



U.L. 304

307439

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 5410/B

Memoria Descriptiva
sobre

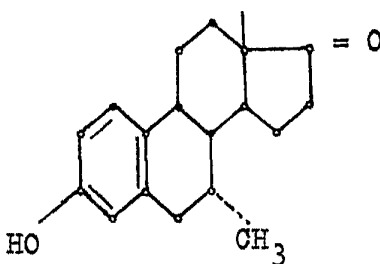
"Procedimiento para la obtención de un esteroide de alta eficacia oestrogénica".

==.==.==.==.==.==

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

=====

El objeto de la presente invención es la obtención del 7^a-metilo-ostron de la fórmula

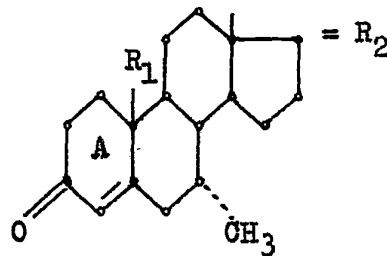


I



- y de su éter 3-metílico. Estos compuestos poseen elevada eficacia ostrogénica. Así muestra el 7α -metilostron en la rata hembra castrada, en administración subcutánea, en el ensayo según Allen-Doisy (ceratinización de la vagina) un efecto ostrogénico tres veces superior y en el ensayo según Bülbring Burn (crecimiento del úterus) un efecto dos veces superior que la ostrona. Después de administración oral del 7α -metilostron 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 ostron. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como ostrogenos de alta eficacia.

- Los nuevos compuestos se pueden obtener especialmente por aromatización del anillo A en un compuesto de la fórmula



- donde R_1 significa hidrógeno, un grupo hidroxilo libre o esterizado o un grupo metílico o hidroximetílico y R_2 un grupo oxo o un resto transformable en ese, por ejemplo un resto oxigenado, por ejemplo un grupo hidroxilo libre o funcionalmente modificado junto con átomo de hidrógeno o un grupo oxo funcionalmente modificado, y donde también puede existir otra unión do-

307439

- 3 -



- ble en la posición 1,2, y en caso dado transformación del sustituyente en 17 en un grupo oxo libre y/o del grupo 3-hidroxi en un grupo 3-metoxi. Así se puede por ejemplo aromatizar un $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-7 α -metilo-
5. andostradieno de la fórmula II de arriba por pirólisis en el anillo A. Para ello se calienta el mencionado material de partida en presencia o ausencia de un disolvente o diluyente, por ejemplo de un aceite mineral o de un hidrocarburo cíclico, tal como 9,10-
10. dihidro-fenantreno, por ejemplo a 100-600°C. Otro método para la aromatización consiste en tratar el mencionado $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-7 α -metilo-andostradieno, insustituído en 19, con litio y difenilo en presencia de metano difenílico según el método descrito en el
15. Journal of American Chemistry Society 86, 742 (1964). Como disolvente se emplea preferentemente tetrahydrofurano.

- Efectuada la aromatización se transforma por ejemplo un grupo oxigenado en la posición 17 en
20. el grupo oxo libre y/o, si se desea, el grupo 3-hidroxi en un grupo 3-metoxi.

- Los nuevos compuestos se pueden obtener también mediante pirólisis de un Δ^4 -3-oxo-7 α -metilo-
25. 10-aciloxi-19-nor-andostreno de la fórmula II de arriba y, si es necesario, transformación del sustituyente 17 en un grupo oxo libre y/o del grupo 3-hidroxi en el grupo metoxi. En estos materiales de partida el grupo aciloxi es especialmente el de un ácido carbónico, por ejemplo de un ácido carbónico bajo alifático o aromá-
30. tico, por ejemplo del ácido acético, trifluoroacético



