procedimiento del grupo 10-aciloxi se efectúa mediante calentamiento del material de partida, 15. convenientemente a temperaturas por encima de 80^o, - 20. preferentemente en vacío, o mediante breve calentamiento en un disolvente o diluyente de alto punto de ebullición, especialmente en un hidrocarburo o éter, tal como tolueno, xilol, tetralina, decalina, dioxano, anisol o éter dimetílico del glicol dietilénico. 25. co.

El nuevo compuesto se puede obtener también tratando un $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-7 α -metilo-19-hidroxi androstadieno de la fórmula II de arriba con ácidos 30. o bases y, en caso dado, transformando el sustituyen

307438 2

- te en la posición 17 en un grupo hidroxilo libre. Como ácidos se emplean ventajosamente ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido clorosulfónico, ó ácidos carbónicos, tales como
5. ácido fórmico, acético o propiónico, y como bases por ejemplo los hidróxidos de metal alcalino, tal como el hidróxido sódico o potásico, o las bases de nitrógeno, tal como la piridina o formamida dimetílica. Siempre que los medios ácidos o básicos mencionados no disuelven los materiales de partida, se efectúa la reacción convenientemente en un disolvente, por ejemplo en un hidrocarburo, alcohol, éter o cetona, tal como benzol, xilol, metanol, etanol, dioxano o acetona.
- 10.

- Partiendo de los compuestos de la fórmula II de arriba, donde R significa un átomo de hidrógeno, se puede obtener el ¹7 α -metilo-estradiol tratándolos con medios deshidratantes, preferentemente aquellos que en los 10-metilo-esteroides introduzcan uniones dobles en la posición 1,2 ó 1,2 y 4,5. Como
15. tales sean mencionadas las quinonas, especialmente la 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona o cloroanil, ó el ácido selénico y sus derivados, tales como el dióxido de selenio o el óxido del selenio dibenzoiloxi. Esta deshidrogenización se efectúa en la forma usual,
20. por ejemplo en un disolvente, ventajosamente en un éter o alcohol, tal como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, etanol o butanol terciario, y convenientemente a temperatura más elevada. Los materiales de partida mencionados se puede tratar también con
25. microorganismos que introduzcan una doble unión en la
- 30.

307438

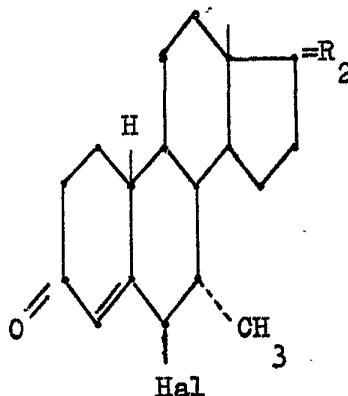
22 DIC 1947



5. posición 1,2 de un esteroide, por ejemplo con *Corynebacterium simplex*, *Didymella lycopersici*, *Bacillus subtilis* o *Septomyxa affinis*. Si es necesario se transforma entonces el sustituyente en la posición 17 en un grupo hidroxilo libre.

Otro procedimiento para la obtención del nuevo compuesto de la presente invención consiste en que sobre un Δ^4 -3-oxo-6 β -halógeno-7 α -metilo-19-nor-androsteno de la fórmula

10.



III,

15.

20.

donde R tiene el significado arriba indicado y Hal está por un halógeno, especialmente por bromo, se deja reaccionar un ácido y en caso dado el sustituyente en la posición 17 se transforma en un grupo

25.

hidroxilo libre. Ventajosamente se emplean ácidos fuertes, convenientemente ácidos minerales, por ejemplo los arriba mencionados. La reacción según la presente invención se puede efectuar en uno de los disolventes arriba mencionados. Resultados especialmente favorables se logran al reaccionar con

30.

3074382

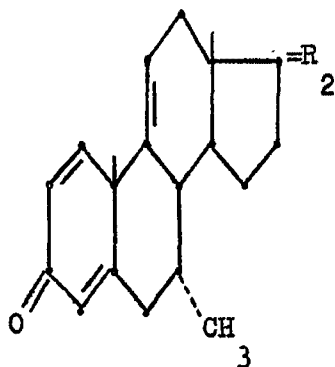


ácido clorhídrico en acetona.

Además, el nuevo compuesto se puede obtener de un $\Delta^{1,4,9(11)}$ -3-oxo-7 α -metilo-androsta-
dieno de la fórmula

5.

10.



