



307441

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 5410/D.

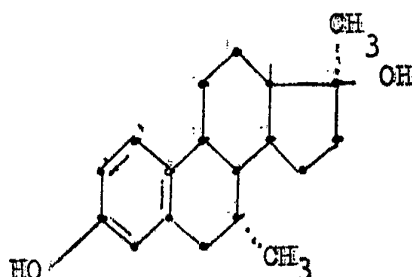
Memoria Descriptiva
sobre

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN ESTEROIDE
DE EFECTO OSTROGENICO".

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

=====

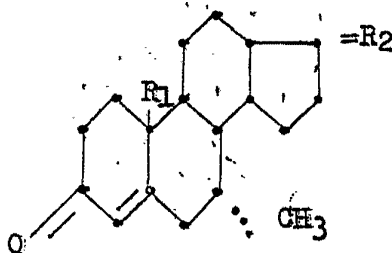
El objeto de la presente invención es la
obtención del 7α , 17α -dimetilo-ostradiol de la fórmula



I

- y de su éter 3-metílico. Estos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestra el $7\alpha, 17\alpha$ -dimetilo-ostradiol en la rata hembra castrada, en administración subcutánea, en el ensayo según Allen-Doisy (ceratinización de la vagina), un efecto unas ocho veces ostrogénicamente superior que el 17α -metilo-ostradiol y en el ensayo según Bülbring-Burns (crecimiento del uterus) un efecto ostrogénico unas cuatro veces superior que el 17α -metilo-ostradiol. Después de administración oral con sonda estomacal en la rata hembra castrada se aprécia en el ensayo según Allen-Doisy una intensidad unas tres veces superior del efecto ostrogénico que en el 17α -metilo-ostradiol. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto como oestrógenos de alta eficacia.
- 5.
- 10.
- 15.

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



II

307441



- donde R_1 significa hidrógeno, un grupo hidroxilo libre o esterizado o un grupo metilo o hidroximetílico y R_2 el grupo $\begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ o un resto transformable en este grupo, por ejemplo un resto oxigenado, por ejemplo
5. 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
10. el grupo $\begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ en este grupo, y/o transformación del grupo 3-hidroxilo 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 material de partida mencionado en presencia o
15. 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
20. 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
25. tetrahidrofurano.

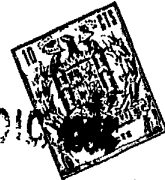
Efectuada la aromatización se transforma un resto transformable en el grupo $\begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ en caso dado,



por ejemplo como indicado más abajo, en este grupo y/o, si se desea, el grupo 3-hidroxi se transforma en un grupo metoxi.

- Los nuevos compuestos se pueden también por
5. pirolisis 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 $\begin{matrix} \text{OH} \\ / \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ y/o el grupo 3-hidroxi en el grupo metoxi. En estos materiales de partida el grupo
 10. aciloxi es especialmente el de un ácido carbónico, por ejemplo de un ácido carbónico alifático o aromático hajo, por ejemplo del ácido acético, trifluoroacético o benzoico. La eliminación según el presente procedimiento del grupo 10-aciloxi se efectúa mediante
 15. calentamiento del material de partida, convenientemente a temperaturas por encima de 80 $^{\circ}$, preferentemente en vacío, ó mediante breve calentamiento en un disolvente o diluyente de alto punto de ebullición, especialmente un hidrocarburo o éter, tal como tolueno, xilol,
 20. tetralina, decalina, dioxano, anisol ó éter dimetílico del glicol dietilénico.

- 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
25. o bases y transformando en caso dado el sustituyente en la posición 17 en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ / \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ y/o el grupo 3-hidroxi en un grupo metoxi. Como ácidos se emplean ven-



- tajosamente los ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, sulfúrico o clorosulfónico, ó 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, ó bases de nitrógeno, tal como piridina o formamida dimetílica. Siempre que los ácidos o medios 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.
5. metal alcalino, tal como el hidróxido sódico o potásico, ó bases de nitrógeno, tal como piridina o formamida dimetílica. Siempre que los ácidos o medios 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. un disolvente, por ejemplo en un hidrocarburo, alcohol, éter o cetona, tal como benzol, xilol, metanol, etanol, dioxano o acetona.