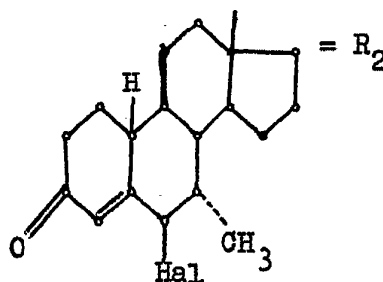
- o benzoico. La eliminación según el presente procedimiento del grupo 10-aciloxi se efectúa mediante calentamiento del material de partida, convenientemente a temperaturas por encima de los 80°, preferentemente en vacío o mediante breve calentamiento en un disolvente o diluyente de alto punto de ebullición, especialmente en un hidrocarburo o éter, tal como tolueno, xilol, tetralina, decalina, dioxano, anisol o éter dietilenglicoldimetílico.
- 5.
10. Los nuevos compuestos se pueden obtener también tratando un $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-7 α -metilo-19-hidroxi-andostradieno de la fórmula II de arriba con ácidos o bases y transformando, en caso dado, el sustituyente en la posición 17 en un grupo oxo libre y/o el grupo 3-hidroxi en el grupo metoxi. Como ácidos se emplean ventajosamente los ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido clorosulfónico, o ácidos carbónicos, tales como el ácido fórmico, acético o propiónico, y como bases por ejemplo, los hidróxidos de metal alcalino, tales como los hidróxidos de sodio o potasio, o las bases de nitrógeno, tales como piridina o formamida dimetílica. Siempre que los medios ácidos o básicos mencionados no disuelven los materiales de partida se efectúa la
- 15.
- 20.
- 25.
30. Partiendo de los compuestos de la fórmula II de arriba, donde R₁ significa un átomo de hidrógeno, se puede obtener el 7 α -metilo-ostrano tratándolos



- con medios de efecto deshidratantes, preferentemente con aquéllos que en los 10-metilo-esteroides introduzcan uniones dobles en la posición 1,2 ó 1,2 y 4,5. Como tales sean mencionadas las quinonas, especialmente la 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona o cloroanil, o ácido selénico y sus derivados, tal como dióxido de selenio o el óxido del selenio dibenzoiloxi. Esta deshidrogenización se efectúa en la forma usual, por ejemplo en un disolvente, ventajosamente en un éter o alcohol, tal como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, etanol o butanol terc., y convenientemente a temperatura más elevada. Los compuestos de partida mencionados se pueden tratar también con microorganismos que introduzcan una unión doble en la 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 oxo libre y/o el grupo 3-hidroxi en el grupo metoxi.

Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos de la presente invención consiste en que sobre un Δ^4 -3-oxo-6 β -halógeno-7 α -metilo-19-nor-andostreno, oxigenado en 17, de la fórmula

25.

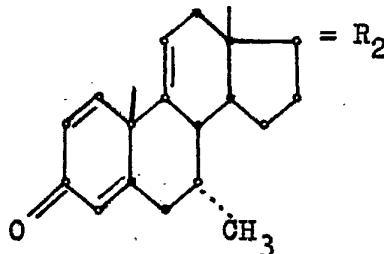


III

- donde R_2 tiene el significado antes indicado y Hal está por un halógeno, especialmente por bromo, se dejan reaccionar ácidos y, en caso dado, el sustituyente en la posición 17 se transforma en un grupo oxo libre y/o el grupo 3-hidroxi en un grupo 3-metoxi. 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 obtienen al reaccionar con ácido clorhídrico en acetona.
- 5.
- 10.

Además los nuevos compuestos se pueden obtener de un Δ ^{1,4,9(11)} -3-oxo-7 α -metilo-androstatrieno de la fórmula

15.