IV,

15.

donde R² tiene el significado de arriba, mediante tratamiento con zinc e hidratación del $\Delta^{1,3,5(10)}$ -9(11)

-3-hidroxi-7 α -metilo-ostetraeno formado y en caso dado transformación del sustituyente R² en el grupo hidroxilo libre. La hidratación se puede realizar también después de la última transformación. El tratamiento con cinc se efectúa ventajosamente en piridina hidratada, por ejemplo piridina-agua (9:1), o un alcohol o glicol, tal como etanol o glicol etilénico. Para la hidratación se emplea ventajosamente hidrógeno catalíticamente activado o nascente, por ejemplo hidrógeno y catalizadores de palladio o sodio o potasio en amoniaco líquido.

Finalmente se puede obtener el nuevo compuesto según el siguiente procedimiento nuevo que

30.

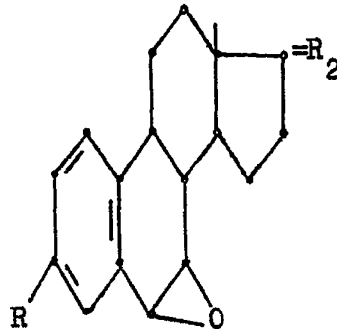
307438 220



permite una introducción estereoespecífica del grupo 7α -metílico. Consiste en que el $6,7\beta$ -epóxido de un $\Delta^{1,3,5(10)}$ -ostratrieno 3,17-dioxigenado de la fórmula

5.

10.



V,

15.

donde R representa un grupo hidroxil libre o funcionalmente modificado, por ejemplo esterizado o eterizado, y R_2 tiene el significado arriba indicado, se reacciona con un compuesto metílico de metal, por ejemplo un halogenuro de magnesio metílico, especialmente un bromuro ó yoduro de magnesio metílico, ó

20.

con litio metílico, en el compuesto 6-hidroxi- 7α -metílico obtenido, si se desea el grupo hidroxil se elimina después de esterización del mismo, y, si se desea, los grupos existentes en la posición 3 y 17 se

25.

transforman en forma conocida en grupos hidroxil libres. La reacción según el presente procedimiento con el halogenuro de magnesio metílico se efectúa ventajosamente en un éter, tal como éter dietílico, tetrahydrofurano o dioxano, o en un hidrocarburo aromático, tal como benzol. La eliminación hidrogenolítica

30.



5. tica del grupo hidroxil en el compuesto 6-hidroxi-7 α -metílico se efectúa convenientemente con hidrógeno catalíticamente activado o nascente. El grupo 6-hidroxi- se puede esterizar también, por ejemplo - con un derivado reaccionable, funcional de un ácido carbónico o sulfónico, por ejemplo uno de los mencionados al principio, y a continuación disociar hidrogenolíticamente, por ejemplo con níquel Raney.

10. Un grupo hidroxil funcionalmente modificado en la posición 17 en los materiales de partida arriba mencionados es por ejemplo un grupo hidroxil esterizado con un ácido carbónico o sulfónico orgánico, especialmente con uno con máximo 20 átomos de carbono, por ejemplo el ácido fórmico, acético, propiónico, butírico, valeriánico, caprónico, trimetilacético, undecílico, ciclopropilcarbónico, ciclo-pentilcarbónico, ciclohexilacético, fenilacético, -fenilpropiónico, fenoxiacético, acetoacético, dietilaminoacético, glicólico, bisglicólico, asparagínico,
15. benzoico, o-sulfobenzoico, furano-2-carbónico o nicotínico, o el ácido metano-, etano-, benzol- ó toluenosulfónico ó un grupo hidroxil esterizado con un alcohol alifático bajo, tal como metilo ó etilo, con un alcohol aralifático, tal como un alcohol bencílico,
20. co, o un alcohol heterocíclico, tal como tetrahidropiranol. Un grupo oxo funcionalmente modificado es por ejemplo un grupo oxo cetalizado, un grupo oxímico, o hidrazónico.

30. La transformación de un sustituyente oxigenado en 17 en el grupo hidroxil libre se efectúa

307438



- en todos los procedimientos arriba mencionados en forma en sí conocida. Así se puede disociar un grupo hidroxil esterizado o esterizado por ejemplo en forma hidrolítica o hidrogenolítica. Un grupo oxo cataliza
5. do se puede liberar por ejemplo por hidrólisis ácida y a continuación reducir según métodos conocidos al grupo hidroxil. Asimismo, se puede transformar un grupo hidroxil funcionalmente modificado, por ejemplo esterizado o esterizado, en la posición 3 de los derivados del 7-metilo-estradiol obtenidos, en forma
10. en sí conocida, al grupo hidroxil libre.