- Partiendo de los compuestos de la fórmula de arriba III, donde R_1 significa un átomo de hidrógeno, también se pueden obtener los nuevos compuestos si se tratan con medios deshidratantes, preferentemente con aquellos 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 $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ y/o el grupo 3-hidroxi en un grupo metoxi. Como tales sean mencionadas las quinonas, especialmente la 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona o el cloramil, ó el ácido selénico y sus derivados, tales como el dióxido de selenio o el óxido de selenio. dibenzoxi. Esta deshidrogenización se efectúa en la forma usual, por ejemplo en un disolvente, ventajosamente en un éter o un alcohol, tal como dioxa-
15. también se pueden obtener los nuevos compuestos si se tratan con medios deshidratantes, preferentemente con aquellos 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 $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ y/o el grupo 3-hidroxi en un grupo metoxi. Como tales sean mencionadas las quinonas, especialmente la 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona o el cloramil, ó el ácido selénico y sus derivados, tales como el dióxido de selenio o el óxido de selenio. dibenzoxi. Esta deshidrogenización se efectúa en la forma usual, por ejemplo en un disolvente, ventajosamente en un éter o un alcohol, tal como dioxa-
20. transforma en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ y/o el grupo 3-hidroxi en un grupo metoxi. Como tales sean mencionadas las quinonas, especialmente la 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona o el cloramil, ó el ácido selénico y sus derivados, tales como el dióxido de selenio o el óxido de selenio. dibenzoxi. Esta deshidrogenización se efectúa en la forma usual, por ejemplo en un disolvente, ventajosamente en un éter o un alcohol, tal como dioxa-
25. selenio. dibenzoxi. Esta deshidrogenización se efectúa en la forma usual, por ejemplo en un disolvente, ventajosamente en un éter o un alcohol, tal como dioxa-

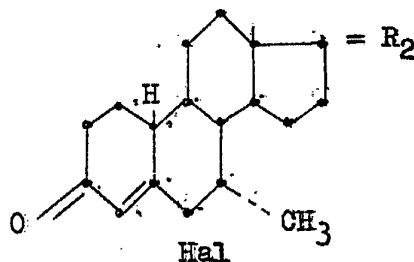
307441



no, tetrahidrofurano, etanol o butanol terciario, y convenientemente a temperatura más elevada. Los mencionados compuestos de partida se pueden tratar también con microorganismos que introduzcan una doble

- 5. unión 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 el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ / \end{matrix}$ y, si se desea, el grupo 3-hidroxi en un grupo metoxi.
- 10.

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

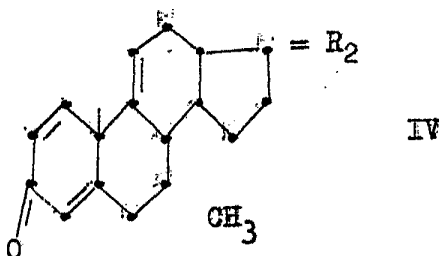


- 15. donde R₂ tiene el significado arriba indicado y Hal está por un halógeno, especialmente bromo, se dejan reaccionar ácidos y, en caso dado, el sustituyente en la posición 17 se transforma en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ / \end{matrix}$ y/o el grupo 3-hidroxi libre en un grupo 3-metoxi.
- 20. 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. Resultados especialmente favorables se obtienen al reaccionar con ácido clorhídrico en acetona.

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



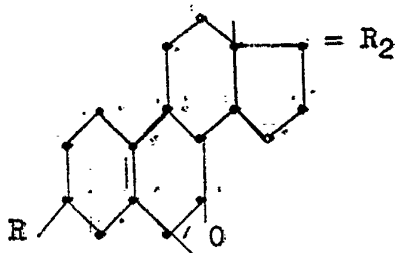
10. donde R_2 tiene el significado arriba indicado, mediante tratamiento con cinc e hidratación del $\Delta^{1,3,5}$ (10)9(11) -3-hidroxi-7 α -metilo-ostrotetraeno formado y, en caso dado, transformación del sustituyente en 17 en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ 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 etilenglicol. Para la hidratación se emplea convenientemente hidrógeno catalíticamente
15. activado o nascente, por ejemplo hidrógeno y, catalizadores de $\bar{\text{palladio}}$ o sodio o potasio en amoniaco
- 20.



líquido.

