



307440

PATENTE DE INVENCION

Case 5410/G.

Memoria Descriptiva

sobre

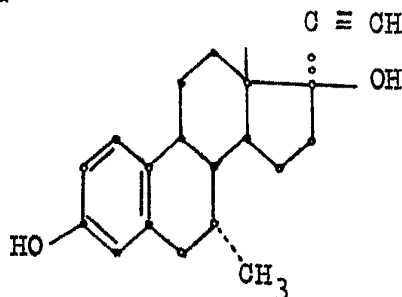
"Procedimiento para la obtención de un esteroide de efecto ostrogénico".

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

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

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

El objeto de la presente invención es la obtención del 7 α -metilo-17 α -etinilo-ostradiol de la fórmula

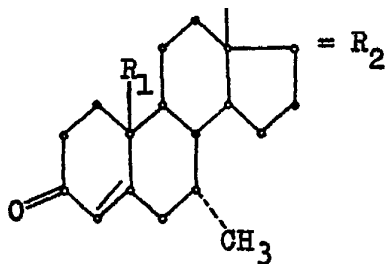


I



- y de su éter 3-metílico. Estos compuestos poseen varias propiedades farmacológicas. Así muestra el 7α -metilo- 17α -etinilo-ostradiol en la rata hembra castrada, en administración subcutánea, en el ensayo según Allen-Doisy (ceratinización de la vagina), un efecto ocho veces ostrogénicamente superior que el 17α -etinilo-ostradiol y en el ensayo según Bülbring-Burns (crecimiento del uterus) un efecto ostrogénico cuatro veces superior que el 17α -etinilo-ostradiol. Después de administración oral con sonda estomacal en la rata hembra castrada se aprecia en el ensayo según Allen-Doisy una intensidad tres veces superior del efecto ostrogénico que en el 17α -etinilo-ostradiol. 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



II

- donde R_1 significa hidrógeno, un grupo hidroxilo libre o esterizado o un grupo metilo o hidroximetílico y R_2 el grupo ---C---CH o un resto transformable en este grupo, por ejemplo 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 de un resto transformable en el grupo
5. $\begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C}\equiv\text{CH} \end{array}$ en este grupo, y/o transformación del grupo 3-hidroxi en el grupo metoxi. Así se puede aromatizar por ejemplo un $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-7 α -metilo-androstadieno, insustituído en 19, de la fórmula II de arriba, por pirólisis en el anillo A. Para ello se calienta el
10. material de partida mencionado, en presencia o ausencia de un disolvente o diluyente, por ejemplo de un aceite mineral o de un hidrocarburo cíclico, tal como un 9,10-dihidro-fenantreno, por ejemplo a 200-600°C. Otro método de aromatización consiste en que
15. el mencionado $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-7 α -metilo-androstadieno, insustituído en 19, se trata con litio y difenilo en presencia de metano difenílico, según el método descrito en el Journal of the American Chemical Society 86, 742 (1964). Como disolvente se emplea preferentemente tetrahidrofurano.
- 20.

- Efectuada la aromatización se transforma un resto transformable en el grupo $\begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C}\equiv\text{CH} \end{array}$ en caso dado, en forma conocida, por ejemplo, como indicado más abajo, en este grupo y/o, si se desea, asimismo,
25. el grupo 3-hidroxi se transforma en un grupo metoxi.

- Los nuevos compuestos se pueden obtener también por pirólisis de un Δ^4 -3-oxo-7 α -metilo-10-aciloxi-19-nor-androsteno, de la fórmula II de arriba, y, si es necesario, transformación del sustituyente en la posición 17 en el grupo $\begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C}\equiv\text{CH} \end{array}$ y/o el grupo 3-
- 30.