- Los materiales de partida son en su mayor parte conocidos. Los nuevos materiales de partida se pueden obtener según métodos en sí conocidos.
15. Así se pueden obtener por ejemplo los compuestos Δ^4 -3-oxo-7 α -metílicos de la serie androstánica y 19-nor-androstánica de las fórmulas II, III y IV de arriba de los correspondientes $\Delta^{4,6}$ -3-oxo-androstadienos ó -19-nor-androstadienos, insustituídos en
20. 7, mediante tratamiento con yoduro de magnesio metílico en presencia de cloruro de cobre-I ó acetato de cobre-II y ulterior hidrólisis. Los productos obtenidos se pueden deshidratar en la posición 1,2 mediante dióxido de selenio o quinonas, especialmente 2,3-
25. dicloro-5,6-diciano-benzoquinona, en alcoholes, tales como butanol terc. ó pentanol terc., ó con enzimas de hongos de la clase Fusarium, Didymella, Corynebacterium o Bacillus subtilis o sphaericus, y en caso dado hidroxilar en la posición 19, antes o después de des-
30. hidratación, con enzimas de hongos de la clase -

307438



2 DIC

- Corticium o Pericularia. Los Δ^4 -3-oxo-7 α -metilo-10-aciloxi-19-nor-androstenos se pueden obtener por reacción de Δ^4 -3-oxo-7 α -metilo-19-hidroxi-androstenos con tetraacilatos de plomo, especialmente tetraacetato de plomo, en disolventes apolares, tales como benzol o ciclohexano. Los Δ^4 -3-oxo-7 α -metilo-19-nor-androstenos mediante reacción con amidas o imidas del ácido N-halógeno-carbónico, tal como N-bromo-acetoamida o N-bromo-succinimida.
- 5.
10. Los 6,7 β -epóxidos de la fórmula V, empleados en el nuevo procedimiento, se pueden obtener de los correspondientes $\Delta^{1,3,5(10),6}$ -ostratetraenos por reacción con amidas del ácido N-halógeno-carbónico o imidas del ácido N-halógeno-carbónico, por ejemplo las arriba mencionadas, y tratamiento de las 6,7-halohidrinias obtenidas con alcalis, ventajosamente con hidróxido potásico en dioxano acuoso. Los grupos oxo, en caso dado existentes en los materiales de partida, se pueden, si se desea, catalizar en forma conocida,
- 15.
20. por ejemplo con alcanoles bajos o glicoles, tal como metanol o glicol etilénico.
- El nuevo compuesto se puede emplear como medicamento en forma de preparados farmacéuticos que contengan este compuesto junto con materiales vehí-
25. los sólidos o líquidos, orgánicos o inorgánicos, farmacéuticos, que sean adecuados para la administración enteral, por ejemplo oral, o parental. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con el nuevo compuesto,
30. tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, fécula,

307438



- estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, colestestina u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por
5. ejemplo como tabletas, grageas, cápsulas, o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, de estabilización, reticulación o emulsi
10. ón, sales para variar la presión osmótica o topea. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos.

- La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados Celsio.
- 15.

EJEMPLO 1.

- A una solución de yoduro de magnesio metílico (obtenida por reacción de una solución de 3,8 ml de yoduro metílico en 20 ml de éter sobre 1,200 g de virutas de magnesio) se agregan agitando 500 mg de $\Delta^{1,3,5(10)}$ -3-metoxi-6,7 β -óxido-17 β -hidroxi-
20. oestratrieno, disueltos en 10 ml de éter y 30 ml de benzol.

- A continuación se mezcla la mezcla de reacción con otros 50 ml de benzol y, después de haber destilado el éter (punto de ebullición de la mezcla unos 75°) se hierve al reflujo durante 6 horas. Después se enfría la suspensión formada, se la diluye con éter, se mezcla enfriando y agitando fuertemente con solución de cloruro amónico saturada, la
- 25.
- 30.

