



329607

PATENTE DE INVENCION

=====
Case 5750/1+2/A.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de
 $\Delta^{4,9,11}$ -trienos oxigenados en 17,
de la serie 19-nor-androstánica".

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

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

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

La presente invención se refiere a un pro-
cedimiento para la obtención de $\Delta^{4,9,11}$ -trienos de
la serie 19-nor-androstánica, especialmente de 3-oxo-
 $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrienos, oxigenados en la
5. posición 17, es decir, de aquéllos que en la posición



- 17 muestran un radical oxo libre o funcionalmente modificado, o un radical hidroxil libre o funcionalmente modificado. Los productos del procedimiento, en gran parte ya conocidos, poseen una elevada eficacia andrógena y anabólica o gestagénica y son, por lo tanto, de gran importancia farmacológica. Son de mencionar especialmente el 3-oxo-17 β -hidroxil- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno y su 17-éster, así como sus derivados 17 α -metílicos, que se encuentran entre los compuestos de eficacia andrógénica más fuertes hasta ahora conocidos. Estos compuestos solo se podían obtener hasta ahora por vía totalmente sintética. El presente procedimiento permite ahora fabricar esta clase de compuestos en forma parcialmente sintética.
- 5.
- 10.
15. El nuevo procedimiento se caracteriza, porque los 3-oxo- $\Delta^{5(10);9(11)}$ -19-nor-androstadienos oxigenados en 17 se tratan con un equivalente molecular de un perácido orgánico, los monoepóxidos obtenidos de esta manera, o las mezclas de los mismos, se tratan, en caso
20. dado después de un tratamiento previo con un medio de adsorción que contenga ácido silícico u óxido de aluminio, con un ácido Lewis y, si se desea, los radicales hidroxil funcionalmente modificados existentes, o los radicales oxo, se transforman en radicales hidroxil y oxo libres o los radicales hidroxil libres se modifican funcionalmente o se deshidrogenan a un radical y/o un radical 17-oxo se reduce al radical hidroxil, en caso
25. dado bajo introducción simultánea de un resto hidrocarburo en la posición 17 α .
30. En los materiales de partida es el radical



- oxigenado, existente en la posición 17, un radical hidroxilo u oxo libre o funcionalmente modificado; bajo un radical hidroxilo funcionalmente modificado se ha de entender, ante todo, un radical hidroxilo esterificado o eterado y bajo un radical oxo funcionalmente modificado especialmente un radical oxo cetalizado. Como radicales hidroxilo esterificados entran, ante todo, aquéllos en consideración que se derivan de ácidos carboxílicos orgánicos de la serie alifática, alicíclica, aromática o heterocíclica, especialmente de aquéllos con 1-15 átomos de carbono, por ejemplo, del ácido fórmico, del ácido acético, del ácido propiónico, de los ácidos butíricos, de los ácidos valerianicos, tales como el ácido n-valerianico, o del ácido trimetilacético, de los ácidos caproicos, tales como el ácido β -trimetil-propiónico o el ácido dietilacético, de los ácidos cenántico, caprílico, pelargónico, cáprico, de los ácidos undecílicos, por ejemplo, del ácido undecílico, de los ácidos láurico, mirístico, palmítico o esteárico, por ejemplo, del ácido oleico, del ácido ciclopropan-, -butan-, -pentan- y -hexan-carboxílico, del ácido ciclopropilmetancarboxílico, del ácido ciclobutilmetancarboxílico, del ácido ciclo-pentiletancarboxílico, del ácido ciclohexiletancarboxílico, de los ácidos ciclopentil-, ciclohexil- ó fenilacéticos o -propiónicos, del ácido benzoico, de los ácidos fenoxialcánicos, tales como el ácido fenoxiacético, el ácido p-cloro-fenoxiacético, el ácido 2,4-dicloro-fenoxiacético, el ácido 4-tercbutilfenoxiacético, el ácido 3-fenoxipropiónico, el ácido 4-fenoxi-butírico, el



ácido furan-2-carboxílico- el ácido 5-tercbutil-furan-2-carboxílico, el ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico, el ácido nicotínico o del ácido isonicotínico. Además entran en consideración también los ácidos sulfónicos alifáticos inferior y monocíclicos aromáticos, tales como el ácido metano-, etano-, benceno- ó p-tolueno-sulfónico y también los ácidos inorgánicos, tales como el ácido sulfúrico, el hidrácido de halógeno y especialmente también los ácidos fosfóricos, por ejemplo, el ácido orto- ó metafosfórico.

Como radicales éter son de mencionar especialmente aquéllos que se derivan de alcanoles alifáticos inferiores, tales como del alcohol etílico, metílico, propílico, isopropílico, de los alcoholes butílico y amílico, de los alcoholes aralifáticos, especialmente de los alcoholes monocíclicos arilalifáticos inferiores, tales como el alcohol bencílico o de alcoholes heterocíclicos, especialmente del tetrahidropiranol. De entre los radicales oxo cetilizados tienen especial importancia los radicales de alquileo inferior-dioxi. Como radicales éter entran también en consideración los radicales de enoléter.

Los materiales de partida pueden mostrar también ulteriores sustituyentes, tales como radicales hidroxilo u oxo funcionalmente modificados, radicales alquilo, especialmente radicales metilo, o átomos de halógeno, por ejemplo, en las posiciones 1, 2, 4, 6, 7, 8, 14, 15, 16 y 17. Especialmente puede estar un radical metilo en la posición 7^{α} ó 7^{β} y/o 16^{α} ó 16^{β} . En los compuestos que en la posición 17^{β} poseen un radical



