

314003

-9 JUN 1965

P.- 29.382

OA/4445/506



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

e n

E S P A Ñ A

por DIEZ años

a nombre de N.V. ORGANON, entidad holandesa, establecida en Kloosterstraat 6, Oss, Holanda, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 3-DESOXI-19-NOR-ESTEROIDES"

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 3-desoxi-19-nor-esteroides.

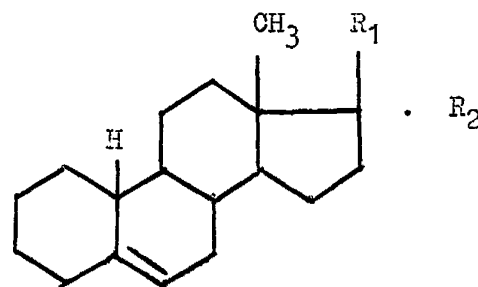
En las publicaciones de la Oficina Neerlandesa de Patentes, Núm. 89.813, 89.818, 90.782 y 95.252 se describe la preparación de nuevos grupos de 19-nor-esteroides, que en el elemento 3 no poseen ningún oxígeno sustituible y que poseen un doble enlace entre los átomos de carbono 4 y 5 ó entre los átomos de carbono 5 y 10. La preparación tiene lugar mediante la reducción de un compuesto de $\Delta^{1.3.5(10)}$ -3-alkoxi-estratrieno con un metal alcalino,



en presencia de amoníaco líquido o una amina primaria, originándose una mezcla de un Δ^4 - y un $\Delta^{5(10)}$ -3-desoxi-19-nor-esteroide, los cuales pueden separarse, por ejemplo, por adsorción cromática. El último de estos grupos puede prepararse también, partiendo de Δ^4 -3-desoxi-19-nor-esteroides, adicionando HCl al doble enlace del mismo y tratando, después, el enlace 5-cloro que se ha originado y se halla saturado en el anillo A, con un medio que sea, a la vez, deshidratante y deshalogenizador.

Ahora hemos puesto a punto un procedimiento para la preparación de un nuevo grupo de 3-desoxi-19-nor-esteroides, que poseen un doble enlace entre los átomos de carbono 5 y 6. El procedimiento aplicado en la preparación de este importante grupo de enlaces, de tanta actividad biológica, consiste en que se parte de un Δ^5 -3-hidroxi-19-nor-esteroide y que se substituye, de la manera acostumbrada, el grupo 3-hidroxil por un átomo halogénico o por un grupo oxisulfónico, para escindir luego, mediante reducción, el substitutivo del elemento 3.

La invención se refiere, en particular, a la preparación de nuevos grupos de esteroides que obedecen a la siguiente formulación general:



en la cual

314003



R₁ = OH u OAcil,

R₂ = H, o un radical de hidrocarburo saturado o no, de
1-4 átomos de carbono, o

R₁ y R₂ forman juntos un keto grupo o grupo quetónico.

5 En la preparación de las composiciones químicas,
según la fórmula general precedente, se parte del éster
 Δ^5 -3-17-dihidroxi-19-nor-androsteno-17, el cual se trans-
forma mediante halogenación o sulfonación y, la consiguien-
te escisión del substitutivo del elemento 3, por reducción,
10 en el correspondiente enlace 3-desoxi, pudiéndose trans-
formar el enlace obtenido- antes o después de la escisión
del substitutivo del elemento 3- en su correspondiente en-
lace 17-queto, si fuera necesario por oxidación o por sa-
ponificación seguida de oxidación; a continuación puede
15 transformarse, por la reacción que se produce al añadir
algún derivado de hidrocarburos metálicos, en el corres-
pondiente enlace 17-hidroxi, que, en el elemento 17 ha si-
do substituído por un grupo alquilo, saturado o no.

20 Los 17 β -hidroxi-, o 17-hidroxi-17 α -alquil-es-
teroides así obtenidos, pueden esterificarse, si así se
desea, mediante un ácido orgánico o uno inorgánico, para
conseguir así derivados de actividad reforzada o de mayor
duración o bien derivados solubles en agua o ambos a la
vez.