307438



- solución orgánica se lava con agua, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua. El residuo amorfo (510 mg) se compone además de huellas de material de partida y una pequeña parte de productos fenólicos, de
5. una mezcla de dos dioles isómeros. Mediante cromatografía en óxido de aluminio (actividad II) se pueden separar fácilmente ambos productos, ya que uno, bajo disociación de agua, se transforma en el 3-metoxi-6-metilo-17 β -hidroxi- Δ ^{1,3,5(10),6}-ostrotetraeno y
10. ya en las primeras fracciones se eluye. Con mezclas polares (benzol-éster acético) sigue entonces el Δ ^{1,3,5(10)}-3-metoxi-6,17 β -dihidroxi-7 α -metilo-ostratrieno (255 mg) que directamente, sin ulterior limpieza, se somete a la hidrogenólisis. Para ello se
15. disuelve el producto en bruto en metanol y se hidrata empleando carbón de palladio al 10 % como catalizador. Después de recibir 1,1 mol de hidrógeno se interrumpe la reacción, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío al chorro
20. de agua. El éter 3-metilico del 7 α -metilo-ostradiol obtenido se trata en la forma usual con hidrocloreuro de piridina con lo que se obtiene el 7 α -metilo-ostradiol en bruto en un rendimiento de aproximadamente 60%. El compuesto cristaliza de éter como solvato en
25. prismas incoloras que a 119-120° funden bajo disociación de éter.
- El Δ ^{1,3,5(10)}-3-metoxi-6,7 β -óxido-17 β -hidroxi-ostratrieno, que sirve de material de partida, se puede obtener como sigue.
30. 3,90 g de 6-dehidro-ostron se suspenden

307438²²⁰



en una mezcla de 14 ml de metanol y 10 ml de cloruro metilénico, después de lo cual a unos 15-20° en el -
plazo de 30 minutos se agrega una solución de 2,0 g
de hidróxido sódico en 40 ml de agua. Después se go -
5. tean en el plazo de 90 minutos, agitando bien, 5,6 ml
de sulfato dimetílico, se agregan nuevamente 2,5 g de
hidróxido sódico en 5 ml de agua y 4,8 ml de sulfato
dimetílico y a continuación se destila el cloruro me-
tilénico empleado como disolvente. Mediante adición -
10. de agua se precipita el éter 3-metílico formado. El
compuesto funde después de recristalización de cloru-
ro metilénico-metanol a 118-120°.
(3,4 g).

2,0 g del éter metílico del 6-dehidroos-
15. tron, así obtenido, se disuelven en 150 ml de éter y
de ácido perclórico al 8 % y 1,40 g de N-bromo-aceto-
amida. Después de agitar 30 minutos a 20° se diluye,
la mezcla de reacción con éter y agua, la solución -
etérica se lava con solución del 10 % de yoduro potá-
20. sico y tiosulfato sódico y con agua, se seca y a unos
30° se evapora en vacío al chorro de agua (2,9 g) -
2,0 g del residuo de evaporación amorfo se disuelven
a continuación en 25 ml de dioxano y la solución se
agita, después de agregar 2,0 g de hidróxido potásico
25. en 12,5 ml de agua, durante 35 minutos a 80°. La mez-
cla enfriada se mezcla con agua, el producto precipi-
tado se filtra, se lava con agua, se recibe en cloru-
ro metilénico-éter, la solución se seca con sulfato -
sódico y se evapora en vacío al chorro de agua. El -
30. éter 3-metílico del 6,7 β -óxido-ostron cristalino -



307438

2200

obtenido (1,423 g) funde, después de disolver y precipitar una vez de cloruro metilénico /éter/éter de petróleo, a 177-180°.

- 980 mg de este compuesto se disuelven en 50 ml de tetrahidrofurano y se agrega a una solución de 2,0 g de litio-tri-butoxi terc.-hidruro de aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano recién destilado. La mezcla se agita durante 2 horas a 5° bajo nitrógeno, después se mezcla cuidadosamente, enfriando bien, con 1 ml de acetona en 10 ml de tetrahidrofurano y con 1 ml de agua en 10 ml de tetrahidrofurano, se filtra de las partes inorgánicas y el filtrado se evapora en vacío al chorro de agua. El residuo de evaporación se disuelve en cloruro metilénico-éter (1:5), la solución se lava consecutivamente con solución saturada de sal de Seignette y con agua, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua. El producto en bruto cristalino (975 mg) dá, después de disolver y precipitar de cloruro metilénico/éter, 778 mg de $\Delta^{1,3,5(1)}$ -3-metoxi-6,7 β -óxido-17 β -hidroxi-ostatrieno puro del P.F. 119-120°. De las lejías madre se pueden obtener otros 76 mg del mismo producto.