- hidroxi libre o funcionalmente modificado, puede encontrarse además en la posición 17^a un resto hidrocarburo saturado o sin saturar, alifático, sustituido o sin sustituir, especialmente un resto hidrocarburo alifático inferior saturado o sin saturar, con 1 - 4 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un resto alquílico, alquénílico o alquínílico, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, vinilo, alilo, metalilo, etinilo, propinilo, trifluorpropinilo o tricloropropinilo.
- 5.
10. La transformación según la presente invención de los materiales de partida en un monoepóxido se efectúa en forma en sí conocida. Se emplean perácidos orgánicos, tales como el ácido perbenzoico, el ácido perftálico o el ácido m-cloroperbenzoico, preferentemente en éter o hidrocarburos halogenados, tales como cloroforno o cloruro metilénico. Se emplea un equivalente molecular de perácido y se obtiene así un producto de oxidación en el cual están contenidos distintos monoepóxidos isómeros. Para la ulterior elaboración se pueden separar los distintos compuestos de la mezcla y limpiarlos o también se emplean mezclas de los mismos, que, como los compuestos puros, se pueden obtener por cristalización u otros procedimientos de enriquecimiento físicos del producto de oxidación en bruto. Los monoepóxidos aislados de esta manera, por ejemplo, cristalizados, presentes en forma unitaria o como mezclas, se pueden transformar o bien directamente con un ácido Lewis en los productos del procedimiento o también se pueden transformar mediante tratamiento con un medio de
- 15.
- 20.
- 25.
30. adsorción adecuado primeramente en productos de modifi-

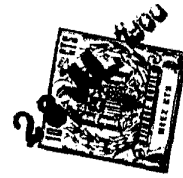


5. cación isómeros que después, a su vez, dan con los ácidos Lewis los productos del procedimiento. Muy probablemente se trata en los mencionados isómeros de los 3-oxo-10-hidroxi- $\Delta^{4,9(11)}$ - ó bien 3-oxo-11 α -hidroxi- $\Delta^{4,9(10)}$ -19-nor-androstadienos correspondientes a los materiales finales a esperar. Estos se pueden obtener cristalizados en el mencionado tratamiento con un medio de adsorción y suministran en el tratamiento con los ácidos Lewis los productos del procedimiento.

10. Como medios para la isomerización de los monoepóxidos entran en consideración el ácido silícico o el óxido de aluminio o los adsorbentes que contengan estos materiales, tal como, por ejemplo, la tierra de Fuller, por ejemplo, aquella de la marca Florisil, el 15. óxido de aluminio para la cromatografía, por ejemplo, de la actividad I, II ó III según Brockmann. El tratamiento se efectúa en los disolventes usuales para la cromatografía con estos medios, bajo empleo de los medios de elución asimismo usuales, tales como hidrocarburos alifáticos o aromáticos, ésteres tales como el 20. éster acético, o mezclas de los mismos.

25. Los productos del procedimiento se obtienen de las etapas previas arriba mencionadas o directamente de los mencionados monoepóxidos mediante tratamiento con ácidos Lewis, en buenos rendimientos.

30. Como ácidos Lewis se emplean, por ejemplo, trifluoruro de boro, preferentemente en forma del complejo etéreo, o cloruro de cinc, cloruro de aluminio, cloruro férrico, sulfato férrico o cloruro estannoso. El tratamiento con estos reactivos se efectúa en di-



solventes orgánicos, tales como éteres, por ejemplo, éter etílico, o hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, sin sustituir o halogenados, por ejemplo, benceno, hexano, ciclohexano, clorobenceno, 5. cloruro metilénico, tolueno o xileno.

En los productos obtenidos en el tratamiento con los ácidos Lewis se transforman funcionalmente, si se desea, los radicales hidroxilo libres, es decir, se esterifican o eterifican o los radicales hidroxilo funcionalmente modificados se saponifican. Estas reacciones se efectúan en forma en sí conocida. Así se logra la esterificación de los radicales hidroxilo mediante tratamiento con los haluros o anhídridos de ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos, por ejemplo, los arriba 10. mencionados, ventajosamente en presencia de bases orgánicas terciarias, tal como piridina. La eterificación se efectúa mediante tratamiento con los haluros o sulfatos de los alcoholes mencionados, en presencia de un medio básico, tal como una base de nitrógeno 15. orgánica o álcalis. La saponificación, finalmente, de los radicales hidroxilo eterificados se puede lograr mediante tratamiento con agentes alcalinos, tales como hidróxidos de álcali o álcali térreo diluidos. 20.

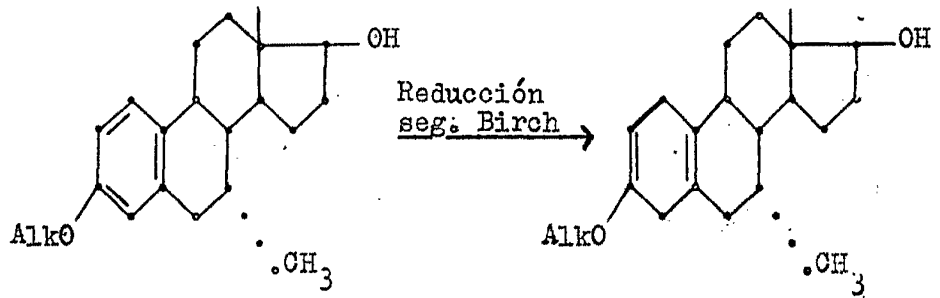
En los productos del procedimiento obtenidos se puede reducir, si se desea, un radical oxo en la 25. posición 17 a un radical hidroxilo, en caso dado bajo introducción simultánea de un resto hidrocarburo en la posición 17 α . La reducción se efectúa convenientemente con hidruros de metal ligero complejos, tales como borohidruro sódico o hidruro de litio-aluminio en 30.