Finalmente se pueden obtener los nuevos com-
puestos según el siguiente procedimiento nuevo que

permite una introducción estereoespecífica del gru-
po 7 α -metílico. Consiste en que el 6 β ,7-epóxido
de un Δ 1,3,5 (10) oestratrieno dioxigenado en 3,17
de la fórmula



V

donde R representa un grupo hidroxilo libre o funcio-
nalmente modificado, por ejemplo, esterizado o eta-
rizado, y R₂ tiene el significado arriba indicado,

10. se reacciona con un compuesto de metal metálico, por
ej. un halogenuro de magnesio metálico, especialmente
bromuro o yoduro de magnesio metálico ó con litio me-
tálico, y en el compuesto 6-hidroxilo-7 α -metílico se
15. elimina el grupo hidroxilo, en caso deseado después de
esterizar el mismo, y, si se desea, el grupo existente
en la posición 17 se transforma en forma en sí ya co-
nocida en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ y/o un grupo 3-hidroxilo libre
o funcionalmente modificado en un grupo metoxilo o en
20. un grupo hidroxilo libre. La reacción según el presente
procedimiento con el halogenuro de magnesio metálico
se efectúa ventajosamente en un éter, tal como un



éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, o en un hidrocarburo aromático, tal como benzol. La eliminación hidrogenolítica del grupo hidroxil al compuesto 6-hidroxil-7 α -metílico se efectúa convenientemente

- 5. con hidrógeno catalíticamente activado o nascente. El grupo 6-hidroxil también se puede esterizar, por ejemplo con un derivado funcional reaccionable de un ácido carbónico o sulfónico, por ej. uno de los mencionados al principio y a continuación disociar
- 10. hidrogenolíticamente, por ej. con níquel Raney.

Un resto existente en la posición 17, por ej. oxigenado, que se pueda transformar en el grupo

$$\begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{---} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$$

es por ejemplo un grupo hidroxil u oxo, libre o funcionalmente modificado. Un grupo hidroxil funci-

- 15. cionalmente modificado en la posición 3 ó 17 es por ejemplo un grupo hidroxil esterizado con un ácido carbónico, por ejemplo, uno con máximo 20 átomos de carbono, por ejemplo ácido fórmico, acético, propiónico, butírico, valeriano, caprónico, trimetilacético,
- 20. undecílico, ciclopropilcarbónico, ciclopentilcarbónico, ciclohexilacético, fenilacético, fenilpropiónico, fenoxiacético, acetoacético, dietilaminoacético, glicólico, bisglicólico, asparagínico, benzoico, o-sulfobenzpico, furano-2-carbónico ó
- 25. nicotínico, ó el ácido metano-, etano-, benzol- ó tolueno-sulfónico, o un grupo hidroxilico esterizado con un alcohol alifático bajo, tal como alcohol -



metílico o 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.

5.

La transformación de un sustituyente oxigenado en 17 en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ se efectúa en todos los procedimientos arriba indicados. Así se puede disociar un grupo hidroxí esterizado o esterizado en la posición 17 por ejemplo, hidrolítica o hidrogenolítica-

10.

mente y un grupo 17-hidroxí libre, así obtenido, transformar, en forma en sí conocida, 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 ó 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

15.

ejemplo por hidrólisis ácida.

20.

En los compuestos 17-oxo obtenidos se puede introducir el resto metílico en forma en sí conocida si se desea previa transformación del grupo 3-hidroxí en un grupo estérico o etérico, por ejemplo mediante un compuesto de metal metílico, por ejemplo bromuro o yoduro de magnesio metílico o litio metílico en solución de éter o tetrahidrofurano.

25.



- 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 andostrámica y 19-nor-androstámica 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 ó acetato de cobre-II y ulterior hidrólisis. Los productos obtenidos se pueden deshidratar mediante dióxido de selenio o quinonas, especialmente 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona, en alcoholes, tales como butanol ó pentanol terciarios, ó mediante encimas de hongos de la clase Fusarium, Didymella, Corynebacterium ó Bacillus subtilis o sphaericus, en la posición 1,2 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-androstenos con tetraacilatos de plomo, especialmente tetraacetatos 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 en los éteres 3-enólicos de los mencionados Δ^4 -3-oxo-7 α -metilo-19-nor-androstenos por reacción con amidas o imidas
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



del ácido N-halógeno-carbónico, tales como N-bromo-acetoamida o -succinimidas.

- 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 en forma conocida, por ejemplo con alcanoles bajos o glicoles, tal como metanol o glicol etilénico.
15. 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, ó 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, colestarina y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados
- 10.
- 20.
- 25.



- 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 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.
- 5.

- La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.
- 10.