EJEMPLO 2 -

25. 2,0 g de acetato de plomo-(IV) se hierven brevemente junto con 2,0 g de carbonato de calcio en 200 ml de benzol absoluto. A la mezcla enfriada se agregan 2,0 g de Δ^4 -3,17-dioxo-7 α -metilo-19-hidroxi-androsteno y a continuación se hierve durante 12 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se

307438



5. enfría a 25°, se filtra de las partes insolubles, el filtrado se lava consecutivamente con agua, solución de yoduro potásico al 5 % y solución de tiosulfato sódico al 5 % y nuevamente con agua, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua. El producto en bruto así obtenido se suspende entonces en 50 ml de decalina y la suspensión se calienta 45 minutos a 150°.

10. La mezcla de reacción se enfría lentamente a 20°, el 7 α -metilo-ostron (1,15 g) precipitado se filtra en vacío, se lava ulteriormente con éter-éter de petróleo (1:1) y se seca en vacío. El compuesto da, después de reducción con hidruro de litio-aluminio en exceso en tetrahidrofurano, en un 80 % de rendimiento el 7 α -metilo-estradiol del P.F. 118-120°.

15. Es idéntico en todos los aspectos a los preparados descritos en el Ejemplo 1.

El Δ^4 -3,17-dioxo-7 α -metilo-19-hidroxi-androsteno empleado como material de partida se obtiene por ejemplo como sigue:

20. La reducción del acetato enólico del Δ^4 -3-oxo-7 α -metilo-17 β -acetoxi-androsteno con borohidruro sódico da el Δ^5 -3 β -hidroxi-7 α -metilo-17 β -acetoxi-androsteno que, por acetilización, adosamiento de ácido subclórico a la doble unión Δ^5 , ulterior reacción con acetato de plomo-(IV)-yodo, saponificación de los restos acetoxi en el 3,17 β -diacetoxi-5 α -cloro-6,19 β -óxido-7 α -metilo-androstano formado, ulterior oxidación a la 3,17-dicetona y disociación de ácido clorhídrico mediante calentamiento con

25. piridina, se transforma en el Δ^4 -3,17-dioxo-6,19 β -

30.



óxido-7 α -metilo-androsteno. 1,0 g del mismo dan al calentar con polvo de cinc en ácido acético glacial-agua 760 mg de Δ^4 -3,17-dioxo-7 α -metilo-19-hidroxi-androsteno puro.

5. EJEMPLO 3 -

- Una solución de 500 mg de Δ^4 -3-oxo-7 α -metilo-17 β -acetoxi-19-nor-androsteno en 4 ml de dioxano abs., 0,8 ml de éster etílico del ácido ofórmico y 0,04 ml de etanol abs. se mezcla con 0,2 ml de ácido sulfúrico concentrado en 5 ml de dioxano y se agita durante 20 minutos a 20°. Después de agregar 0,5 ml de piridina se evapora el disolvente en vacío al chorro de agua y al alto vacío, el residuo se mezcla con agua y éter, la capa orgánica, se lava nuevamente con agua, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua. Se obtienen 590 mg de un aceite amarillo del que por cromatografía en óxido de aluminio neutro (actividad II) se obtienen 303 mg de $\Delta^{3,5}$ -3-etoxi-7 α -metilo-17 β -acetoxi-19-nor-androstadieno cristalino. El compuesto muestra en el espectro infrarrojo, entre otras, bandas, en 5,80, 6,00, 6,15, 8,10, 8,03, 9,60 y 9,75 μ . Se disuelven sin ulterior limpieza directamente en 10 ml de acetona, se mezcla con una solución de 180 mg de acetato sódico en 1,3 ml de agua, se enfría a unos -15° y la mezcla se agita después de agregar 255 mg de N-bromo-succinimida y 0,2 ml de ácido acético glacial durante 2 horas a -15 hasta -20°. Después se le agregan a la mezcla de reacción consecutivamente una solución de 300 mg de yoduro potásico en 1,5 ml de agua y 400 mg de tiosul

307438



fato sódico en 2 ml de agua, la mezcla se diluye con éter, la capa orgánica se lava con agua, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua. El Δ^4 -3-oxo-6-bromo-7 α -metilo-17 β -acetoxi-19-nor-androsteno -

5. en bruto obtenido se disuelve en 5 ml de acetona y después de agregar 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado se hierve al reflujo durante 2 horas. La elaboración usual dá el 7 α -metilo-estradiol-17-acetato amorfo que en el espectro infrarrojo muestran,

10. entre otras, bandas en 2,82, 5,80, 6,20 (6,32), 6,68, 8,07, 9,60 y 9,75 μ .