IV

- donde R_2 tiene el significado de arriba, mediante tratamiento con cinc e hidratación del Δ ^{1,3,5(10),9(11)} -3-hidroxi-7 α -metilo-ostretetraeno formado y, en caso dado, transformación del sustituyente R_2 en el grupo oxo libre y/o del grupo 3-hidroxi en el grupo 3-metoxi.
- 20.
- La hidratación se puede efectuar también según las modificaciones mencionadas en último lugar. El tratamiento con cinc se efectúa ventajosamente en piridina acuosa, por ejemplo piridina-agua (9:1) o en un alcohol o

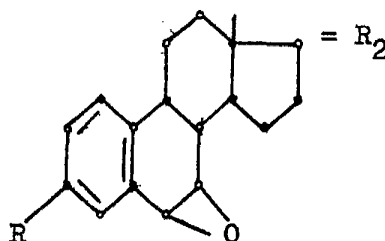
307439



- 7 -

- glicol, tal como etanol o glicol etilénico. Para la hidratación se emplea convenientemente hidrógeno catalíticamente activado o nascente, por ejemplo hidrógeno y catalizadores de palladio o sodio o potasio en amoniaco líquido.
- 5.

- Finalmente los nuevos compuestos se pueden obtener según el siguiente nuevo procedimiento que permite una introducción estereoespecífica del grupo 7^{α} -metílico. Consiste en que el $6,7^{\beta}$ -epóxido de un \triangle $1,3,5(10)$ -ostratrieno dioxigenizado en 3,17 de la fórmula
- 10.



- donde R representa un grupo hidroxilo o funcionalmente modificado, por ejemplo esterizado o eterizado, y R_2 tiene el significado arriba indicado, se reacciona con un compuesto de metal metílico, por ejemplo, con un halogenuro de magnesio metílico, especialmente bromuro de magnesio metílico o yoduro de magnesio metílico o con litio metílico, en el compuesto 6-hidroxi- 7^{α} -metílico obtenido se elimina el grupo hidroxilo, si se desea después de esterización y, si se desea, el grupo en la posición 17 se transforma en un grupo oxo libre y/o un grupo 3-hidroxi libre en el grupo metoxi o un grupo hidroxilo funcionalmente modificado en un grupo
- 15.
- 20.



- hidroxi libre y, en caso dado, en el grupo metoxi, la reacción según el presente procedimiento con el halogenuro de magnesio metálico se efectúa ventajosamente en un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano
5. o dioxano, o en un hidrocarburo aromático, tal como benzol. La eliminación hidrogenolítica del grupo hidroxi en el compuesto 6-hidroxi-7 α -metílico se efectúa convenientemente con hidrógeno catalíticamente activado o nascente. El grupo 6-hidroxi también se puede esterizar por ejemplo, con un derivado funcional reaccionable de un ácido carbónico o sulfónico, por ejemplo de uno de los antes mencionados y a continuación disociar hidrogenolíticamente, por ejemplo, con níquel Raney.
- 10.
15. Un grupo hidroxi funcionalmente modificado en la posición 3 ó 17, en los materiales de partida arriba mencionados, es por ejemplo, uno con un ácido carbónico o sulfónico orgánicos, especialmente uno con máximo 20 átomos de carbono, por ejemplo el ácido fórmico, acético, propiónico, butírico, valeriánico, caprónico, trimetilacético, undecilénico, ciclopropilcarbónico, ciclopentilcarbónico, ciclohexilacético, fenilacético, fenilpropiónico, fenoxiacético, acetoacético, dietilaminoacético, glicólico, bisglicólico,
20. asparagínico, benzoico, o-sulfobenzoico, furano-2-carbónico o nicotínico, o el grupo hidroxi esterizado con el ácido metano-, etano-, benzol- ó toluenosulfónico, o con un grupo hidroxietterizado, un alcohol alifático bajo, tal como metilo o etilo, un alcohol aralifático,
25. tal como el alcohol bencílico, o un alcohol heterocí-
- 30.

307439

- 9 -



2 UIC. 104

clico, tal como tetrahidropiranol; un grupo oxo, funcionalmente modificado, es por ejemplo un grupo oxo cetalizado, un grupo oxímico o hidrazónico.