25 Las composiciones químicas en cuestión son im-
portantísimas a causa de su efecto sobre los órganos gené-
ticos y por sus actividades frenadoras de los gonados y
actividades oestrógenas.

30 El procedimiento, según la invención, se lleva
a cabo, transformando de la manera acostumbrada, un este-



roide Δ^5 -3-hidroxi-19-nor en el correspondiente esteroide de 3-halógeno o en oxisulfonilesteroide. Pueden servir de punto de partida tanto los esteroides 3 α -esteroide, como los 3 β -hidroxi-esteroide.

5 La substitución del grupo 3-hidroxil por un átomo de halógenos puede llevarse a cabo por tratamiento con tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo o bromuro de tionilo. El 3-hidroxi-esteroide se transforma, de preferencia, en su correspondiente enlace 3-cloro, aplicando en dicha transformación el cloruro de tionilo.

10

Una vez obtenido el esteroide 3-halogénico por el procedimiento antedicho, se escinde el átomo halogénico por reducción, la cual se lleva a cabo tratando el esteroide 3-halogénico con un metal alcalino, en presencia de una amina primaria o de amoníaco líquido o, también, mediante reducción con un metal alcalino y un alcohol, como por ejemplo: sodioetanol. En la reducción se usa preferentemente litio en presencia de amoníaco líquido.

15

20

En vez de substituir el grupo 3-hidroxilo por un átomo de halógeno, el grupo puede también someterse a la sulfonación, hecho lo cual se obtienen los mismos compuestos finales mediante la correspondiente escisión por reducción. Para la sulfonación se hace reaccionar el 3-hidroxi-esteroide con un tioácido o un derivado funcional del mismo. Por regla general se aplica un tioácido de halógenos para efectuar dicha sulfonación. Como tioácidos pueden utilizarse: los sulfoácidos alifáticos, aromáticos o aralifáticos, tales como: tíometano, tíoetano, tiobence

25

30



no, sulfonitrobenceno, para-clorotíobenceno, sulfometilbenceno, p-nitro-metil-benceno y sustancias análogas.

5 La escisión por reducción del grupo oxisulfonil se efectúa tratando el esteroide, por ejemplo, con un metal alcalino en presencia de amoníaco líquido o una amina primaria. Para lograr la escisión del grupo 3-oxisulfonil, se aplica, de preferencia, un hidruro de metal alcalino y aluminio como, por ejemplo, el hidruro de litio y aluminio.

10 De acuerdo con el procedimiento descrito, se obtiene, partiendo del Δ^5 -3,17-dihidroxi-19-nor-androsteno, el compuesto correspondiente 3-desoxi, o sea, Δ^5 -17 β -hidroxi-19-nor-androsteno. Estos compuestos pueden transformarse mediante el proceso habitual de oxidación, seguido de una reacción de combinación con un derivado de hidrocarburo metálico, en los compuestos correspondientes:
15 17-keto-, y 17-hidroxi-17 α -alquilo.

La oxidación del grupo 17-hidroxilo tiene lugar del modo habitual, por ejemplo, según el método de Oppenauer o con trióxido de cromo.

20 La alquilización en el elemento 17 puede conseguirse añadiendo al grupo 17-keto del Δ^5 -17-keto-19-nor-androsteno, un derivado - saturado o no - de un hidrocarburo metálico. Este derivado metálico puede ser un halogenuro de magnesio, por ejemplo, el bromuro de magnesio del
25 susodicho hidrocarburo. Una ejecución especial de todo esto, para la preparación de los compuestos 17-hidroxi-17-alkinil, consiste en hacer reaccionar el 17-keto-esteroide con hidrocarburo triple, no saturado, en presencia de un metal alcalino o un compuesto de metal alcalino como, por
30 ejemplo, una amida de metal alcalino o alcoholato de me-



tal alcalino, o bien añadiendo al grupo 17-keto del producto de que se ha partido, un compuesto metálico de un hidrocarburo triple, no saturado, como por ejemplo un metal alcalino o un compuesto de un metal alcalino terroso.