307440 23



- 4 -

- 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 alifático o aromático bajo, por ejemplo del ácido
5. 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 80°, preferentemente en vacío, o mediante breve calentamiento en un disolvente o diluyente de alto punto de ebullición, especialmente un hidrocarburo o éter, tal como tolueno, xilol, tetralina, decalina, dioxano, anisol o éter dimetílico del glicol dietilénico.
- 10.
- Los nuevos compuestos se pueden obtener también tratando un $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-7 α -metilo-19-hidroxi-androstadieno, de la fórmula II de arriba, con ácidos o bases y transformando en caso dado el sustituyente en la posición 17 en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH} \end{matrix}$ y/o el grupo
15. 3-hidroxi en un grupo metoxi. Como ácidos se emplean ventajosamente los ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, o clorosulfónico, o ácidos carbónicos, tales como el ácido fórmico, acético o propiónico, y como bases por ejemplo los hidróxidos de metal alcalino, tal como el hidróxido sódico o potásico, o bases de nitrógeno, tal como piridina o formamida dimetílica. Siempre que los ácidos o medios básicos mencionados no disuelvan los materiales de partida, se efectúa la reacción convenientemente en un
- 20.
25. disolvente, por ejemplo, en un hidrocarburo, alcohol, éter o cetona, tal como benzol, xilol, metanol, etanol,
- 30.



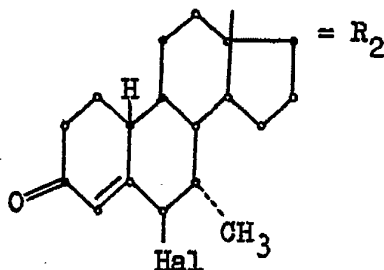
dioxano o acetona.

- Partiendo de los compuestos de la fórmula de arriba II, donde R_1 significa un átomo de hidrógeno, también se pueden obtener los nuevos compuestos si se
5. tratan con medios deshidratantes, preferentemente con aquéllos que en los esteroides 10-metílicos introduzcan una doble unión en la posición 1,2 o 1,2 y 4,5 y, en caso dado, el sustituyente en la posición 17 se transforma en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \equiv \text{CH} \end{matrix}$ y/o el grupo 3-hidroxi
10. en un grupo metoxi. Como tales sean mencionadas las quinonas, especialmente la 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona o el cloranil, o el ácido selénico y sus derivados, tales como el dióxido de selenio o el óxido de selenio dibenzoxi. Esta deshidrogenización se
15. efectúa en la forma usual, por ejemplo, en un disolvente, ventajosamente en un éter o un alcohol, tal como dioxano, tetrahidrofurano, etanol o butanol terciario, y convenientemente a temperatura más elevada. Los mencionados compuestos de partida se pueden tratar
20. también con microorganismos que introduzcan una doble unión en la posición 1,2 de una esteroide, por ejemplo con *Corynebacterium simplex*, *Didymella Lycopersici*, *Bacillus subtilis* o *Septomyxa affinis*. Si es necesario se transforma entonces el sustituyente en la posición
25. 17 en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \equiv \text{CH} \end{matrix}$ y, si se desea, el grupo 3-hidroxi en un grupo metoxi.

- Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste en que sobre un Δ^4 -3-oxo-6 β -halógeno-7 α -metilo-19-nor-androsteno de la fórmula
- 30.

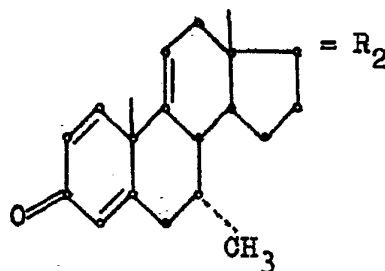
307440

- 6 -



III

- donde R_2 tiene el significado arriba indicado y Hal está por un halógeno, especialmente bromo, se dejan reaccionar ácidos y, en caso dado, el sustituyente en la posición 17 se transforma en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \equiv \text{CH} \end{matrix}$ y/o el grupo 3-hidroxi libre en un grupo 3-metoxi. Ventajosamente se emplean ácidos fuertes, convenientemente ácidos minerales, por ejemplo, los arriba mencionados. La reacción según el presente procedimiento se puede efectuar en uno de los disolventes arriba mencionados.
5. Resultados especialmente favorables se obtienen al reaccionar con ácido clorhídrico en acetona.
10. Además, los nuevos compuestos se pueden obtener de un $\Delta^{1,4,9(11)}$ -3-oxo-7 α -metilo-androstatrieno de la fórmula