- La transformación de un sustituyente oxigenado en 17 en el grupo oxo libre se efectúa en todos los procedimientos arriba mencionados. Así se puede un grupo hidroxil esterizado o eterizado disociar por ejemplo hidrolítica o hidrogenolíticamente y un grupo hidroxil libre se puede deshidratar por oxidación, si se desea después de modificación funcional previa, por ejemplo esterización o eterización del grupo 3-hidroxil, al grupo oxo. Como medio de oxidación es adecuado, por ejemplo, el ácido crómico, o se emplea el método según Oppenauer con un alcoholato de aluminio en presencia de una cetona en solución benzólica. Un grupo oxo cetalizado se puede liberar por ejemplo mediante hidrólisis ácida. Igualmente se puede transformar un grupo hidroxil funcionalmente modificado, por ejemplo esterizado o eterizado, en la posición 3 de los derivados del 7 α -metilo-estron obtenido, en forma en sí conocida en el grupo hidroxil libre. La eterización del grupo 3-hidroxil del 7 α -metilo-estron se puede efectuar asimismo en forma en sí conocida, por ejemplo mediante tratamiento con un halogenuro metílico o sulfato dimetílico o también con diazometano.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Los materiales de partida son en su mayor parte conocidos. Los materiales de partida nuevos se pueden obtener según métodos conocidos. Así se pueden obtener por ejemplo los compuestos Δ^4 -3-oxo-7 α -metílicos de la serie androstánica y 19-nor-androstánica

30.



- de las fórmulas II, III y IV de arriba de los correspondientes $\Delta^{4,6}$ -3-oxo-androstadienos o -19-nor-androstadienos, insustituídos en 7, mediante tratamiento con yoduro de magnesio metílico en presencia de cloruro de cobre-I o de 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-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, en alcoholes, tales como butanol o pentanol terciarios
5. o mediante encimas de hongos de la serie Fusarium, Didymella, Corynebacterium o Bacillos subtilis o spæricus y en caso dado antes o después de la deshidratación hidroxilar en la posición 19 con encimas de hongos de la serie Corticium o Pericularia.
10. 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 tetraacetatos de plomo, especialmente tetraacetatos de plomo, en disolventes apolares, tales como benzol, o ciclohexano.
15. Los Δ^4 -3-oxo-6 β -halógeno-7 α -metilo-19-nor-androstenos se obtienen de éteres 3-enólicos de los mencionados Δ^4 -3-oxo-7 α -metilo-19-nor-androstenos por reacción con amidas o imidas del ácido N-halógeno-carbónico, tal como N-bromo-acetoamida o N-bromo-succinimida.
20. 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 o imidas del ácido N-halógeno-carbónico, por ejemplo, los arriba mencionados, y
25. 30.

307439

- 11 -



5. tratamiento de las 6,7-halohidrinias obtenidas con álcalis, ventajosamente con hidróxido potásico en dióxido acuoso. Los grupos oxo, en caso dado existentes en los materiales de partida, se pueden, si se desea, catalizar con alcanoles bajos o glicoles, tal como metanol o glicol etilénico.

10. Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos junto con materiales vehículo sólidos o líquidos, orgánicos o inorgánicos, farmacéuticos, adecuados para la aplicación enteral, por ejemplo oral, o parental. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los compuestos nuevos, tal como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, colessterinas y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, cápsulas, o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, de estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o topes. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos.

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

30. EJEMPLO 1 -

307439



- 12 -

Una solución de 5,00 g de Δ^4 -3-oxo-7 α -metilo-17 β -acetoxi-19-nor-androsteno en 250 ml de dioxano se hierve, en el refrigerador al reflujo, bajo adición de 10 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzo-quinona durante 14 horas y la mezcla de reacción en-
 5. friada se evapora en vacío después de filtrar. El re-
 siduo de evaporación se disuelve en benzol y la solu-
 ción obtenida se filtra a través de 250 g de silicagel
 anhidro. Con benzol-éster acético (9:1) se eluyen en
 10. total 1,70 g de 17-acetato del 7 α -metilo-estradiol
 amorfo.