5 Debe considerarse como equivalente del procedimiento que acabamos de describir, el método para la preparación de los compuestos 17-hidroxi-17 α -alkilo o alkanilo, con lo cual se transforma primeramente, el 17-keto-esteroide mediante una reacción de combinación en el compuesto 17-hidroxi-17 α -alkinilo, después de lo cual se transforma éste,

10 a su vez, en el correspondiente 17-alkenilo, o en el 17-alkilo, mediante reducción, sirviéndose por ejemplo del hidrógeno en presencia de un catalizador, como el níquel o el Pd/BaSO₄. En la mayoría de los casos este procedimiento es más ventajoso que el método de combinación directa,

15 porque la reacción de combinación con un derivado metálico de un hidrocarburo triple no saturado da, generalmente, mejor rendimiento que la reacción de combinación a base de un derivado metálico de los alcanos o de los alquenos.

20 El resto de hidrocarburo que, eventualmente, puede hallarse presente en el elemento 17 de los productos finales, será, por ejemplo el radical: metil, etil, propil, butil, isopropil, vinil, propenil, alil, metalil, etinil, propinil, proparguil o butinil.

25 Las reacciones de oxidación y de alkilización, más arriba descritas, pueden llevarse a cabo, si así se desea, antes de la escisión de los grupos 3-halógeno u oxisulfonil.

30 Los compuestos alquílicos, saturados o no, 17 β -hidroxi, así como los 17 β -hidroxi-17, obtenidos se-



gún la marcha de la invención, pueden esterificarse, si así se desea, por uno de los métodos usuales. En la esterificación son aplicables los ácidos inorgánicos- como los ácidos derivados del fósforo- y los orgánicos que posean de 1 a 30 átomos de carbono. Como ejemplos del último grupo apuntado citamos: el ácido etanoico, ácido cáprico (exanoico), ácido caproico (decanoico), ácido laúrico (n-dodecanoico), ácido benoesteárico, ácido hexahidrobenzoico (Stirax benzoín), ciclopentilpropanoico, ácido fenilpropanoico, ácido succínico (butano-dioico) y ácido tártrico.

La invención se ilustra con más detalles a base de los ejemplos que se dan a continuación.

EJEMPLO 1

Se disuelven 4 g de benzoato $\Delta^5-3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi-19-androsteno-17 en 20 ml. de cloruro de metileno y se le añade a la disolución 5 ml. de cloruro de tionilo. Se deja reposar la mezcla durante 20 horas a la temperatura ambiente. Después se vierte la mezcla en agua helada, y se separa luego mediante cloruro de metileno. El extracto se separa, se lava y se seca tratándolo con sulfato sódico y, por último, se concentra evaporándolo hasta que esté totalmente seco. El resto seco se separa según el sistema de adsorción cromática sobre ácido silícico, aplicando como medio de elución benceno-éter de petróleo (1 : 1). De este modo se obtiene el Δ^5-3 -cloro- 17β -benzoxi-19-nor-androsteno.

Se disuelven 2,24 g de esta materia en 60 ml. de éter absoluto, los cuales se añaden después, a una tempe-

314003



ratura de 0°C, a una disolución de 2 g de litio en 60 ml de etilamina. Se revuelve la mezcla, a 0°C durante 15 horas, después de lo cual se añaden 20 ml de etanol absoluto. Luego se vierte la mezcla en hielo, se extrae con éter, procediéndose a separar el extracto; después se lava con agua, ácido diluído, agua, una disolución débil de bicarbonato sódico y agua; luego se seca con sulfato sódico y se concentra por evaporación hasta que esté seco del todo. El resto seco se disuelve en éter de petróleo y se deja cristalizar, obteniéndose 1,4 g de Δ^5 -17 β -hidroxi-19-nor-androsteno, con un punto de fusión de 116-117°C; $[\alpha]_D^{25} = +4^\circ$ (cloroformo).

El mismo resultado se obtiene partiendo de otro 17-éster, como el 17-acetato o el 17-fenilpropionato.