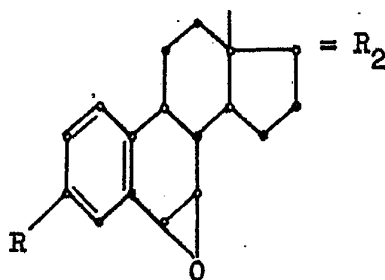
IV

15. donde R_2 tiene el significado arriba indicado, mediante tratamiento con cinc e hidratación del $\Delta^{1,3,5,(10)}$ 9(11)-3-hidroxi-7 α -metilo-ostretetraeno formado y, en



- caso dado, transformación del sustituyente en 17 en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \equiv \text{CH} \end{matrix}$ y/o del grupo 3-hidroxi libre en el grupo 3-metoxi. 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 glicol, tal como etanol o etilenoglicol. Para la hidratación se emplea convenientemente hidrógeno catalíticamente activado o nascente, por ejemplo, hidrógeno, y catalizadores de paladio o sodio o potasio en amoníaco líquido.

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



V

- donde R representa un grupo hidroxil libre o funcionalmente modificado, por ejemplo, esterizado o ete-
rizado, y R_2 tiene el significado arriba indicado, se reacciona con un compuesto de metal metílico, por ejemplo, un halogenuro de magnesio metílico, especial-

307440



- 8 -

- mente bromuro o yoduro de magnesio metálico o con litio metálico, y en el compuesto 6-hidroxi-7 α -metálico se elimina el grupo hidroxilo, en caso deseado después de esterizar el mismo, y, si se desea,
5. el grupo existente en la posición 17 se transforma en forma en sí ya conocida en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH} \end{matrix}$ y/o un grupo 3-hidroxi libre o funcionalmente modificado en un grupo metoxi o en un grupo hidroxilo libre. La reacción según el presente procedimiento con el halogenuro de magnesio metálico se efectúa ventajosamente en
10. un éter, tal como un éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, o en un hidrocarburo aromático, tal como benzol. La eliminación hidrogenolítica del grupo hidroxilo al compuesto 6-hidroxi-7 α -metálico 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 uno de los mencionados al principio y a continuación
15. disociar hidrogenolíticamente, por ejemplo, con níquel Raney. Un resto existente en la posición 17, por ejemplo oxigenado, que se pueda transformar en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH} \end{matrix}$ es por ejemplo un grupo hidroxilo u oxo, libre o funcionalmente modificado. Un grupo
20. hidroxilo funcionalmente modificado en la posición 3 ó 17 es por ejemplo, un grupo hidroxilo esterizado con un ácido carbónico, por ejemplo uno con máximo 20 átomos de carbono, por ejemplo, ácido fórmico, acético, propiónico, butírico, valerianico, caprónico,
25. trimetilacético, undecílico, ciclopropilcarbónico,
- 30.



- ciclopentilcarbónico, ciclohexiloacético, fenilacético, fenilpropiónico, fenoxiacético, acetoacético, dietilaminoacético, glicólico, bisglicólico, asparagínico, benzoico, o-sulfobenzoico, furano-2-carbónico ó nicotínico, ó el ácido metano-, etano-, benzol- ó tolueno-sulfónico, ó un grupo hidroxílico eterizado con un alcohol alifático bajo, tal como alcohol metílico ó etílico, un alcohol aralifático, tal como alcohol bencílico o un alcanol heterocíclico, tal como tetrahidropiranol. Un grupo oxo funcionalmente modificado es por ejemplo, un grupo oxo cetalizado, un grupo oxímico o hidraxónico.

- La transformación de un sustituyente oxigenado en 17 en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH} \end{matrix}$ se efectúa en todos los procedimientos arriba indicados en forma en sí conocida. Así, se puede disociar un grupo hidroxí esterizado o eterizado en la posición 17 por ejemplo, hidrolítica- o hidrogenolíticamente y un grupo 17-hidroxí libre, así obtenido, transformar, en caso dado, después de transformación previa funcional en un grupo 3-hidroxí libre, en el grupo oxo. Para esta deshidratación se emplean por ejemplo, los derivados del cromo de seis valencias, por ejemplo el ácido crómico o se procede según Oppenauer, con un alcoholato de aluminio en presencia de una cetona en solución benzólica. Un grupo oxo cetalizado se puede liberar por ejemplo, por hidrólisis ácida. En los compuestos 17-oxo obtenidos se puede introducir el resto etinílico, si se desea, previa transformación del grupo 3-hidroxí en un grupo estérico o etérico, por ejemplo mediante un compuesto