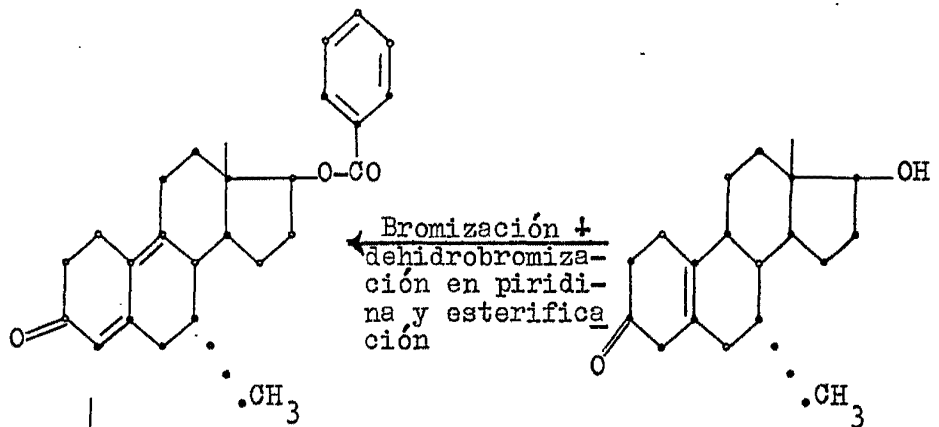
- un éter, tal como tetrahidrofurano, o con un compuesto Grignard, tal como bromuro metílico de magnesio, en un éter o, finalmente, con un compuesto de metal alcalino de un hidrocarburo alifático insaturado, tal como sodio acétilénico. En los casos mencionados en
5. último lugar se introduce en la posición 17α el correspondiente resto de hidrocarburo. Para la reducción del radical 17 -oxo se deberá convenientemente proteger primeramente el radical 3 -oxo, lo que se puede lograr, por ejemplo, mediante transformación en las oximas.
- 10.

- La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción.
- 15.

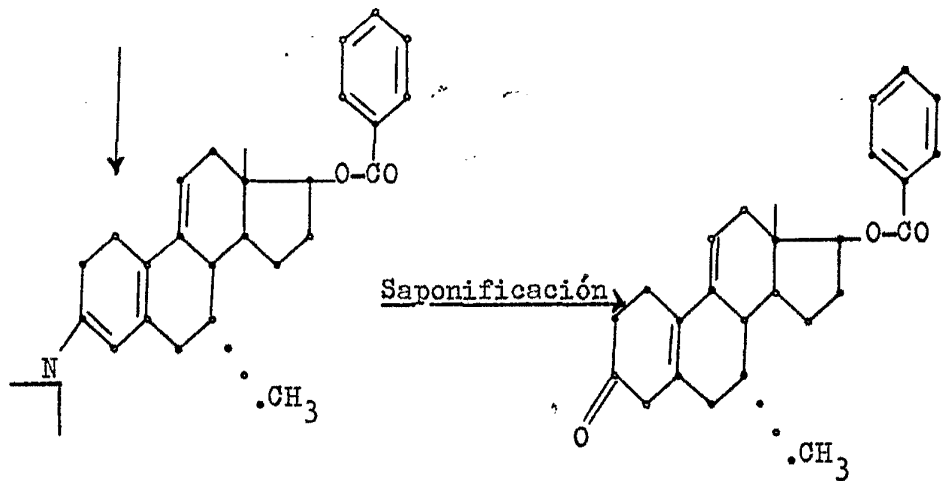
- Los materiales de partida son en su mayor parte conocidos. Los materiales de partida nuevos se pueden obtener según métodos en sí conocidos. Así se pueden, por ejemplo, obtener los materiales de partida que en la posición 7α están sustituidos por un radical metílico, del 7α -metil-ostratrieno descrito según
20. el siguiente esquema de reacción:
- 25.



Saponificación con ácidos

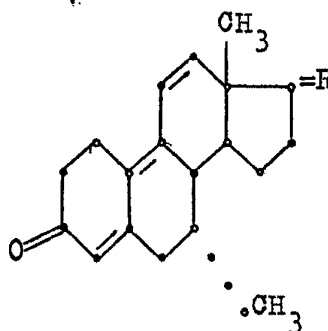


Formación de enamina





Los 3-oxo-7 α -metil- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrienos oxigenados en 17, que se obtienen según el presente procedimiento, son nuevos. Son de mencionar especialmente aquéllos de fórmula



5. en la cual R significa un radical oxo, un radical hidroxil en la posición β , libre o esterificada o eterada, junto con un átomo de hidrógeno o junto con resto hidrocarburo alifático inferior, saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido. Los radicales
10. hidroxil esterificados o eterados y el resto hidrocarburo en la posición 17 α son preferentemente los mencionados al principio. Estos nuevos compuestos poseen en comparación con los correspondientes 3-oxo- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrienos oxigenados en 17, insustituídos
15. en 7, correspondientes un efecto andrógeno y anabólico aún mayor, un efecto antigonadotrópico y gestágeno. Poseen además un destacado efecto antihipercolesterínico. El efecto gestágeno es especialmente destacado en los compuestos de la fórmula indicada en la cual R
20. significa un radical hidroxil junto con un resto hidrocarburo alifático insaturado, tal como un radical



- etinilo o propinilo sin sustituir o sustituido. Es de mencionar especialmente el 3-oxo-7 α -metil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno y sus ésteres, especialmente aquéllos que se derivan de ácidos alifáticos inferiores, por ejemplo, los acetatos, trimetilacetatos, los propionatos, los valeratos, los butiratos, pero también los de los ácidos aralifáticos, tal como el ácido fenilpropiónico, o de algunos ácidos alifáticos más elevados, tales como el ácido cáprico, undecíclico, láurico, el 3-oxo-7 α -metil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno, que en la posición 17 muestra un resto alifático inferior, tal como alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alquenilo inferior, por ejemplo, alilo, o alquinilo inferior, por ejemplo, etinilo, y sus ésteres, por ejemplo, los acabados de mencionar.
- 5.
- 10.
- 15.

El 3,17-dioxo-7 α -metil- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno es un valioso producto intermedio para la obtención del 3-oxo-17 β -hidroxi-7 α -metil- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno arriba mencionado y de sus derivados con un resto hidrocarburo en la posición 17 α . La transformación del radical 17-oxo en los sustituyentes en la posición 17 de estos compuestos se efectúa como más arriba descrito.

20.

La presente invención se refiere también a la obtención de preparados farmacéuticos para su empleo en la medicina humana y veterinaria, que contengan los materiales nuevos, arriba descritos, especialmente los 3-oxo-7 α -metil- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrienos oxigenados en 17 como materiales activos. Como

25.

30.



- vehículos se emplean materiales orgánicos o inorgánicos que sean adecuados para la administración enteral, por ejemplo, oral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos entran aquéllos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, colessterina y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo, como tabletas, grageas o cápsulas, o en forma líquida o semi-líquida como soluciones, suspensiones, emulsiones, ungüentos o cremas. En caso dado, estos preparados farmacéuticos estarán esterilizados y/o contendrán materiales excipiente, tales como medios de conservación, de estabilización, de humectación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos. Los nuevos compuestos pueden servir también como productos de partida para la obtención de otros compuestos valiosos.