15

EJEMPLO 2

Se disuelven, a la temperatura de 0°C, 4,44 g de Δ^5 -17-hidroxi-19-nor-androsteno en 450 ml de acetona y se le añade a la disolución 5 ml de 8 N reactivo Jones. Se deja reposar la mezcla 10 minutos, al cabo de los cuales se diluye con agua, extrayendo después la mezcla con cloroformo. El extracto se separa, se lava, se seca con sulfato de sodio, y se concentra mediante evaporación total. El resto seco se disuelve en metanol y se deja cristalizar, obteniéndose 3,1 g de Δ^5 -17-keto-19-nor-androsteno con un punto de fusión de 66-69°C; $[\alpha]_D^{25} = +79^\circ$ (cloroformo).

25

EJEMPLO 3

A una disolución de 3,2 g de potasio en 50 ml

30



de benceno y 14 ml de isopropanol se le dirige un chorro de acetileno hasta que la disolución esté saturada. A este líquido se le añade, gota a gota, una disolución de 5,0 g de Δ^5 -17-keto-19-nor-androsteno en 25 ml de benceno y 25 ml de éter, dejando pasar en dicha disolución, durante cuatro horas más, un chorro de acetileno. Se mantiene la mezcla durante 18 horas a la temperatura ambiente enfriándola luego hasta 5°C; a continuación se diluye con una solución de 3 ml de ácido sulfúrico concentrado en 23 ml de agua y se vierte en agua helada. La mezcla acuosa se extrae con éter, se separa, se lava y se seca con sulfato de sodio, concentrándola por evaporación total. Hecho esto, se disuelve el resto seco en etanol y se deja cristalizar. Se obtiene el Δ^5 -17 β -hidroxi-17 α -etininil-19-nor-androsteno con un punto de fusión de 129-131°C y $[\alpha]_D^{20} = -83^\circ$ (cloroformo; c = 1,0).

Se disuelven 3 g de este compuesto en 15 ml de dioxan, añadiéndose después al líquido 6 ml de anhídrido acético y unas gotas de dinitrosulfobenceno. Se revuelve durante dos horas a la temperatura ambiente y se añaden a continuación 15 g de hielo y 15 ml de piridina y vuelve a darse vueltas al líquido durante otra hora. Se vierte la mezcla en agua helada, separando después, por filtración, el precipitado formado. Se seca éste y se disuelve en etanol, dejándose cristalizar de nuevo. Se obtienen 2,9 g de Δ^5 -17 β -acetoxi-17 α -etininil-19-nor-androsteno con un punto de fusión de 76-78°C.

EJEMPLO 4

Se disuelven 2 g de Δ^5 -17 β -hidroxi-17 α -etininil

-19-nor-androsteno, obtenidos según la marcha indicada en el Ejemplo 3, en 60 ml de acetato de etilo, hecho lo cual se le añade a la disolución 200 mg de 5% Pd-BaSO₄, previamente hidratado en 6 ml. de acetato de etilo. Se le inyecta a la mezcla un chorro de hidrógeno el tiempo necesario para absorber 2 mol. de hidrógeno (H₂).

Se suspende la hidrogenación, se filtra la disolución y se evapora hasta que esté totalmente seca. El resto bruto (1,90 g) se disuelve en etanol y se deja cristalizar, obteniéndose así el Δ^5 -17 β -hidroxi-17 α -etil-19-nor-androsteno con un punto de fusión de 115-120°C y $[\alpha]_D^{25} = -24^\circ$ (cloroformo).

Si cesa la hidrogenación después de la absorción de 1 mol. H₂, se obtiene el Δ^5 -17- β -hidroxi-17 α -vinil-19-nor-androsteno.

EJEMPLO 5

Se disuelven 20 g de Δ^5 -3 β -hidroxi-17 β -benzoiloxi-19-nor-androsteno en 100 ml. de cloruro de metileno y se añade a la disolución 25 ml. de cloruro de tionilo, hecho lo cual el preparado se manipula de modo análogo al método de trabajo prescrito en el Ejemplo 1, con lo cual se obtiene el Δ^5 -3 β -cloro-17 β -benzoiloxi-19-nor-androsteno con un punto de fusión de 138-140°C y $[\alpha]_D^{25} = +47^\circ$.