EJEMPLO 4 -

Una solución de 296 mg de 17-acetato del 7 α -metilo-estradiol en bruto en 5 ml de metanol se

15. deja reposar junto con una solución de 350 mg de carbonato potásico en 1,5 ml de agua durante 15 horas a 20°. Después se concentra la mezcla de reacción por evaporación en vacío al chorro de agua, el residuo se mezcla con agua y éter y se elabora en la forma

20. usual. La ulterior cromatografía en silicagel dá, además de 35 mg de material de partida, 149 mg de 7 α -metilo-estradiol puro del P.F. 120 (de éter);

$[\alpha]_D^{25} = + 68^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,480 en etanol). En el espectro ultravioleta máxima en 200 m μ ($\epsilon = 8900$) y

25. 282 m μ ($\epsilon = 2600$).

EJEMPLO 5 -

A una solución de 250 mg de litio en una mezcla de 4,6 g de difenilo y 25 ml de tetrahidrofurano se agregan 0,55 ml de metano difenílico y 1 g

30. de 3-oxo-7 α -metilo-17-etilenodioxi- $\Delta^{1,4}$ -androst

307438



- dieno enjuagando ulteriormente con 5 ml de tetrahydrofurano. Después de hervir durante 2 horas, agitando, en corriente de nitrógeno, se enfría con una mezcla de hielo-metanol y se mezcla con 2,5 g de cloruro amónico. Se descolora la solución. 10 minutos más tarde se mezcla con 7,5 ml de agua y con benzol, Después se lava con solución de sal común diluida, se extrae ulteriormente con benzol, se seca y se evapora en vacío. El residuo se mezcla con 30 ml de ácido acético al 90%
5. y el matraz llenado con nitrógeno se calienta en el - plazo de 25 minutos de 60° a 80°. Después se evapora en vacío y ésta operación se repite nuevamente con benzol. El residuo se cromatografía en 30 g de óxido de aluminio (actividad II). El 7-metilo-ostron se eluye con benzol, del que, después de disolver y precipitar de una mezcla de cloruro metilénico-éter, se obtienen 350 mg. Este funde a 233-236°, no muestra con un preparado auténtico de comparación ninguna disminución del punto de fusión y tiene también un espectro infrarrojo idéntico.
10. 250 mg del 7-metilo-ostron arriba descrito se disuelven en 10 ml de tetrahydrofurano absoluto y esta solución se vierte a una suspensión de 150 mg de hidruro de litio-aluminio en 10 ml de tetrahydrofurano, enjuagándose ulteriormente con 10 ml de tetrahydrofurano. La mezcla se hierve agitando durante una hora al reflujo. Se enfría entonces la mezcla de reacción a 0° y se mezcla enfriando con 1 ml de éster acético en 5 ml de tetrahydrofurano y a continuación con
15. una solución de 0,5 ml de agua en 50 ml de tetrahydro
- 20.
- 25.
- 30.



furano. Después se filtra en vacío la suspensión de los componentes inorgánicos, se lava ulteriormente con tetrahidrofurano y se mezcla con 5 g de sulfato sódico; los filtrados reunidos se concentran por evaporación en vacío al chorro de agua. El residuo obtenido (230 mg) se recristaliza de éter, con lo que se obtienen 180 mg del 7 α -metilo-estradiol del P.F. - 119-120 $^{\circ}$.

N O T A

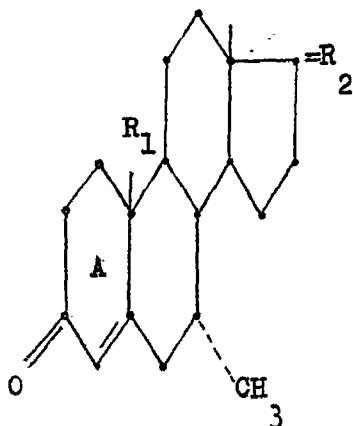
10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fechas 24 de Diciembre de 1.963, 27 de Mayo y 3 de Diciembre de 1.964 bajo los números 15945/63, 6914/64 y 15653/64 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, en España "Procedimiento para la obtención de un esteroide de alta eficacia estrogénica", caracterizándose por lo siguiente:

1 $^{\circ}$.- "Procedimiento para la obtención de un esteroide de alta eficacia estrogénica" concretamente el 7 α -metilo-estradiol, caracterizado porque es un compuesto de la fórmula

307438



5.