307440



- 10 -

- de metal del acetileno. Por ejemplo, se deja reaccionar acetileno sobre el compuesto 17-oxo disuelto en un alcohol bajo, tal como etanol, butanol o pentanol terc., o un éter, tal como éter glicoldimetílico, en presencia
5. de un alcoholato, por ejemplo, de un alcoholato de metal alcalino bajo, tal como etilato o amilato terc. sódico o la 17-cetona se trata con acetiluro de litio, por ejemplo en tolueno bajo adición de sulfóxido dimetílico.
10. Los materiales de partida son en su mayor parte conocidos. Nuevos materiales de partida 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
15. 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 ó acetato de cobre-II y ulterior hidrólisis. Los productos obtenidos se pueden deshidratar mediante
20. dióxido de selenio o quinonas, especialmente 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona, en alcoholes, tales como butanol ó pentanol terciarios, o mediante encimas de hongos de la clase Fusarium, Didymella, Corynebacterium o Bacillus subtilis o sphaericus, en la posición 1,2,
25. y, en caso dado, antes o después de la deshidratación, hidroxilar con encimas de hongos de la clase Corticium o Pericularia, en la posición 19. 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-
30. androstenos con tetraacilatos de plomo, especialmente



- tetraacetato de plomo, en disolventes apolares, tales como benzol o ciclohexano. Los Δ^4 -3-oxo-6 β -halógeno-7 α -metilo-19-nor-androstenos se pueden obtener de los 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, tales como N-bromo-acetoamida o succinimida.
5. 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 tratamiento de las 6,7-halohidrinias obtenidas con álcalis, 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, por ejemplo, con alcoholes 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 estos compuestos junto con materiales vehículo 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 en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, colessterina y otros vehículos medicinales conocidos.
15. 20. 25. 30.

307440



- 12 -

- 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 esterilizadas y/o contendrán
5. materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o topes. También pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos.
10. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados Celsio.
- Ejemplo 1:
15. 500 mg de éter 7 α -metilo-ostron-3-tetrahidropirranílico se disuelven en 40 ml de éter y 3 ml de tolueno. Después de haber saturado esta solución a 0 $^{\circ}$ con gas de acetileno se gotean a -10 hasta 0 $^{\circ}$ en el plazo de 20 minutos 10 ml de una solución 1,8-normal de t-amilato sódico en alcohol t-amílico. Después se
20. introduce aún durante 15 horas gas de acetileno en corriente débil a 0-3 $^{\circ}$. La mezcla de reacción se vierte en 70 ml de una solución de cloruro amónico al 20%, enfriada previamente a -5 $^{\circ}$, después de agitar brevemente en el embudo separador se separa la capa acuosa
25. y se extrae con éter. Las soluciones orgánicas se lavan con solución de cloruro amónico frío como el hielo, después se seca con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente en vacío al chorro de agua se obtienen
30. 550 mg de éter 3-tetrahidropirranílico del 7 α -metilo-17 α -etinilo-ostradiol en bruto amorfo. La hidrólisis



- a continuación del mismo, con ácido acético diluido, da el $\Delta^{1,3,5(10)}$ -3,17 β -dihidroxi-7 α -metilo-17 α -etinilo-ostratrieno. En el espectro ultravioleta del compuesto se presentan máximas de absorción a 222 m μ ($\epsilon=9200$) y 282 m μ ($\epsilon=2500$). El espectro infrarrojo (nujol) muestra, entre otras, bandas en 2,83, 3,00 (4,52), 6,20, 6,31, 6,67 y 9,60 μ .
- Ejemplo 2:
10. 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 o-fórmico y 0,04 ml de etanol abs. se mezcla con 0,2 ml de una solución de 0,25 ml de ácido sulfúrico concentrado en 5 ml de dioxano y se agita durante 20 minutos a 20 $^{\circ}$.
15. Después de agregar 0,5 ml de piridina se evapora en disolvente en vacío al chorro de agua y en 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 disuelve, 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 $^{\circ}$ 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
- 20.
- 25.
- 30.