Se disuelven 5,54 g de esta composición química en 150 ml. de metanol y 50 ml. de dioxán, hecho lo cual se le añaden a la disolución 3 g. de hidróxido potásico en 20 ml. de agua. La mezcla se hierve durante tres horas de modo que el vapor condensado refluya constantemente al lí



quido en ebullición. Después se vierte en agua y se extrae el precipitado por absorción. Se disuelve en una mezcla de éter y éter de petróleo y se deja cristalizar obteniéndose el $\Delta^5-3\beta$ -cloro- 17β -hidroxi-19-nor-androsteno, con un punto de fusión de 125-126°C y $[\alpha]_D^{25} = +15^\circ$.

Se disuelven 3 g de esta composición química en 60 ml. de alcohol amílico. Luego se hierve durante dos horas, añadiéndole, poco a poco, 6 g. de sodio en pedacitos. La mezcla se hierve aún durante hora y media, de modo que el vapor condensado refluya constantemente al líquido en ebullición. Hecho esto, se opera como se indica en el Ejemplo 1. Se obtiene el $\Delta^5-17\beta$ -hidroxi-19-nor-androsteno, con un punto de fusión de 117-119°C y $[\alpha]_D^{25} = +3^\circ$.

15

EJEMPLO 6

Se disuelven 3 g. de $\Delta^5-3\beta$ -cloro- 17β -hidroxi-19-nor-androsteno en 100 ml. de éter absoluto. Después se le añade a la disolución, gota a gota, una disolución de 1,5 g. de litio en 100 ml. de amoníaco líquido. Se agita la mezcla durante dos horas. A continuación se le añaden 15 ml. de etanol absoluto. Se evapora el amoníaco. Se le añade agua, extrayéndose la mezcla con éter. El extracto se separa y se opera con él según el método descrito en el Ejemplo 1, obteniéndose 2,4 g de $\Delta^5-17\beta$ -hidroxi-19-nor-androsteno, con un punto de fusión de 119-120°C y $[\alpha]_D^{25} = -1^\circ$.

25

EJEMPLO 7.

30

Se disuelven 3,9 g. de $\Delta^5-3\beta$ -hidroxi-19-nor-

314003



-androsteno, obtenidos como se indica en el Ejemplo 5, en 390 ml. de acetona y se enfría la disolución hasta 0°C. Hecho esto se añaden 2,5 ml. de reactivo 8 N Jones. La mezcla se sigue manipulando según las indicaciones del método de trabajo que aparece en el Ejemplo 2. Se obtiene el $\Delta^5-3\beta$ -cloro-17-keto-19-nor-androsteno, con un punto de fusión de 134-136°C; $[\alpha]_D^{25} = +81^\circ$.

A una mezcla de 1,1 g. de virutas de magnesio con 25 ml. de éter absoluto se le añaden, gota a gota, 5 ml. de yoduro de metilo. Se hierve la mezcla durante 30 minutos de modo que el vapor condensado refluya constantemente al líquido en ebullición. Hecho esto, se le añade una mezcla de 2 g. $\Delta^5-3\beta$ -cloro-17-keto-19-nor-androsteno en 100 ml. de éter absoluto. Haciéndose hervir, a continuación, la mezcla otras cuatro horas, de modo que el vapor condensado refluya constantemente al líquido en ebullición. El líquido resultante se vierte en agua helada, se acidula con ácido sulfúrico 2 N, se extrae con éter, se lava con agua, con una disolución de bicarbonato sódico, y otra vez con agua y, por último, se seca con sulfato sódico y se evapora hasta que esté totalmente seco.

El resto seco se disuelve en 60 ml. de éter absoluto. A esta disolución se le añade, gota a gota, a una temperatura de cero grados C, una disolución de 2 g. de litio en 60 ml. de etilamina. Se agita la mezcla durante 15 horas a una temperatura de 0°C y después se diluye con 20 ml. de etanol absoluto, se vierte en hielo, se extrae con éter, lava y seca con sulfato de sodio. Se evapora y se separa según el sistema de adsorción cromática sobre ácido silícico, aplicando como medio de elución éter de

314003



petróleo-benceno (1 : 9).