EJEMPLO 1 -

- 200 mg de 7 α -metilo-ostron disueltos en 15 ml de tetrahidrofurano abs. se gotean agitando a 10 ml de solución 3-molecular de cloruro de magnesio metálico en éter. La mezcla de reacción se hierve al reflujo durante una hora, después se enfría a -10 $^{\circ}$, se mezcla cuidadosamente con 10 ml de una solución de cloruro amónico saturada y se diluye con éter. La capa acuosa se separa, se extrae ulteriormente con éter, la capa orgánica se lava con ácido sulfúrico diluido frío como el hielo, solución de bicarbonato sódico diluida y agua, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua. El producto en bruto así obtenido (240 mg) contiene según el espectro infrarrojo y el cromatograma de capa delgada (Medio fluyente: mezcla de benzol-éster acético (4:1) aún aprox. 10% de 7 α -metilo-
- 15.
- 20.
- 25.



- ostron. Disolviendo y precipitando varias veces de benzol y cloruro metilénico-éter se obtienen 130 mg de Δ 1,3,5(10) -3,17 β -dihidroxi-7 α ,17 α -dimetilo-
-ostratieno del P.F.196-198 $^{\circ}$. Espectro infrarrojo:
5. bandas, entre otras en 2,79, 3,05, 6,20, 6,36, 6,68, 8,70, 9,43 y 10,75 μ . El compuesto se disuelve con dificultad en cloruro metilénico puro, éter o benzol y se disuelve con relativa facilidad en mezclas de estos disolventes o en metanol, puro.
10. El material de partida se obtiene como sigue:
- 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-etilenodioxo- Δ 1,4 -androstadieno, enjuagado 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
20. 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 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 $^{\circ}$ a 80 $^{\circ}$. Seguidamente se evapora en vacío y esta operación
- 25.



- 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-ostron 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 de comparación auténtico, ninguna bajada del punto de fusión y tiene además un espectro infrarrojo idéntico.
- 5.

EJEMPLO 2 -

10. Una solución de 500 mg de Δ^4 -3-oxo- 7α -metilo- 17β -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°.
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- 7α -metilo- 17β -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 aceto-
- 20.
- 25.



- na, 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 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 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 17-acetato del 7 α -metilo-ostradiol 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 .
- 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 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

307441



- vacio al chorro de agua. El aceite incoloro obtenido (2,10 g) se disuelve a continuacion en cloruro metilénico y se filtra a través de 30 veces su cantidad en peso de óxido de aluminio (actividad I). El Δ 1,3,5(10) -3-tetrahidropiramil-oxi-7 α -metilo-17 β -acetoxi-ostatrieno obtenido (1,76 g) 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 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 reflujo durante 15 horas. A continuacion se enfría la mezcla de reacción, agitando fuertemente se vierte sobre 350 ml de agua, el producto en bruto cristalino se filtra en vacio, 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 vacio al chorro de agua. El Δ 1,3,5,(10) -3-tetrahidropiramiloxi-7 α -metilo-17 β -hidroxi-ostatrieno (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 aprox. 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 ul-



- teriormente 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 leñas madre, en total 1,10 g de éter 3-tetrahidropiránílico del 7 α -metilo-ostron puro del P.F. 157-159^o (Espectro infrarrojo:bandas, entre otras, en 5,78, 6,24, 6,72, 8,36, 8,93, 9,35, 9,66 y 10,34 μ).
- 5.
10. Si el éter tetrahidropiránílico del 7 α -metilo-ostron (500 mg) en 20 ml de éter se gotea a una solución de yoduro de magnesio metílico en exceso en éter y se hierve durante 2 horas al reflujo, entonces la mezcla de reacción da, después de la elaboración usual, el éter 3-tetrahidropiránílico en bruto del 7 α , 17 α -dimetilo-ostradiol en un 85% de rendimiento. De este se obtiene, por breve calentamiento con ácido acético al 66%, ulterior elaboración y cristalización del producto en bruto, el 7 α , 17 α -dimetilo-ostradiol libre del P.F 196-198^o.
- 15.
- 20.
- EJEMPLO 3 -
- Una solución Grignard, obtenida de 720 mg de virutas de magnesio y 2,5 ml de yoduro metílico en 5,0 ml de éter, se mezcla con una solución de 800 mg de éter 3-metílico del 7 α -metilo-ostron en 6,0 ml de tetrahydrofurano abs. y 20 ml de éter, se diluye con 70 ml de éter y se hierve durante 4 horas al reflujo agitando simultá-
- 25.