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

25. Ejemplo 1:

A una solución de 6 g de 3-oxo-17⁽³⁾-benzoil-oxi- Δ ^{5(10);9(11)}-19-nor-androstadieno en 120 ml de cloruro metilénico se agregan, agitando y enfriando con una mezcla de hielo-metanol, 3,36 g de ácido m-cloroperbenzoico al 85 %. Después de agitar durante 30 minu-



- tos se deja reposar aún durante 6 horas a -8° y a continuación se vierte sobre 300 ml de solución 2N de sosa. Se extrae tres veces con tolueno y las soluciones orgánicas se lavan cuatro veces, cada una con 300 ml de solución 2N de sosa y tres veces con agua. El residuo de las soluciones secadas y evaporadas en vacío se recrystaliza en una mezcla de cloruro metilénico-éter-éter de petróleo, con lo que se obtienen 5,4 g de una mezcla cristalina de monoepóxidos del compuesto de partida. El punto de fusión se encuentra en aproximadamente $151-157^{\circ}$.

- La lejía madre se cromatografía en 30 g de Florisil, después de lo cual se recrystalizan las fracciones cristalinas eluidas con una mezcla de tolueno-éster acético (19:1) en una mezcla de cloruro metilénico-éter-pentano. Se obtienen así 270 mg de un cristalizado no unitario A que en el espectro infra-rojo muestra una banda hidroxílica y en ultravioleta absorbe a aproximadamente 230 m μ . La solución del cristalizado así obtenido en 2,4 ml de cloruro metilénico y 9,6 ml de éter absoluto se mezcla agitando con 0,48 ml de eterato de trifluoruro de boro. 20 minutos más tarde se vierte sobre solución de hidrógenocarbonato sódico, se extrae con cloruro metilénico y se lava con agua. El residuo de la solución orgánica secada y evaporada en vacío se cromatografía en 15 g de gel de sílice (Merck), obteniéndose de las fracciones eluidas con la mezcla de tolueno-éster acético (19:1) mediante cristalización en una mezcla de cloruro metilénico-éter-pentano 145 mg de 3-oxo-17 β -benzoiloxi- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androsta-



28

trieno del p.f. 149,5-151°. El trieno absorbe en solución alcohólica a 231 μ ($\epsilon = 21\ 000$) y 340 μ ($\epsilon = 30\ 600$).

Ejemplo 2:

5. 800 mg de la mezcla cristalina descrita en el ejemplo 1 de monoepóxidos del 3-oxo-17 β -benzoiloxi- $\Delta^{5(10);9(11)}$ -19-nor-androstadieno se cromatografían en 24 g de óxido de aluminio neutro de actividad II. De las fracciones eluídas con mezcla de tolueno-éster acético (19:1) se obtienen, por cristalización en una mezcla de éter-pentano, 78 mg del cristalizado 4 no unitario descrito en el ejemplo 1. De las fracciones posteriores, eluídas con mezcla de tolueno-éster acético (9:1), se obtienen por cristalización en mezcla de cloruro metilénico-éter 190 mg del 3-oxo-11 α -hidroxi-17 β -benzoiloxi- $\Delta^{4;9}$ -19-nor-androstadieno del p.f. 181-182°. Espectro infrarrojo (disolvente: cloruro metilénico): 2,75 μ (hidroxilo); 5,83 μ (benzoato); 6,02 μ + 6,23 μ + 6,30 μ (dienona).
- 10.
- 15.
20. A la solución de 10 mg de esta hidroxidienona en 0,1 ml de cloruro metilénico y 0,4 ml de éter se agregan 0,01 ml de eterato de trifluoruro de boro y se deja reposar durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después de elaborar como descrito en el ejemplo 1 y
25. cristalizar de éter se obtiene el 3-oxo-17 β -benzoiloxi- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno que con el compuesto obtenido en el ejemplo 1 no muestra una disminución del punto de fusión.

Ejemplo 3:

30. 4 g de la mezcla cristalina descrita en el



- ejemplo 1 de monoepóxidos del 3-oxo-17 β -benzoiloxi- Δ ^{5(10);9(11)}-19-nor-androstadieno se disuelven en 40 ml de cloruro metilénico y 160 ml de éter absoluto, después de lo cual se agregan agitando 8 ml de éterato de trifluoruro de boro. Después de 20 minutos se vierte sobre 250 ml de solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae tres veces con cloruro metilénico. El residuo de las soluciones orgánicas lavadas con agua, secadas y evaporadas en vacío se cromatografían en 200 g de gel de sílice (Merck); de las fracciones eluidas con mezcla de tolueno-éster acético (49:1) se obtienen por cristalización en éter-pentano 790 mg de 9,11-dehidro-ostron-17-benzoato del p.f. 106-108°. En el ultravioleta muestra en solución alcohólica máximas en 220 m μ ($\epsilon = 24\ 000$); 262 m μ ($\epsilon = 18\ 600$) y 300 m μ ($\epsilon = 2800$).
15. Las fracciones eluidas con mezcla de tolueno-éster acético (19:1) contienen el 3-oxo-17 β -benzoiloxi- Δ ^{4;9;11}-19-nor-androstatrieno del que después de cristalizar, se obtienen 660 mg del p.f. 149-150,5°.
20. Ejemplo 4:
4 g de 3-oxo-17 β -benzoiloxi- Δ ^{5(10);9(11)}-19-nor-androstadieno se disuelven en 80 ml de cloruro metilénico y se epoxidan con 2,24 g de ácido m-cloroperbenzoico al 85 % dejando reposar durante la noche a aproximadamente -8°. Después de la elaboración, como descrito en el ejemplo 1, se obtienen 3,84 g de mezcla de monoepóxido cristalizado. 1 g del mismo se absorbe, en solución toluénica, en 30 g de óxido de aluminio neutro de actividad II. Se eluye cada vez con 100 ml de tolueno y mezcla de tolueno-éster acético (49:1).
- 25.
- 30.