Se obtiene 1,1 g. de Δ^5 -17 β -hidroxi-17 α -metil-19-nor-androsteno que se mantiene luego, durante 7 horas a 140°C, en una atmósfera de nitrógeno en presencia de 13 ml. de anhídrido fenilpropanoico; después se enfría, se vierte en una mezcla de 10 ml. de agua y 40 ml. de piridina; se mantiene toda una noche a la temperatura del ambiente y se diluye después con agua. La mezcla acuosa se extrae con cloruro de metileno; se separa el extracto, se lava con bicarbonato sódico y agua, se seca con sulfato sódico y se evapora hasta que esté totalmente seco. El residuo seco se evapora varias veces con benceno, tras de lo cual se obtienen 0,95 g. de Δ^5 -17 β -hidroxi-17 α -metil-19-nor-androsteno-17 β -fenilpropionato. Esta composición química es una grasa a la temperatura del ambiente; $[\alpha]_D^{20} = +3^\circ$ (cloroformo; c = 1,0).

EJEMPLO 8

Se disuelven 3,55 g. de Δ^5 -3 β -hidroxi-17 β -acetoxi-19-nor-androsteno en 20 ml. de cloroformo; después se le añade a la disolución 0,4 ml. de tribromuro de fósforo. Se mantiene la mezcla 20 horas a la temperatura ambiente y luego se la vierte en hielo, se extrae con cloruro de metilo, operándose luego según el método descrito en el Ejemplo 1.

Se obtiene el Δ^5 -3-bromo-17-acetoxi-19-nor-androsteno, el cual, reducido con 0,3 g. de litio en 20 ml. de amoníaco líquido, esterificado mediante anhídrido acético, de acuerdo con la marcha descrita en los ejemplos 6 y 3, se transforma en el Δ^5 -17 β -acetoxi-19-nor-androste



no, con un punto de fusión de 76-77°C y $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ (cloroformo).

De la misma forma se transforma el Δ^5 -3 β -hidroxi-17 β -benzoiloxi-19-nor-androsteno en Δ^5 -17 β -hidroxi-19-nor-androsteno (punto de fusión 117-118°C), partiendo del Δ^5 -3-bromo-17 β -benzoiloxi-19-nor-androsteno (punto de fusión 184-186°C), sirviéndose de bromuro de tionilo, operación a la cual sigue la reducción con litio y amoníaco líquido.

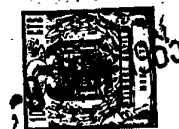
Esterificando esta composición química con hexadecanilo de cloro se obtiene el Δ^5 -17 β -hidroxi-19-nor-androsteno-17-palmitato, con un punto de fusión de 47-49°C.

EJEMPLO 9

Se disuelven 4 g. de Δ^5 -3 β -hidroxi-17 β -benzoiloxi-19-nor-androsteno en 10 ml. de piridina y se le añaden 3,5 g. de cloruro del ácido p-benceno-sulfónico. Después se mantiene la mezcla resultante durante 18 horas a la temperatura del ambiente, tras de lo cual se vierte en hielo. Se forma un precipitado que se extrae por absorción, se seca, se disuelve en etanol y se deja cristalizar, con lo cual se obtiene el Δ^5 -3-tosiloxi-17-benzoiloxi-19-nor-androsteno, con un punto de fusión de 148-149°C.

Se disuelven 5 g. de la antedicha composición química en 50 ml. de tetrafurano. Después se vierte esta disolución, gota a gota, en una suspensión hirviente de 1,2 g. de hidruro de litio y aluminio en 100 ml. de tetrafurano. La mezcla se hierve durante 10 horas, de modo que el vapor condensado refluya constantemente al líquido en ebullición. Se le añaden, además, a la mezcla así tra-

314003



tada 0,5 g. de hidruro de litio y aluminio, los primeros
0,5 g. a las dos horas de ebullición y los segundos, tres
horas después. Se enfría luego la mezcla a la temperatura
de cero grados C, se diluye con un poco de agua y se fil-
5 tra. Se lava el precipitado con cloroformo. Los líquidos
filtrados reunidos se secan con sulfato sódico y se evapo-
ran hasta que estén totalmente secos. El resto seco se se-
para según el sistema de adsorción cromática sobre ácido
silícico, utilizándose como medio de elución éter de pe-
10 tróleo-benceno, obteniéndose así el Δ^5 -17 β -hidroxi-19-
nor-androsteno, con un punto de fusión de 117-119°C.