- neamente. La mezcla enfriada a unos -5° se mezcla cuidadosamente, enfriando, con 20 ml de solución saturada de cloruro amónico, se diluye con éter-cloruro metilénico, y la capa acuosa se separa y se extrae ulteriormente, la solución orgánica se lava neutro con agua, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua.
5. El producto en bruto obtenido (800 mg) se cromatografía en 40 veces su cantidad en peso de óxido de aluminio neutro (actividad II). Las fracciones eluidas con mezcla de éter de petróleo-benzol (4:1) y (1:1) y con benzol se reúnen y se recristaliza dos veces de éter-metanol. Se obtienen 376 mg de $\Delta^{1,3,5,(10)}_3$ -metoxi- 7α , 17α -dimetilo- 17β -hidroxi-ostriatrieno puro que funde a $72-74^{\circ}$ bajo descomposición (disolvente-cristal).
10. Espectro infrarrojo: Bandas, entre otras, en 2,77, 6,21, 6,35, 6,66, 8,10, 9,20, 9,62 y 10,73 μ .
- 15.

$$[\alpha]_D^{20} = + 32 \pm 4^{\circ} (c = 0,234).$$

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

20. A una suspensión enfriada a -10° de 2,5 g de 7α -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
25. a la solución de reacción 3,60 ml de sulfato difenilico. 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 dimetilico. Después se evapora en vacío al chorro de agua el cloruro metilénico existente, a la mezcla de reacción concentrada

- 5. 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 solución se lava neutro con agua, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua. Se
- 10. obtienen 2,5 g del éter 3-metilico en bruto del 7α-metilo-ostron (P.F. 151-152°). Disolviendo y precipitando de cloruro metilénico-metanol se obtiene un preparado que funde a 161-162°. Espectro infrarrojo: Bandas, entre otras, en 5,74, 6,20, 6,29, 6,65, 8,10, 8,30, 9,30 y 9,48 μ.

$$[\alpha]_D^{16} = + 144^{\circ} \pm 2 \quad (c = 0,477 \%)$$

N O T A

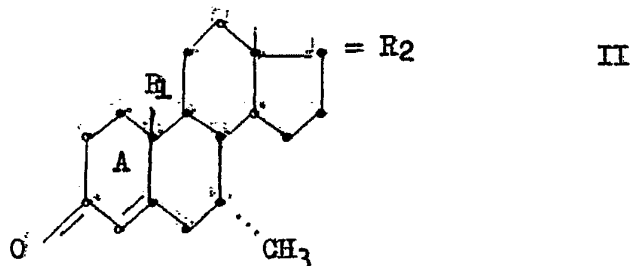
- 20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en
- 25. Suiza con números y fechas siguientes: 15945/63 de 24 de diciembre de 1963, nº 6914/64 de 27 de mayo de 1964, y nº 15.656/64 de 3 de diciembre de 1964, aco-



giéndose por lo tanto a los beneficios que en 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

5. España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN ESTEROIDE DE EFECTO OSTROGENICO"; caracterizándose por lo siguiente:

- 1^a.- Procedimiento para la obtención de un esteroide de efecto ostrogénico, concretamente el 7α , 17α -dimetilo-ostradiol o su éter 3-metilico, caracterizado porque es un compuesto de la fórmula



- donde R_1 significa hidrógeno, un grupo hidroxilo libre o esterizado o un grupo metilo o hidroximetílico y R_2 el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ 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 $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ y/o el grupo 3-hidroxilo en un grupo 3-metoxi.

20. 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un $\Delta^{1,4}$ -3-oxo-7 α -metilo-androstadieno, insustituído en 19, de la fórmula II



se aromatiza en el amillo A por pirólisis.

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

5.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque los materiales de partida se tratan con litio y difenilo en presencia de metano difenilico.

10.

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

15.

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

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

20.

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

25.

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



- 10^a.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque los materiales de partida se tratan con un ácido mineral.
- 11^a.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque los materiales de partida se tratan con un ácido sulfónico.
- 12^a.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque los materiales de partida se tratan con un ácido carbónico.
10. 13^a.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque los materiales de partida se tratan con un hidróxido de metal alcalino.
- 14^a.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque los materiales de partida se tratan con una base de nitrógeno.
15. 15^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de la fórmula II, donde R₁ significa un átomo de hidrógeno, se tratan con medios de efecto deshidratante.
20. 16^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 15, caracterizado porque como medio de efecto deshidratante se emplean aquellos que introducen en los esteroides 10-metílicos uniones dobles en las posiciones 1, 2 ó 1,2 y 4,5.
25. 17^a.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque como medio deshidratante se emplea una quinona.