- Una hora después se lava la columna con 1,8 l de mezcla de tolueno-éster acético (9:1) y el filtrado se evapora en vacío. El residuo (960 mg) se disuelven en 10 ml de cloruro metilénico y 40 ml de éter y agitando se mezcla
5. con 2 ml de eterato de trifluoruro de boro. 15 minutos más tarde se mezcla con 80 ml de solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae tres veces con cloruro metilénico. El residuo de las soluciones orgánicas lavadas con agua, secadas y evaporadas en vacío se cromatografían en 50 g de gel de sílice (Merck). De las frac
10. ciones eluidas con mezcla de tolueno-éster acético (19:1) se obtienen por cristalización, en una mezcla de cloruro metilénico-éter-pentano, 470 mg del 3-oxo-17 β -benzoiloxi- Δ ^{4,9,11}-19-nor-androstatrieno del p.f. 150-151^o.
15. El residuo de evaporación de las lejías madre (550 mg) de la mezcla de monoepóxido cristalizado arriba obtenida se absorbe, en igual forma, primeramente en óxido de aluminio y a continuación se trata
20. con eterato de trifluoruro de boro. Se obtienen así, después de cromatografía en gel de sílice, 130 mg de 3-oxo-17 β -benzoiloxi- Δ ^{4,9,11}-19-nor-androstatrieno del p.f. 150-151^o.
25. El rendimiento total asciende por lo tanto, al 50 % del peso del material de partida empleado. El mismo resultado se logra si de la solución de oxidación del perácido se aísla la mezcla de monoepóxido en bruto y sin cristalización se cromatografía en la forma descrita y se hace reaccionar con eterato de trifluoruro
30. de boro.



Ejemplo 5:

La mezcla de monoepoxidación en bruto de 3-oxo-
-7 α -metil-17 β -benzoiloxi- Δ ^{5(10);9(11)}-19-nor-
androstadieno se adsorbe, como descrito en el ejemplo

5. 4, primeramente en óxido de aluminio y después se trata con eterato de trifluoruro de boro. Se obtiene así, después de cromatografía en gel de sílice, el 3-oxo-7 α -metil-17 β -benzoiloxi- Δ ^{4,9,11}-19-nor-androstatrieno.

10. El 3-oxo-7 α -metil-17 β -benzoiloxi- Δ ^{5(10);9(11)}-19-nor-androstadieno empleado como material de partida se obtiene como sigue:

15. A una solución de 18,75 g del éter metílico del 7 α -metilostron en 180 ml de tetrahidrofurano se agregan agitando, en corriente de nitrógeno, a -16°, 2 g de hidruro de litio-aluminio. 45 minutos más tarde se mezcla, enfriando bien, primeramente con una mezcla de 20 ml de éster acético y 20 ml de tolueno y después con 400 ml de solución semisaturada de tartrato sódico-potásico. Después se extrae tres veces con tolueno y
20. las soluciones orgánicas se lavan varias veces con solución semisaturada de tartrato sódico-potásico. Mediante cristalización del residuo de las soluciones orgánicas secadas y evaporadas en vacío en una mezcla de cloruro metilénico-éter metanol y secado del cristalizado a 75° en alto vacío se obtienen 17,4 g del 3-metoxi-7 α -metil-17 β -hidroxi- Δ ^{1;3;5(10)}-
25. ostratrieno. Volviendo a disolver y precipitar funde a 129-131°. De la lejía madre se pueden obtener otros 680 mg del mismo compuesto.

30. A 540 ml de amoníaco líquido se agregan agi-



- tando una solución de 17,4 g de 3-metoxi-7 α -metil-17 β -hidroxi- Δ ^{1;3;5(10)}-ostratrieno en 210 ml de tetrahidrofurano y 210 ml de tercbutanol enjuagando ulteriormente con una mezcla de 30 ml de tetrahidrofurano y 30 ml de tercbutanol. A una temperatura interior de -70° hasta -60° se agregan seguidamente 30 g de sodio en trozos pequeños. Después de agitar durante 4 3/4 horas a la temperatura indicada se mezcla cuidadosamente con 200 ml de metanol, con lo cual la temperatura sube a -40°. 3/4 hora más tarde se retira la refrigeración efectuándose una subida de la temperatura a -29°. Tan pronto como se haya evaporado todo el amoníaco y no exista ya ningún sodio se mezcla cuidadosamente con 450 ml de agua y después con 450 ml de solución saturada de sal común. Después de agitar tres veces con tolueno se lavan las soluciones orgánicas con solución semisaturada de sal común, se seca y se evapora en vacío. Mediante cristalización del residuo en una mezcla de éter-pentano se obtienen 16,2 g de 3-metoxi-7 α -metil-17 β -hidroxi- Δ ^{2;5(10)}-19-nor-androstadieno del p.f. 115-116°. De la lejía madre se pueden obtener otros 0,8 g del mismo compuesto.

- A una solución de 15 g de 3-metoxi-7 α -metil-17 β -hidroxi- Δ ^{2;5(10)}-19-nor-androstadieno en 900 ml de metanol se le agrega una solución de 13,8 g de dihidrato del ácido oxálico en 180 ml de agua. Después de 40 minutos se vacía sobre agua y se extrae tres veces con tolueno. Las soluciones orgánicas se lavan consecutivamente con solución de bicarbonato sódico y agua, se secan y se evapora en vacío. El residuo se compone



- del 3-oxo-7 α -metil-17 β -hidroxi- Δ ⁵⁽¹⁰⁾-19-nor-androsteno que, después de disolver y precipitar de una mezcla de cloruro metilénico-éter-pentano, funde a 130-131,5°. Este se bromiza según métodos conocidos en solución de piridina, con lo que se obtiene el
5. 3-oxo-7 α -metil-17 β -hidroxi- Δ ^{4;9}-19-nor-androstadieno del p.f. 166-169°. Se benzoiliza en solución piridínica con cloruro benzoílico y el 17-benzoato obtenido, del p.f. 183-185°, se transforma en la forma conocida, a través de la enamina, en el 3-oxo-7 α -metil-17 β -benzoiloxi- Δ ^{5(10);9(11)}-19-nor-androstadieno.
- 10.