307440



- 14 -

- a -15 hasta -20°. Después se le agrega a la mezcla de reacción consecutivamente una solución de 300 mg de yoduro potásico en 1,5 ml de agua y 400 mg de tiosulfato sódico en 2 ml de agua, la mezcla se diluye con
5. 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-17 β -acetoxi-19-nor-androsteno en bruto obtenido se disuelve en 5 ml de acetona y después de agregar 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado se hierve durante 2 horas al reflujo. La elaboración usual da el
10. 17-acetato del 7 α -metilo-estradiol amorfo, que en el espectro infrarrojo muestra, entre otras, bandas en 2,82, 5,80, 6,20 (6,32), 6,68, 8,07, 9,60 y 9,75 μ .
15. 1,7 g del compuesto así obtenido se disuelven en una mezcla de 4 ml de dihidropirano y 4 ml de tetrahidrofurano y la solución, después de agregar 0,1 ml de oxiclорuro de fósforo, se deja reposar durante 15 minutos bajo exclusión de humedad. Seguidamente se vierte la solución de reacción sobre 100 ml
20. de agua de hielo y 35 ml de solución de bicarbonato sódico saturada y la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica 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
25. cloruro metilénico y se filtra a través de 30 veces su cantidad en peso de óxido de aluminio (actividad I). El $\Delta^{1,3,5(10)}$ -3-tetrahidropiranyl-oxi-7 α -metilo-17 β -acetoxi-estratrieno obtenido (1,76 g) muestra en el espectro infrarrojo, entre otras, bandas en 5,78,
30. 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 disuelve en 100 ml de metanol, se agrega una solución de 2,94 g de carbonato potásico en 10 ml de agua y la mezcla agitada se hierve al
5. reflujo durante 15 horas. A continuación se enfría la mezcla de reacción, agitando fuertemente se vierte sobre 350 ml de agua, el producto en bruto cristalino se filtra en vacío, se lava con agua, se recibe en éter, la solución se agita una vez con agua, se seca
10. y agregando 3-5 gotas de piridina se evapora en vacío al chorro de agua. El \triangle ^{1,3,5(10)} -3-tetrahidropirani-oxi-7 α -metilo-17(β -hidroxi-ostratrieno (1,52 g) cristalino, en bruto, precipitado, 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 minuto con 3 g de acetato sódico. Después se diluye la mezcla de reacción con agua y éter, la capa acuosa se separa y se extrae ulteriormente
15. con éter. La solución orgánica se lava con solución de bicarbonato sódico y neutro con agua, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua, el producto en bruto da, después de disolver y precipitar de cloruro metilénico-éter y cromatografía de las lejías madre,
20. en total 1,10 g de éter 3-tetrahidropiraniílico del 7 α -metilo-ostron puro del P.F. 157-159 $^{\circ}$. (Espectro infrarrojo: bandas, entre otras, en 5,78, 6,24, 6,72, 8,36, 8,93, 9,35, 9,66 y 10,34 μ .)
25. Una solución del éter tetrahidropiraniílico del 7 α -metilo-ostron, arriba descrito, (550 mg) en 8
- 30.

307440



- 16 -

- ml de sulfóxido dimetílico se agrega a una suspensión agitada de 1,0 g del complejo de acetiluro de litio-diamina etilénica en 4 ml de tolueno absoluto y 5,0 ml de sulfóxido dimetílico y la mezcla se sigue agitando
5. durante 4 horas bajo nitrógeno. Después de agregar cuidadosamente 2,0 g de cloruro amónico sólido y 10 ml de agua se extrae la mezcla de reacción con éter. Los extractos etéricos secados y lavados neutro dan, después de evaporar en vacío al chorro de agua, 580 mg
10. de un producto en bruto del que, por cromatografía en silicagel (+15 % de agua) y ulterior cristalización de los eluados de benzol-éster acético (95:5), se obtienen 320 mg de $\Delta^{1,3,5(10)}$ -3-tetrahidropirani-loxi-7 α -metilo-17 α -etinilo-17 β -hidroxi-ostatrieno puro.
15. (Espectro infrarrojo: Bandas, entre otras, en 2,85, 3,10, 6,24, 6,72, 9,66, 9,80 y 10,33 μ). 300 mg de este compuesto dan, después de calentar su suspensión en 10 ml de ácido acético al 70% durante 12 minutos a 60°, después de usual elaboración y disolver y precipitar el producto en bruto obtenido de éter-éter de
20. petróleo, 183 mg de 7 α -metilo-17 α -etinilo-ostradiol puro del P.F. 120 (descomposición por disociación de éter de cristal); $[\alpha]_D^{20} = -3,02 \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,850$).
- Ejemplo 3:
25. 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 de 3-oxo-7 α -metilo-17-etilenodioxi- $\Delta^{1,4}$ -androstadieno enjuagando ulteriormente con 5 ml de tetrahidrofurano. Después de hervir durante dos horas, agitando en corrien-
- 30.