El compuesto amorfo, así obtenido, se di-
 suelve en una mezcla de 4 ml de dihidropirano y 4 ml
 de tetrahidrofurano y la solución se deja reposar des-
 15. pués de agregar 0,1 ml de oxiclورو de fósforo duran-
 te 15 minutos bajo exclusión de humedad. Se vierte en-
 tonces la solución de reacción sobre 100 ml de agua de
 hielo y 35 ml de solución de bicarbonato sódico satu-
 rada y la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica
 20. se lava neutro con agua, se seca y se evapora en vacío
 al chorro de agua. El aceite incoloro obtenido (2,10 g)
 se disuelve a continuación en cloruro metilénico y se
 filtra a través de 30 veces su cantidad de óxido de
 aluminio (actividad I). El $\Delta^{1,3,5(10)}$ -3-tetrahidropi-
 25. raniloxi-7 α -metilo-17 β -acetoxi-estratrieno (1,76 g)
 obtenido muestra en el espectro infrarrojo, entre otras
 bandas en 5,78, 6,23, 6,71, 8,20, 9,00, 9,74, 9,85,
 y 10,40 μ . Se somete, sin ulterior limpieza, a la
 saponización. Para esta finalidad se le disuelve en
 30. 100 ml de metanol, se agrega una solución de 2,94 g

307439



- 13 -

- de carbonato potásico en 10 ml de agua y la mezcla agitada se hierve durante 15 horas al reflujo. La mezcla de reacción se enfría a continuación, agitando fuertemente se vierte sobre 350 ml de agua, el producto en bruto cristalino precipitado se filtra en vacío, se lava con agua, se recibe en éter, la solución se agita una vez con agua, se seca y agregando 3-5 gotas de piridina se evapora en vacío al chorro de agua. El $\Delta_{1,3,5(10)}$ -3-tetrahidropirani-oxi
5. $\Delta_{1,3,5(10)}$ -3-tetrahidropirani-oxi
10. $\Delta_{1,3,5(10)}$ -3-tetrahidropirani-oxi-7 α -metilo-17 β -hidroxi-ostrieno cristalino obtenido (1,52 g) se disuelve en 15 ml de acetona, la solución se enfría a 0 $^{\circ}$, se mezcla, agitando y enfriando, con 1,3 ml de una solución de ácido crómico 8-n en ácido sulfúrico diluido y después de aproximadamente 1
15. minuto con 3 g de acetato sódico. Después se diluye la mezcla de reacción con agua y éter, se separa la capa acuosa y se extrae ulteriormente con éter. La solución orgánica se lava neutro con solución de bicarbonato sódico, fría como el hielo, y agua, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua. El producto en bruto obtenido da, después de disolver y precipitar de cloruro metilénico-éter y cromatografía de las lejías madre, un total de 1,10 g de éter 3-tetrahidropirani-lico del 7 α -metilo-ostron puro del
20. P.F. 157-159 $^{\circ}$ (Espectro IR: Bandas, entre otras en 5,78, 6,24, 6,72, 8,36, 8,93, 9,35, 9,66 y 10,34 μ).
- 25.

Una suspensión de 383 mg del compuesto obtenido en 12 ml de ácido acético al 70% se calienta a continuación durante 15 minutos agitando a 60 $^{\circ}$. La sustancia se disuelve y después de poco tiempo empieza a

30.