Ejemplo 6:

- A 35 ml de una solución 3N de cloruro de magnesio metílico en éter se agregan bajo agitación, en corriente de nitrógeno, 3,4 g de 3-metoxi-7 α -metil-17-oxo- Δ ^{2;5(10)}-19-nor-androstadieno y se enjuaga
15. ulteriormente con 35 ml de éter. Se agita durante la noche a temperatura ambiente, se mezcla enfriando con solución de cloruro amónico y se extrae con cloruro metilénico. El residuo de la solución orgánica lavada, secada y evaporada en vacío se cromatografía en 100g de óxido de aluminio (actividad II). De las primeras fracciones eluidas con mezcla de tolueno-éter de petróleo
20. (1:1) se obtienen por cristalización en una mezcla de éter-pentano 410 mg del material de partida. En las fracciones siguientes se encuentra el 3-metoxi-7 α , 17 α -dimetil-17 β -hidroxi- Δ ^{2;5(10)}-19-nor-androstadieno que, después de cristalización en una mezcla de éter-pentano, funde a 107-108°. El carbinol en bruto
25. se disuelve en 260 ml de metanol, se mezcla con una
- 30.



- solución de 4 g de dihidrato de ácido oxálico en 52 ml de agua y se deja reposar durante 40 minutos a temperatura ambiente. Se diluye con agua y se agita con tolueno, las soluciones orgánicas se lavan con solución diluida
5. de bicarbonato sódico y agua, se secan y se evaporan en vacío. Mediante cristalización en una mezcla de cloruro metilénico-éter se obtienen 2,36 g de 3-oxo-7 α , 17 α -dimetil-17 β -hidroxi- $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-androsteno, que después de volver a disolver y precipitar funde a
10. 136,5-138 $^{\circ}$.
- El 3-metoxi-7 α -metil-17-oxo- $\Delta^{2;5(10)}$ -19-nor-androstadieno, necesario como material de partida, se obtiene como sigue: Una solución de 16,2 g de 3-metoxi-7 α -metil-17 β -hidroxi- $\Delta^{2;5(10)}$ -19-nor-
15. androstadieno y 14,4 g de isopropilato de aluminio en 480 ml de tolueno y 120 ml de ciclohexanona se hierve durante 1 3/4 de hora agitando en corriente de nitrógeno. La solución de reacción enfriada se vierte sobre solución diluida de tartrato sódico-potásico y se extrae varias veces con tolueno. El residuo de las soluciones orgánicas lavadas con solución diluida de tartrato sódico-potásico, secadas y evaporadas en vacío se liberan durante una hora a 80 $^{\circ}$ y 0,05 mm de presión en el evaporador de rotación de las partes de alto punto de ebullición, se recibe en tolueno y la solución
20. se filtra a través de 72 g de óxido de aluminio (actividad II) lavando ulteriormente con 3 l de tolueno. Del residuo del filtrado evaporado en vacío se obtienen por cristalización en una mezcla de éter-pentano
25. 12,76 g de 3-metoxi-7 α -metil-17-oxo- $\Delta^{2;5(10)}$ -19-
- 30.



nor-androstadieno del p.f. 124,5-126,5°.

Ejemplo 7:

- A una solución de 2,42 g de 3-oxo-7 α ,17 α -dimetil-17 β -hidroxi- Δ ⁵⁽¹⁰⁾-19-nor-androsteno en 70
5. ml de piridina se le agregan en el plazo de 15 minutos, agitando y enfriando con hielo, 14,8 ml de una solución 1,11 N de bromo en tetraclorocarbono y se enjuaga ulteriormente con 5 ml de piridina. Después de dejar reposar durante 4 horas a temperatura ambiente se vierte
10. sobre solución semisaturada de bicarbonato sódico, 200 ml, y se extrae tres veces con cloruro metilénico. El residuo de las soluciones orgánicas lavadas con solución diluída de tiosulfato sódico y agua, secadas y evaporadas a 30° en vacío, se cromatografía en 120 g de gel de sílice. De las fracciones eluídas con una mezcla de tolueno-éster acético (19:1) se recuperan por cristalización en una mezcla de cloruro metilénico-éter
15. 415 g de material de partida. Con mezcla de tolueno-éster acético (9:1) se eluye el 3-oxo-7 α ,17 α -dimetil-17 β -hidroxi- Δ ^{4;9}-19-nor-androstadieno y cristaliza en una mezcla de cloruro metilénico-éter-éter de petróleo. (Rendimiento 1,16 g). Los cristales obtenidos funden después de volver a disolver y precipitar a
20. 174,5-176,5°. El espectro-ultravioleta recogido en solución de alcohol fino muestra un máximo en 308 m μ (ϵ = 20 000).
- 25.

Ejemplo 8:

- Una mezcla de 120 mg de 3-oxo-7 α ,17 α -dimetil-17 β -hidroxi- Δ ^{4;9}-19-nor-androstadieno, 1 ml
30. de metanol y 0,1 ml de pirrolidina se hierve en corriente



de nitrógeno durante 5 minutos. Después de enfriar a -10° se presenta cristalización y después de filtrar y lavar con metanol frío como el hielo se obtienen 80 mg de 3-pirrolidino-7 α , 17 α -dimetil-17 β -hidroxi-
5. Δ 3;5(10);9(11)-19-nor-androstadieno en forma de aguas amarillas. El espectro ultravioleta tomado en solución etérea muestra un máximo en 349 m μ .