II,

10. donde R¹ significa hidrógeno, un grupo hidroxilo libre o esterizado o un grupo metílico o hidroximetílico y R² un resto transformable en un grupo hidroxilo, y en el cual también puede existir una doble unión en la posición 1,2, el anillo A se aromatiza y, en caso dado, el sustituyente en la posición 17 se transforma en un grupo hidroxilo libre.

15. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-7 α -metilo-androstadieno insustituído en 19 de la fórmula II se aromatiza por pirólisis en el anillo A.

20. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque los materiales de partida se calientan a 200 - 600°C en presencia o ausencia de un disolvente o diluyente.

25. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque los materiales de partida se tratan en forma conocida con litio y difenilo en presencia de metano difenílico.

30. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque el tratamiento se efectúa

307438



túa en tetrahidrofurano.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque un Δ^4 -3-oxo-7 α -metilo-10-aciloxi-19-nor-androsteno de la fórmula II se piroliza.

5. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado porque la pirólisis se efectúa calentando los materiales de partida a temperaturas por encima de los 80º.

10. 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado porque los materiales de partida se calientan durante breve tiempo en un disolvente o diluyente de alto punto de ebullición.

15. 9ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-7 α -metilo-19-hidroxi-androstadieno de la fórmula II se trata con ácidos o bases.

10ª.- Procedimiento según la reivindicación 9ª, caracterizado porque los materiales de partida se tratan con un ácido mineral.

20. 11ª.- Procedimiento según la reivindicación 9ª, caracterizado porque los materiales de partida se tratan con un ácido sulfónico.

25. 12ª.- Procedimiento según la reivindicación 9ª caracterizado porque los materiales de partida se tratan con un ácido carbónico.

13ª.- Procedimiento según la reivindicación 9ª caracterizado porque los materiales de partida se tratan con un hidróxido de metal alcalino.

30. 14ª.- Procedimiento según la reivindicación 9ª, caracterizado porque los materiales de partida se



tratan con una base de nitrógeno.

5. 15ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque los compuestos de la fórmula II, donde R¹ significa un átomo de hidrógeno, se tratan con medios de efecto deshidratante.

10. 16ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 16ª, caracterizado porque como medio de efecto deshidratante se emplean aquellos que en los 10-metilo-esteroides introducen uniones dobles en la posición 1,2 ó 1,2 y 4,5.

17ª.- Procedimiento según la reivindicación 16ª caracterizado porque como medio deshidratante se emplea una quinona.

15. 18ª.- Procedimiento según la reivindicación 16ª caracterizado porque como medio deshidratante se emplea cloroanilina ó 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzocuina.

20. 19ª.- Procedimiento según la reivindicación 16ª caracterizado porque como medio deshidratante se emplea dióxido de selenio en un alcohol alifático terciario.

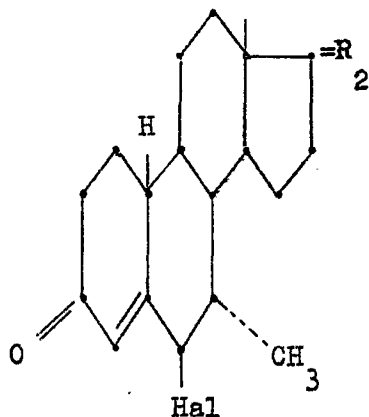
20ª.- Procedimiento según la reivindicación 16ª caracterizado porque como medio deshidratante se emplean microorganismos de efecto deshidratante.

25. 21ª.- Procedimiento según la reivindicación 19ª caracterizado porque como microorganismos se emplean *Corynebacterium simplex*, *Bacillus subtilis*, *Didymella lycopersici* ó *Septomyxa affinis*.

30. 22ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque sobre un compuesto de la fórmula



5.



III,

10.

donde R significa un grupo hidroxilo o un resto transformable en un grupo hidroxilo y Hal está por un átomo de halógeno, se dejan reaccionar ácidos y en caso dado el sustituyente en la posición 17 se transforman en un grupo hidroxilo.

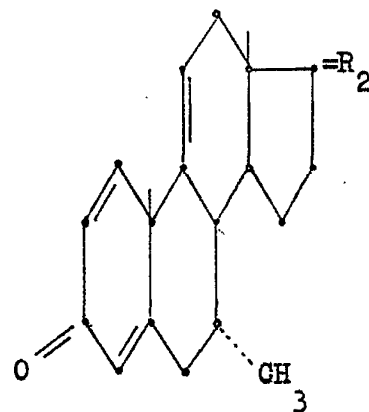
15.