307439



- 14 -

- precipitarse el producto formado. La mezcla se vierte sobre hielo y se extrae con éter-cloruro metilénico (4:1). La capa orgánica, lavada con solución de bicarbonato sódico frío como el hielo y con solución de sal común saturada, da, después de secar y evaporar en vacío al chorro de agua, 293 mg de 7α -metilo-estron, que después de disolver y precipitar de cloruro metilénico-metanol funde a 230-231°; $[\alpha]_D^{20} = +14.72$ (c = 1,0).
10. EJEMPLO 2 -
- A una solución de 250 mg de litio en una mezcla de 4,6 g de difenil y 25 ml de tetrahidrofurano se agregan 0,55 ml de metano-difenílico y 1 g de 3-oxo- 7α -metilo-17-etilenodioxi- $\Delta^{1,4}$ -androstadieno enjuagando ulteriormente con 5 ml de tetrahidrofurano. 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 aquí 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% y el matraz llenado con nitrógeno se calienta en el plazo de 25 minutos de 60 a 80°. Después se evapora en vacío y esta operación se repite otra vez con benzol. El residuo se cromatografía en 30 g de óxido de aluminio (actividad II). Con benzol se eluye el 7α -metilo-estron, del que, después de disolver y precipitar de una mezcla de cloruro metilénico-éter, se obtienen

307439



- 15 -

350 mg. Funde a 233-236° y no muestra, con un producto auténtico de comparación, rebaja del punto de fusión y tiene además un espectro IR idéntico.

EJEMPLO 3 -

5. A una suspensión enfriada a -10° de 2,5 g de 7 α -metilo-ostron en 12 ml de metanol y 8,5 ml de cloruro metilénico se agrega agitando y en el plazo de 30 minutos una solución de 1,50 g de hidróxido sódico en 3,0 ml de agua. Durante otros 90 minutos se gotean a
10. la solución de reacción 3,60 ml de sulfato dimetílico. Después se mezcla la mezcla nuevamente con una solución de 1,80 g de hidróxido sódico en 4 ml de agua y a continuación, en el plazo de 30 minutos con otros 3,0 ml de sulfato dimetílico. Después se evapora en
15. vacío al chorro de agua el cloruro metilénico existente, a la mezcla de reacción concentrada por evaporación se le agrega agua, se enfría, se filtra el producto precipitado, se le lava con agua, se recibe entonces en una mezcla de éter-cloruro metilénico (4:1), la
20. solución se lava neutro con agua, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua. Se obtienen 2,5 g del éter 3-metílico del 7 α -metilo-ostron (P.F. 151-152°). Disolviendo y precipitando de cloruro metilénico-metanol se obtiene un preparado que funde a 161-162°.
25. Espectro IR: bandas entre otras, en 5,74, 6,20, 6,29, 6,65, 8,10, 8,30, 9,30 y 9,48 μ . $[\alpha]_D^{16} = +144^{\circ} \pm 2$
(c = 0,477 %).

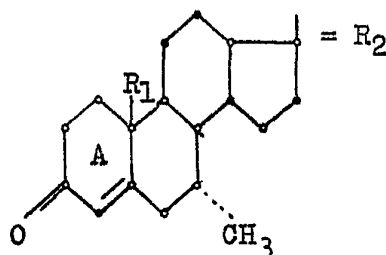
N O T A

30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la prác-



- tica, 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 se refiere a las solicitudes de patentes presentadas en Suiza con fechas 24 de diciembre de 1963, 27 de mayo de 1964 y 3 de diciembre de 1964, números: 15945/63, 6914/64 y 15654/64, respectivamente, accogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, 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 ostrogénica"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de un esteroide de alta eficacia ostrogénica, concretamente el 7 α -metilo-ostron o su éter 3-metílico, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula



20. donde R₁ significa hidrógeno, un grupo hidroxilo libre o esterizado o un grupo metílico o hidroximetílico y R₂ un grupo oxo o un resto transformable en un grupo oxo, y en el cual también puede existir otra doble

307439

- 17 -



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 oxo libre y/o el grupo 3-hidroxi en un grupo 3-metoxi.