Se frota durante un minuto 76,2 mg de la enamina así obtenida con 0,1 ml de ácido acético glacial, se mezcla con 1 ml de agua y 15 minutos más tarde se extrae varias veces con cloruro metilénico. El residuo de las soluciones cloruro metilénicas lavadas con solución de bicarbonato sódico y agua, secadas y evaporadas en vacío, se disuelve en 2 ml de cloruro metilénico y enfriando con hielo se mezcla con 44 mg de ácido m-cloro-perbenzoico. Al día siguiente se vacía sobre solución 2N de sosa y se extrae tres veces con tolueno. Las soluciones orgánicas se lavan con solución 2N de sosa y agua, se secan y se evaporan en vacío. El residuo disuelto en 6 ml de tolueno, se adsorbe en 2,3 g de óxido de aluminio (actividad II) enjuagando ulteriormente con 6 ml de una mezcla de tolueno-éster acético (49:1). Una hora más tarde se eluye consecutivamente con, cada vez, 200 ml de una mezcla de tolueno-éster acético (9:1) y (4:1) y éster acético puro. Los residuos reunidos de los eluidos evaporados en vacío se mezclan con 0,6 ml de cloruro metilénico y 2,4 ml de éter absoluto, se mezcla entonces agitando con 0,12 ml de eterato de trifluoruro de boro y la mezcla de
10.
15.
20.
25.
30. reacción se vacía 20 minutos después sobre solución



saturada de bicarbonato sódico. Después de agitar tres veces con cloruro metilénico se lavan las soluciones orgánicas con agua, se secan y se evaporan en vacío. El residuo se cromatografía en 2 g de gel de sílice y se eluye con mezcla de benceno-éster acético (4:1). Se obtiene así el 3-oxo-7 α , 17 α -dimetil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4;9;11}$ -19-nor-androstatrieno que, después de cristalizar en éter, funde a 167-173°. (Rendimiento 7-mg).

Ejemplo 9:

10. A una solución de 2,5 g de 3-metoxi-7 α -metil-17-oxo- $\Delta^{2;5(10)}$ -19-nor-androstadieno en 35 ml de sulfóxido dimetílico y 6 ml de tolueno se agregan agitando en corriente de nitrógeno 2,4 g de acetiluro de litio-diamina etilénica enjuagando posteriormente
15. con 6 ml de tolueno. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente se mezcla agitando primeramente con 10 g de cloruro amónico y después con agua. Seguidamente se extrae tres veces con cloruro metilénico, se lava con solución diluída de sal común, se
20. seca y las soluciones orgánicas se evaporan en vacío. El residuo se cromatografía en 75 g de óxido de aluminio (actividad II). De las primeras fracciones eluídas con tolueno se recuperan mediante cristalización en una mezcla de éter-pentano 235 mg de material de partida. Las siguientes fracciones eluídas con tolueno y
25. tolueno-éster acético (19:1) suministran el 3-metoxi-7 α -metil-17 α -etiril-17 β -hidroxi- $\Delta^{2;5(10)}$ -19-nor-androstadieno, del cual se obtienen 1,66 g después de disolver y precipitar de una mezcla de éter-pentano.
30. Este funde, después de recrystalizar varias veces, a



- 134,5-137,5°. 1,3 g del carbinol etinílico así obtenido se disuelven en 110 ml de metanol y se mezcla con una solución de 1,22 g de ácido oxálico en 22 ml de agua. 40 minutos más tarde se vierte sobre 260 ml de
5. agua y se extrae tres veces con tolueno. Las soluciones orgánicas se lavan con solución de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora en vacío. Mediante cristalización del residuo en una mezcla de cloruro metilénico-éter-éter de petróleo se obtienen 905 mg
10. del 3-oxo-7 α -metil-17 α -etinil-17 β -hidroxi- $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-androsteno del p.f. 168-169°. El espectro infrarrojo tomado en solución de cloruro metilénico muestra bandas características en 2,74 μ (hidroxilo), 2,97 μ (etinilo) y 5,81 μ (cetona de 6 anillos).
15. Ejemplo 10:
De 1,9 g de 3-oxo-7 α -metil-17 α -etinil-17 β -hidroxi- $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-androsteno se obtienen por bromización en piridina según las indicaciones en el ejemplo 7 y ulterior cromatografía en gel de
20. sílice 490 mg de 3-oxo-7 α -metil-17 α -etinil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4;9}$ -19-nor-androstadieno del p.f. 188-191°. Mediante cristalización de una mezcla de cloruro metilénico-éter se eleva el punto de fusión a 190,5-193°.
- Ejemplo 11:
25. Análogo al ejemplo 8 se transforman 195 mg del 3-oxo-7 α -metil-17 α -etinil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4;9}$ -19-nor-androstadieno en el 3-pirrolidino-7 α -metil-17 α -etinil-17 β -hidroxi- $\Delta^{3;5(10);9(11)}$ -19-nor-androsta-
30. trieno y la enamina en bruto se trata consecutivamente con ácido acético, ácido m-cloro-perbenzoico, óxido de



5. aluminio y eterato de trifluoruro de boro. En la cromatografía en 2,5 g de gel de sílice se eluye el 3-oxo-7 α -metil-17 α -etnil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4;9;11}$ -19-nor-androstatrieno con una mezcla de benceno-éster acético (4:1).

Ejemplo 12:

10. Reaccionando 3-metoxi-7 α -metil-17-oxo- $\Delta^{2;5(10)}$ -19-nor-androstadieno, en forma análoga al procedimiento del ejemplo 6, con bromuro de magnesio alílico y tratando a continuación con ácido oxálico se obtiene el 3-oxo-7 α -metil-17 α -alil-17 β -hidroxi- $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-androsteno del p.f. 100-102,5°.

Ejemplo 13:

15. Una mezcla de 20 g de 3-metoxi-7 α -metil-17-oxo- $\Delta^{1,3,5(10);9(11)}$ -19-nor-androstetetraeno, 1,1 litros de benceno, 11 ml de glicol etilénico y 440 mg de ácido p-toluenosulfónico se hierve durante 4 horas en el separador de agua. Después se mezcla la solución de reacción enfriada con 100 ml de solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae la fase acuosa nuevamente con benceno. Del residuo de las soluciones orgánicas lavadas con agua, secadas y evaporadas en vacío se obtiene el 3-metoxi-7 α -metil-17-etilendioxi- $\Delta^{1,3,5(10);9(11)}$ -19-nor-androstetetraeno.

25. El material de partida se obtiene en forma en sí conocida mediante metilización, por ejemplo, con sulfato dimetílico y sosa cáustica del compuesto 3-hidroxi.