- te de nitrógeno, se enfría con una mezcla de hielo-metanol y se mezcla con 2,5 g de cloruro amónico. La solución se descolora. 10 minutos más tarde se mezcla con 7,5 ml de agua y con benzol. Después se lava con
5. 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
10. 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 7 α -metilostron del que, después de disolver y precipitar de una mezcla de cloruro metilénico-éter, se obtienen
15. 350 mg. Este funde a 233-236° y no muestra, con un preparado de comparación auténtico, ninguna disminución del punto de fusión y tiene además un espectro infrarrojo idéntico.
- Una solución de 7 α -metilostron (500 mg)
20. en 15 ml de sulfóxido dimetílico y 5 ml de tolueno abs. se agrega a una suspensión agitada de 1,5 g de complejo de acetiluro de litio-diamina etilénica en 5 ml de tolueno abs. y 10,0 ml de sulfóxido dimetílico y la mezcla se sigue agitando durante 4 horas bajo nitrógeno.
25. Después de agregar cuidadosamente 2,0 g de cloruro amónico sólido y 10 ml de agua se extrae la mezcla de reacción con mezcla de éter-cloruro metilénico (4:1). Los extractos secados y lavados neutro dan, después de evaporar en vacío al chorro de agua, 480 mg de un producto
30. bruto del que por cromatografía en silicagel (+15%

307440



- 18 -

de agua) y ulterior cristalización de los eluados benzol-éster acético (9:1) de éter-éter de petróleo se obtienen 215 mg de 7α -metilo- 17α -etinilo-ostradiol puro del P. F. 120^o (descomposición por disociación de éter de cristal).

5.

Ejemplo 4:

A una suspensión agitada bajo nitrógeno de 1,30 g de complejo de acetiluro de litio-diamina alquilénica en 5,0 ml de tolueno y 6,0 ml de sulfóxido dimetílico se gotea una solución de 650 mg de éter 3-metílico del 7α -metilo-ostron en 10,0 ml de tolueno. Después se agregan 10 ml de sulfóxido dimetílico y se agita durante una hora a 20^o. La mezcla de reacción se enfría a continuación a unos 5^o, se mezcla enfriando cuidadosamente con 2,5 g de cloruro amónico y 14 ml de agua, se diluye con mezcla de éter-cloruro metilénico (4:1), la capa acuosa se separa y se extrae ulteriormente con éter, la capa orgánica se lava consecutivamente con solución de cloruro amónico y agua saturada y con agua, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua. El residuo de evaporación amorfo (650 mg) contiene, según el espectro infrarrojo y el cromatograma de capa delgada (benzol-éster acético /4:1/), aún aproximadamente 15% de material de partida y para su limpieza se cromatografía en 40 veces su cantidad en peso de óxido de aluminio neutro (actividad II). Las fracciones benzólicas reunidas dan después de recristalización de cloruro metilénico-éter-éter de petróleo 416 mg de $\Delta^{1,3,5(10)}$ -3-metoxi- 7α -metilo- 17α -etinilo- 17β -hidroxil-ostratrieno puro del P.F. 111-112^o. Espec-

30.



tro infrarrojo: Bandas, entre otras, en 2,77, 3,01, 6,20, 6,34, 6,65, 8,10 y 9,62 μ ; $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,532\%$).