5. 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-7 α -metilandrostadieno de la fórmula II se aromatiza por pirólisis en el anillo A.
10. 3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 2ª, caracterizado porque los materiales de partida se calientan, en presencia o ausencia de un disolvente o diluyente, a 200-600°C.
15. 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.
- 5ª.- Procedimiento, según la reivindicación 4ª, caracterizado porque el tratamiento se efectúa en tetrahidrofurano.
20. 6ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se piroliza un Δ^4 -3-oxo-7 α -metilo-10-aciloxi-19-nor-androsteno de la fórmula II.
25. 7ª.- Procedimiento, según la reivindicación 6ª, porque la pirólisis se efectúa mediante calentamiento de los materiales de partida a temperaturas por encima de 80°C.
30. 8ª.- Procedimiento, según la reivindicación 6ª, caracterizado porque los materiales de partida se calientan breve tiempo en un disolvente o diluyente de alto punto de ebullición.



- 9^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque un $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-7 α -metilo-19-hidroxi-androstadieno de la fórmula II se trata con ácidos o bases.
5. 10^a.- Procedimiento, según la reivindicación 9^a, caracterizado porque los materiales de partida se tratan con un ácido mineral.
- 11^a.- Procedimiento, según la reivindicación 9^a, caracterizado porque los materiales de partida se tratan con un ácido sulfónico.
10. 12^a.- Procedimiento, según la reivindicación 9^a, caracterizado porque los materiales de partida se tratan con un ácido carbónico.
- 13^a.- Procedimiento, según la reivindicación 9^a, caracterizado porque los materiales de partida se tratan con un hidróxido de metal alcalino.
15. 14^a.- Procedimiento, según la reivindicación 9^a, caracterizado porque los materiales de partida se tratan con una base de nitrógeno.
20. 15^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque los compuestos de las fórmulas II donde R₁ significa un átomo de hidrógeno, se tratan con medios deshidratantes.
- 16^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a y 15^a, caracterizado porque como medios de efecto deshidratante se emplean aquéllos que introducen en los 10-metilo-esteroides uniones dobles en las posiciones 1,2 ó 1,2 y 4,5.
25. 17^a.- Procedimiento, según la reivindicación 16^a, caracterizado porque como medio deshidratante se
- 30.



emplea una quinona.

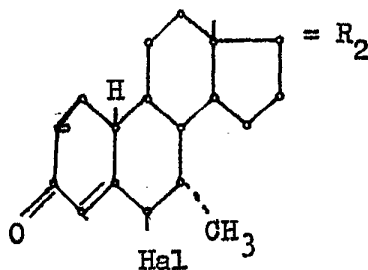
5. 18ª.- Procedimiento, según la reivindicación 16ª, caracterizado, porque como medio deshidratante se emplea cloranil ó 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona.

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

10. 20ª.- Procedimiento, según la reivindicación 16ª, caracterizado porque como medio deshidratante se emplean microorganismos de efecto deshidratante.

15. 21ª.- Procedimiento, según la reivindicación 19ª, caracterizado porque como microorganismos se emplean *Corynebacterium simplex*, *Bacillus subtilis*, *Didymella Lycopersici* o *Septomyxa affinis*.

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



III

20. donde R_2 significa un grupo oxo o un resto transformable en un grupo oxo, y Hal está por halógeno, se dejan reaccionar ácidos y, en caso dado, el sustituo-

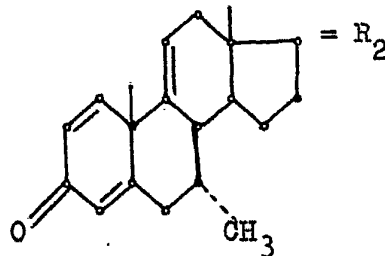


yente en la posición 17 se transforma en un grupo oxo y/o el grupo 3-hidroxi en un grupo 3-metoxi.

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

5. 24ª.- Procedimiento, según la reivindicación 23ª, caracterizado porque se emplea ácido clorhídrico en acetona.

25ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un compuesto de la fórmula



IV

10. donde R_2 Significa un grupo oxo o un resto transformable en un grupo oxo, se trata con cinc y el Δ ^{1,3,5(10)9(11)}

-3-hidroxi-7 α -metilo-ostratetraeno formado se hidrata y, en caso dado, el sustituyente en la posición 17 se transforma en un grupo oxo libre y/o

15. el grupo 3-hidroxi en un grupo 3-metoxi.