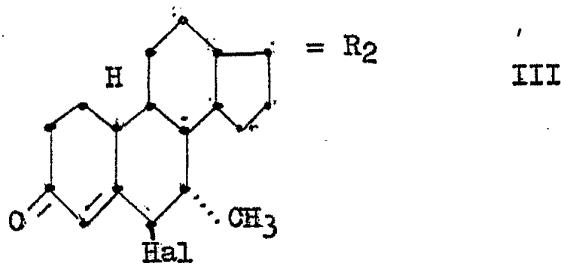
18ª.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque como medio deshidratante se emplea clorocanil o 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona.

5. 19ª.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque como medio deshidratante se emplea dióxido de selenio en un alcohol alifático terciario.

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

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

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



20. donde R_2 significa el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ o un sustituyente transformable en este grupo, y Hal está por halógeno, se dejan reaccionar ácidos y, en caso dado, el sustituyente en la posición 17 se transforma en el

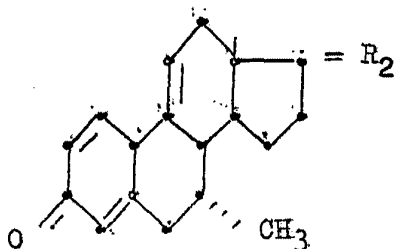


grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ / \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ v/o el grupo 3-hidroxi en un grupo 3-metoxi.

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

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

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



IV

10. donde R₂ significa el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ / \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ 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-ostrea-

traemo formado se hidrata y en caso dado el sustituyente en la posición 17 α se transforma en el grupo

15. $\begin{matrix} \text{OH} \\ / \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ v/o el grupo 3-hidroxi en un grupo 3-metoxi.

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

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

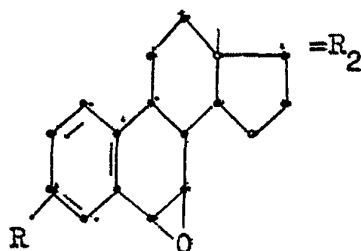
28ª.- Procedimiento según la reivindicación



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

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

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



V

10. donde R significa un grupo hidroxilo libre o funcionalmente modificado y R₂ el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ 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,

15. y en caso dado el sustituyente en la posición 17 se transforma en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ y/o el grupo 3-hidroxi en un grupo 3-metoxi.

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

20. 32ª.- Procedimiento según la reivindicación 30, caracterizado porque como compuesto de metal me-



tílico se emplea litio metílico.

5. 33ª.- Procedimiento según la reivindicación 30, caracterizado porque la eliminación hidrogenolítica del grupo hidroxilo en el compuesto 6-hidroxil-7 α -metílico se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado o nascente.

10. 34ª.- Procedimiento según la reivindicación 30, caracterizado porque el grupo 6-hidroxilo se esterifica con un ácido sulfónico o carbónico y entonces se disocia con níquel Raney.

15. 35ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-34, caracterizado porque como materiales de partida se emplean compuestos de las fórmulas II-V donde R₂ significa un resto oxigenado transformable en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$.

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

20. 37ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 35, 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.

38ª.- Procedimiento según la reivindicación 37, caracterizado porque como materiales de partida

se emplean compuestos de las fórmulas II-V donde R₂ representa un grupo hidroxil esterizado o eterizado.

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

40^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 36, caracterizado porque en el 7 α -metilostroon, en caso dado después de transformación funcional previa del grupo 3-hidroxil, en la posición 17 se introduce el grupo metílico.

41^a - Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 40, caracterizado porque un grupo hidroxil esterizado o eterizado en la posición 17 se transforma en un grupo hidroxil libre, éste a continuación en un grupo oxo y después en el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$.

42^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 41, 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 $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$.

43^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 42, caracterizado porque el 7 α , 17 α -dimetilostroadiol se transforma en su éter 3-metílico.

44^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 43, caracterizado porque primeramente se ob-



tiene el 7α -metilo-ostron, este se transforma en su éter 3-metilico y éste, con un compuesto de metal metílico, se transforma en el éter 3-metilico del 7α , 17α -dimetilo-estradiol.

5. 45ª.- Procedimiento para la obtención de un esteroide de efecto ostrogénico; tal y como queda descrito substancialmente en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 29 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME

J. GOMEZ ACEBO Y MODER

DIC. 1960