De la misma forma se transforma, sirviéndose
del cloruro del ácido metanosulfónico, el Δ^5 -3 β -hidroxi
-17 β -benzoiloxi-19-nor-androsteno en Δ^5 -3-metiloxi-17-
15 benzoiloxi-19-nor-androsteno, con un punto de fusión de
116-122°C, el cual se transforma, por reducción en Δ^5 -17
 β -hidroxi-19-nor-androsteno, con un punto de fusión de
118-120°C y $[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$ (cloroformo).

Partiendo de otros ésteres del elemento 17 del
20 Δ^5 -3,17-dihidroxi-19-nor-androsteno, tales que el 17-ace-
tato, el 17-butilato y el 17-caprinato (decanoato), se ob-
tiene también- previa sulfonación y reducción- el Δ^5 -17 β -
-hidroxi-19-nor-androsteno.

25

N O T A

Los puntos de invención propia, no nueva, pero
30 no establecida, practicada ni divulgada en España, que se

- 15 - 314003

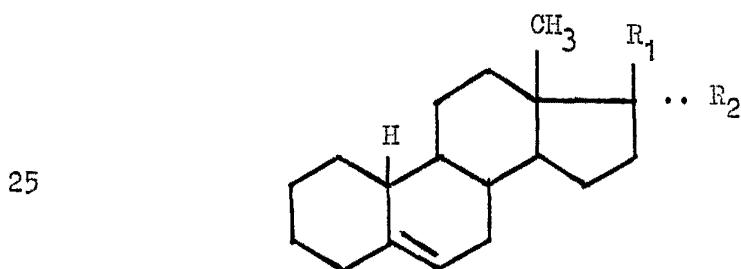


presentan para que sean objeto de esta Patente de Introdcción, por DIEZ años, son los siguientes:

5 1.- Procedimiento para la obtención de 3-desoxi-19-nor-esteroides, caracterizado porque los $\Delta^{5(6)}$ -3-desoxi-19-nor-esteroides se obtienen partiendo de un esteroide $\Delta^{5(6)}$ -3-hidroxi-19-nor y el grupo hidroxilo se substituye, en la forma conocida, por un átomo halogénico o por un grupo oxisulfonilo, separando después, en 3, el elemento substituíble por reducción.

10 2.- Procedimiento, según lo antedicho, caracterizado porque se parte del: Δ^5 -3,17-dihidroxi-19-nor-androsteno-17-éster, oxidando el grupo 17-hidroxi para transformarlo en un keto grupo, antes o después - si así se desea - de la escisión del átomo halógeno o del grupo oxisulfonilo. Esta composición se transforma, operando en la forma acostumbrada, en el correspondiente enlace 17-hidroxi, el cual se substituye en el elemento 17 por un grupo alkilo, saturado o no y/o, si se desea, se esterifica el grupo 17-hidroxi, por los procedimientos conocidos, para obtener las composiciones químicas que obedecen a la fórmula general:

15 20



en la cual:

30 $R_1 = \text{OH}$ u OAcil , $R_2 = \text{H}$ o un resto, saturado o no, de hidrocarburo de 1-4 átomos de carbono o R_1 y R_2 forman jun-



tos un keto grupo.

3.- Procedimiento, según se describe en la conclusión 1 ó en la 2, caracterizado porque la escisión, por reducción, del átomo 3-cloro se logra tratando el
5 $\Delta^{5(6)}$ -3-cloro-esteroide con un metal alcalino disuelto en amoníaco líquido.

4.- Procedimiento según la conclusión 3, caracterizado porque se usa el litio como metal alcalino.

5.- Procedimiento según las conclusiones 1 ó 2, caracterizado porque la escisión, por reducción, del grupo
10 3-oxisulfonilo se logra mediante tratamiento del esteroide correspondiente con un hidruro de un metal alcalino y aluminio.

6.- Procedimiento de acuerdo con la conclusión
15 5, caracterizado por la aplicación del hidruro de litio y aluminio.

7.- Procedimiento para la obtención de 3-desoxi-19-nor-esteroides.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.
20

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

Madrid,

-9 JUN 1965

P. A. Alberto del Euzaburu
Por hacer

314003