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

20. 27ª.- Procedimiento, según la reivindicación 25ª, caracterizado porque la hidratación se efectúa mediante hidrógeno catalíticamente activado o nascente.

28ª.- Procedimiento, según la reivindicación

307439

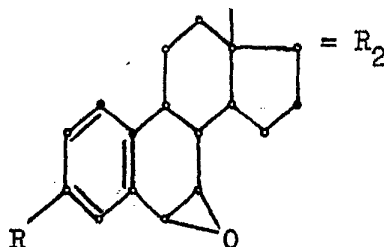
- 21 -



25ª, 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.

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



10. donde R significa un grupo hidroxilo libre o funcionalmente modificado, y R₂ un grupo oxo libre o un resto transformable en un grupo oxo libre, se reacciona con un compuesto de metal metálico, en el compuesto 6-hidroxilo-7α-metálico obtenido se elimina el grupo hidroxilo, si se desea, después de esterización del mismo, y, en caso dado, el sustituyente en la posición 17 se transforma en un grupo oxo libre y/o el grupo 3-hidroxilo en un grupo 3-metoxi.

15. 31ª.- Procedimiento, según la reivindicación 30ª, caracterizado porque como compuesto de metal metálico se emplea un halogenuro de magnesio metálico.

20. 32ª.- Procedimiento, según la reivindicación 30ª, caracterizado porque como compuesto de metal metálico se emplea litio metálico.

33ª.- Procedimiento, según la reivindicación



30^a, caracterizado porque la eliminación hidrogenolítica del grupo hidroxil en el compuesto 6-hidroxil-7 α -metílico se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado o nascente.

5. 34^a.- Procedimiento, según la reivindicación 30^a, caracterizado porque el grupo 6-hidroxil se esteriza con ácido sulfónico o carbónico y después se disocia con níquel Raney.

10. 35^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 34^a, caracterizado porque como materiales de partida se emplean compuestos de las fórmulas I - V donde R₂ significa un resto oxigenado transformable en un grupo oxo.

15. 36^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a-34^a, caracterizado porque como materiales de partida se emplean compuestos de las fórmulas I-V donde R₂ está por grupo hidroxil libre o funcionalmente modificado o significa un grupo oxo libre o funcionalmente modificado.

20. 37^a.- Procedimiento, según la reivindicación 37^a, caracterizado porque como materiales de partida se emplean compuestos de las fórmulas I-V donde R₂ representa un grupo hidroxil esterizado o eterizado.

25. 38^a.- Procedimiento, según la reivindicación 36^a, caracterizado porque como materiales de partida se emplean compuestos de las fórmulas I-V donde R₂ representa un grupo oxo cetalizado.

30. 39^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 37^a, caracterizado porque un grupo hidroxil esterizado o eterizado en la posición 17 se trans

307439



- 23 -

forma en un grupo hidroxilo libre y éste asimismo, después de eterización de un grupo 3-hidroxilo libre, en un grupo oxo.

5. 40ª.- Procedimiento, según la reivindicación 39ª, caracterizado porque el grupo 17-hidroxilo, se transforma en el grupo oxo mediante compuestos del cloro 6-valente, en caso dado después de eterización de un grupo 3-hidroxilo libre.

10. 41ª.- Procedimiento, según la reivindicación 37ª, caracterizado porque un grupo oxo cetalizado en la posición 17 se disocia, mediante medios ácidos, al grupo oxo.

15. 42ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 41ª, caracterizado porque el 7^α-metilo-estrón se transforma en su éter 3-metílico.

43ª.- "Procedimiento para la obtención de un esteroide de alta eficacia estrogénica"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

20. Esta memoria consta de veintitres hojas escritas a máquina por una sola copia.

22 DIC. 1964
Madrid,
CIBA SOCIETE ANONYME.

J. GOMEZ ACEBO Y MODER
c. r.