5. El compuesto empleado como material de partida se obtiene como sigue:

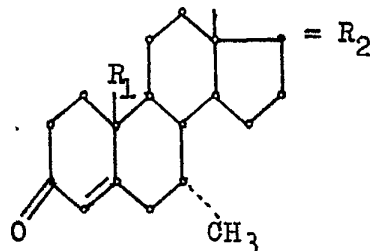
10. A una suspensión enfriada a -10° de 2,5 g de 7 α -metilo-ostron en 12 ml de metanol y 8,5 ml de cloruro metilénico se agrega, agitando, en el plazo de 30 minutos, una solución de 1,50 g de hidróxido sódico en 3,0 ml de agua. Durante otros 90 minutos se gotean a la solución de reacción 3,60 ml de sulfato difenílico. 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 15. 3,0 ml de sulfato dimetílico. Después se evapora en 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 a continuación en 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 en bruto del 7 α -metilo-ostron (P.F. 151-152 $^\circ$). Disolviendo y precipitando de cloruro metilénico-25. metanol se obtiene un preparado que funde a 161-162 $^\circ$. Espectro infrarrojo: 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 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 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 15655/64, respectivamente, acogiendo, 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 EFECTO OSTROGENICO"; caracterizándose por lo siguiente:

- 1.^a.- Procedimiento para la obtención de un esteroide de efecto ostrogénico, es decir, de ostra-
 17 α -etinilo-estradiol o su éter 3-metílico, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula



II

donde R_1 significa hidrógeno, un grupo hidroxilo libre o esterizado o un grupo metilo o hidroximetílico y R_2 el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{C} \equiv \text{CH} \end{matrix}$ o un resto transformable en este grupo



y donde también puede existir otra 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 el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C}\equiv\text{CH} \end{matrix}$ y/o el grupo 3-hidroxi en un grupo 3-metoxi.

5.

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

10.

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

15.

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

20.

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

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

25.

7^a.- Procedimiento según la reivindicación 6^a, caracterizado porque la pirólisis se efectúa por calentamiento de los materiales de partida por encima de los 80°C.

30.

8^a.- Procedimiento según la reivindicación 6^a, caracterizado porque los materiales de partida se

307440

- 22 -



calientan durante un breve periodo de tiempo en un disolvente o diluyente de alto punto de ebullición.

5. 9ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un $\triangle^{1,4}$ -3-oxo-7 α -metilo-19-hidroxi-androstadieno de la fórmula II se trata con ácidos o bases.

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

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

15. 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.

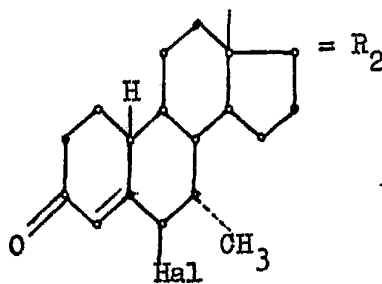
20. 14ª.- Procedimiento según la reivindicación 9ª, caracterizado porque los materiales de partida se tratan con una base de nitrógeno.

25. 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.

30. 16ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 15ª, caracterizado porque como medio de efecto deshidratante se emplean aquéllos que introducen en los esteroides 10-metílicos, uniones dobles en las posiciones 1,2 ó 1,2 y 4,5.



- 18ª.- Procedimiento según la reivindicación 16ª, caracterizado porque como medio deshidratante se emplea una quinona.
5. 17ª.- Procedimiento según la reivindicación 16ª, caracterizado porque como medio deshidratante se emplea cloroanil o 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzocinona.
10. 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.
15. 21ª.- Procedimiento según la reivindicación 19ª, caracterizado porque como microorganismos se emplean *Corynebacterium simplex*, *Bacillus subtilis*, *Didymella lycopersici* o *Septomyxa affinis*.
20. 22ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque sobre un compuesto de la fórmula



III

donde R_2 significa el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \equiv \text{CH} \end{matrix}$ o un sustituyente transformable en este grupo, y Hal está por halógeno, se dejan reaccionar ácidos y, en caso dado, el susti-

3.7440



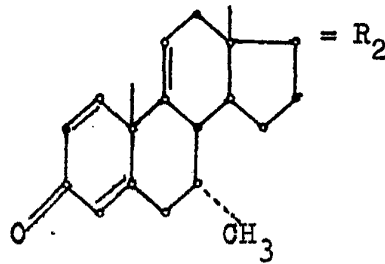
- 24 -

tuyente en la posición 17 se transforma en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C}\equiv\text{CH} \end{matrix}$ 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 el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C}\equiv\text{CH} \end{matrix}$ o un sustituyente transformable en este grupo, se trata con cinc, y el $\Delta_{1,3,5(10)9(11)}$