23ª.- Procedimiento según la reivindicación 22ª, caracterizado porque se emplea un ácido fuerte.

20.

24ª.- Procedimiento según la reivindicación 23ª caracterizado porque se emplea ácido clorhídrico en acetona.

25.



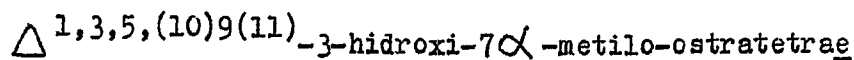
IV,

30.

307438²



donde R significa un grupo hidroxilo o un resto transformable en un grupo hidroxilo, se trata con cinc y el



no formado se hidrata y, en caso dado, el sustituyente

5. te en la posición 17 se transforma en un grupo hidroxilo libre.

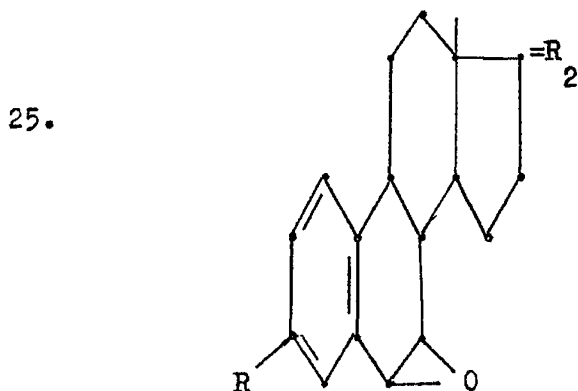
26ª.- Procedimiento según la reivindicación 25ª, caracterizado porque el tratamiento se efectúa con cinc en piridina acuosa.

10. 27ª.- Procedimiento según la reivindicación 25ª, caracterizado porque la hidratación se efectúa mediante hidrógeno catalíticamente activado o nascente.

15. 28ª.- Procedimiento según la reivindicación 28ª, caracterizado porque como catalizador se emplea un catalizador de palladio.

29ª.- Procedimiento según la reivindicación 25ª, caracterizado porque la hidratación se efectúa mediante sodio en amoníaco líquido.

20. 30ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un compuesto de la fórmula



V,

30.

307438



- donde R significa un grupo hidroxil libre o funcionalmente modificado y R un grupo hidroxil libre o un resto transformable en un grupo hidroxil libre, - se reacciona con un compuesto de metal metálico, -
5. en el compuesto 6-hidroxil-7 α -metálico obtenido se elimina el hidroxil, en caso deseado después de esterización del mismo, y en caso dado el sustituyente en la posición 17 se transforma en el grupo hidroxil libre.
10. 31^a.- Procedimiento según la reivindicación 30^a, caracterizado porque como compuesto de metal metálico se emplea un halogenuro de magnesio metálico.
15. 32^a.- Procedimiento según la reivindicación 30^a, caracterizado porque como compuesto de metal metálico se emplea litio metálico.
20. 33^a.- Procedimiento según la reivindicación 30^a, caracterizado porque la eliminación hidrogenolítica del grupo hidroxil en el compuesto 6-hidroxil-7 α -metálico se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado o nascente.
25. 34^a.- Procedimiento según la reivindicación 30^a, caracterizado porque el grupo 6-hidroxil se esteriza con un ácido sulfónico o carbónico y después se disocia con níquel Raney.
30. 35^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a-34^a, caracterizado porque como materia prima de partida se emplean compuestos de la fórmula I hasta 5 donde R₂ significa un resto oxigenado transformable en un grupo hidroxil libre.

307438



5. 36ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª-34ª, caracterizado, porque como materiales de partida se emplean compuestos de las fórmulas I hasta V, donde R significa un grupo hidrox²i funcionalmente modificado o un grupo oxo libre o funcionalmente modificado.

10. 37ª.- Procedimiento, según la reivindicación 36ª, caracterizado porque como materiales de partida se emplean compuestos de las fórmulas I hasta V donde R representa un grupo hidrox²i esterizado o eterizado.

15. 38ª.- Procedimiento, según la reivindicación 36ª, caracterizado, porque como materiales de partida se emplean compuestos de las fórmulas I hasta V donde R representa un grupo oxo libre² o cetalizado.

20. 39ª.- "Procedimiento para la obtención de un esteroide de alta eficacia estrogénica"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta memoria consta de veintisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2/2 DIC. 1964

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME,

J. GOMEZ ACEBO / MODA
S.A.