-3-hidroxi-7 α -metilo-ostretetraeno

formado se hidrata y, en caso dado, el sustituyente en la posición 17 α se transforma en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C}\equiv\text{CH} \end{matrix}$

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

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

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

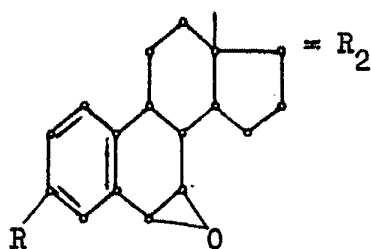
28ª.- Procedimiento según la reivindicación



25ª, caracterizado porque como catalizador se emplea un catalizador de Palladio.

5. 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



V

10. donde R significa un grupo hidroxilo libre o funcionalmente modificado y R_2 el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \equiv \text{CH} \end{matrix}$ o un sustituyente transformable en este grupo, se reacciona con un compuesto de metal metálico, en el compuesto 6-hidroxi-7 α -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 el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \equiv \text{CH} \end{matrix}$ 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 31ª, caracterizado porque como compuesto de metal metálico se emplea litio metálico.

33ª.- Procedimiento según la reivindicación

307440



- 26 -

30^a, caracterizado porque la eliminación hidrogenolítica del grupo hidroxilo en el compuesto 6-hidroxi-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-hidroxi se esteriza con un ácido sulfónico o carbónico y entonces 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 II-V donde R₂ significa un resto oxigenado transformable en el grupo $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH} \end{array}$.

15. 36^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a-35^a, caracterizado porque como materiales de partida se emplean compuestos de las fórmulas II-V donde R₂ significa un grupo oxo.

20. 37^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a-35^a, caracterizado porque como materiales de partida se emplean compuestos de las fórmulas II-V donde R₂ significa un grupo hidroxilo libre o funcionalmente modificado o un grupo oxo funcionalmente modificado.

25. 38^a.- Procedimiento según la reivindicación 37^a, caracterizado porque como materiales de partida se emplean compuestos de las fórmulas II-V donde R₂ representa un grupo hidroxilo esterizado o eterizado.

30. 39^a.- Procedimiento según la reivindicación 37^a, caracterizado porque como materiales de partida se emplean compuestos de las fórmulas II-V donde R₂



represente un grupo oxo cetalizado.

5. 40ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª-36ª, caracterizado porque en el 7 α -metiloostron, según métodos conocidos, en caso dado después de transformación funcional previa del grupo 3-hidroxi-, en la posición 17 se introduce el grupo etinílico.

10. 41ª.- Procedimiento según la reivindicación 40ª, caracterizado porque el 7 α -metiloostron se deja reaccionar con acetiluro de litio en tolueno en presencia de sulfóxido dimetílico.

42ª.- Procedimiento según la reivindicación 40ª, caracterizado porque en una solución de 7 α -metiloostron y de un alcoholato de metal alcalino en un alcohol bajo o éter se introduce acetileno.

15. 43ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª-42ª, caracterizado porque un grupo hidroxísterizado o eterizado en la posición 17 se transforma, en un grupo hidroxí libre, éste a continuación en un grupo oxo y después en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH} \end{matrix}$.

20. 44ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª-42ª, caracterizado porque un grupo oxo cetalizado en la posición 17 se transforma por hidrólisis ácida en un grupo oxo libre y éste en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH} \end{matrix}$.

25. 45ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª-44ª, caracterizado porque el 7 α -metilo-17-etinilo-estradiol se transforma en su éter 3-metilico.

30. 46ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª-44ª, caracterizado porque primeramente se

307440

- 28 -



obtiene el 7-metilo-ostron, éste se transforma en su éter 3-metílico y éste, con un compuesto de metal acetilénico, se transforma en el éter 3-metílico del 7 α -metilo-17 α -etinilo-estradiol.

5. 47^a.- "Procedimiento para la obtención de un esteroide de efecto estrogénico"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

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

22 DIC. 1964

Madrid,

CIBA SOCIETE ANONYME.-

J. GOMEZ ACEDO Y MORAT