30. A 3,4 g de 3-metoxi-7 α -metil-17-etilendioxi- $\Delta^{1,3,5(10);9(11)}$ -19-nor-androstetetraeno y



100 ml de cloruro metilénico se agregan a 0°, agitando, 2,5 g de ácido m-cloroperbenzoico al 85 %. Después de una reacción de 6 horas de duración se vierte sobre 200 ml de solución 2N de sosa y se extrae varias veces con

5. tolueno. Las soluciones orgánicas lavadas con solución 2N de sosa y agua y secadas se evaporan a continuación en vacío. Del residuo se obtiene el 3-metoxi-7 α -metil-9,11-óxido 17-etilendioxi- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -19-nor-androstatrieno que, según las indicaciones en el ejemplo 5, se reduce al 3-metoxi-7 α -metil-11-hidroxi-17-etilendioxi- $\Delta^{2,5(10)}$ -19-nor-androstadieno.

10. 5 g de 3-metoxi-7 α -metil-11-hidroxi-17-etilendioxi- $\Delta^{2,5(10)}$ -19-nor-androstadieno y 50 ml de piridina se mezclan agitando, a 0°, con 5 ml de oxí-cloruro de fósforo. Después de dejar reposar varias horas a temperatura ambiente se vacía sobre hielo y se extrae con tolueno. Después se lava con agua, ácido clorhídrico diluído, solución diluída de sosa y agua.
15. El residuo de la solución orgánica secada y evaporada (en vacío) se disuelve en 50 ml de metanol, se mezcla en corriente de nitrógeno con 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y se calienta durante 15 minutos a 70°.

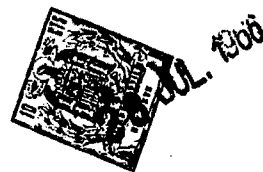
20. Después de diluir con agua se extrae con tolueno, se lava con solución diluída de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora en vacío. Del residuo se obtiene el 3,17-dioxo-7 α -metil- $\Delta^{4,9}$ -19-nor-androstadieno.

25. La 3-pirrolidino-7 α -metil-17-oxo- $\Delta^{3,5(10)}$; 9(11)-ostratrieno obtenido de él con pirrolidina en metanol da, después de reaccionar con bromuro de mag-
- 30.



nesio metílico y ulterior tratamiento con ácido acético, el 3-oxo-7 α ,17-dimetil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4,9}$ -androstadieno descrito en el ejemplo 7.

- 5 g de 3,17-dioxo-7 α -metil- $\Delta^{4,9}$ -19-nor-androstadieno se transforman en forma conocida a través de la enamina en el 3,17-dioxo-7 α -metil- $\Delta^{5(10);9(11)}$ -19-nor-androstadieno. Mediante reacción con ácido m-cloroperbenzoico y ulterior tratamiento de la mezcla de epoxidación en bruto con óxido de aluminio y eterato de trifluoruro bórico según las indicaciones del ejemplo 4 se obtiene el 3,17-dioxo-7 α -metil- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno. Según métodos conocidos se transforma éste, a través de su 17-cianhidrina y su 3-oximino-17-cianhidrina en el 3-oximino-7 α -metil-17-oxo- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno. Mediante reacción con bromuro de magnesio metílico y ulterior tratamiento con ácido pirúvico se obtiene el 3-oxo-7 α ,17 α -dimetil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno descrito en el ejemplo 8.
20. Ejemplo 14:
- 5 g del 3-oxo-7 α -metil-17 β -benzoiloxi- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno, descrito en el ejemplo 5, se saponifican en solución metanólica con carbonato potásico en corriente de nitrógeno, bajo adición de hidroquinona, al 3-oxo-7 α -metil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno. Su oxima, obtenida en forma conocida, se oxida según Oppenauer al 3-oximino-7 α -metil-17-oxo- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno, descrito en el ejemplo 13. En la reacción con bromuro de magnesio etinílico y ulterior hidrólisis de
- 25.
- 30.



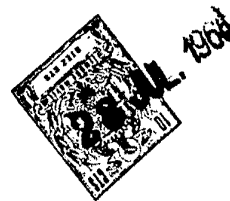
la 3-oxima con ácido pirúvico se obtiene el 3-oxo-7 α -metil-17 α -etinil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4,9,11}$ -19-nor-androstatrieno descrito en el ejemplo 11.

N O T A

5. Descripta 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 tres solicitudes de patentes presentadas en Suiza con fechas y números siguientes: 30 de julio de 1965, número: 10790/65; 10 de septiembre de 1965, número: 12624/65; 27 de junio de 1966, número: 9276/66, acogiéndose, 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 OBTENCION DE $\Delta^{4,9,11}$ -
10. TRIENOS OXIGENADOS EN 17, DE LA SERIE 19-NOR-ANDROSTANICA"; caracterizándose por lo siguiente:
15. 1ª.- Procedimiento para la obtención de $\Delta^{4,9,11}$ -trienos oxigenados en 17, de la serie 19-nor-androstánica, caracterizado porque 3-oxo- $\Delta^{5(10);9(11)}$ -
20. 19-nor-androstadienos, oxigenados en 17, se tratan con un equivalente molecular de un perácido orgánico, los monoepóxidos obtenidos de esta manera, o las mezclas de los mismos, se tratan, en caso dado después de un tratamiento previo con un medio de adsorción que contenga ácido silícico u óxido de aluminio, con un ácido
- 25.
- 30.



- Lewis y, si se desea, los radicales hidroxil funcionalmente modificados existentes, o los radicales oxo, se transforman en radicales hidroxil u oxo libres o los radicales hidroxil libres se modifican funcionalmente,
5. y/o un radical oxo se reduce al radical hidroxil, en caso dado bajo introducción simultánea de un resto hidrocarburo en la posición 17 α .
- 2^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque los materiales de partida se
10. tratan en un éter o en un hidrocarburo halogenado con un equivalente molecular de un perácido.
- 3^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque como perácido se emplea el ácido perbenzoico o el ácido cloroperbenzoico.
15. 4^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque como perácido se emplea el ácido perftálico.
- 5^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 4^a, caracterizado porque del producto de oxidación en bruto se separan mezclas cristalinas de los monoepóxidos de los materiales de partida y estos se hacen reaccionar con un ácido Lewis.
20. 6^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 4^a, caracterizado porque del producto de oxidación en bruto se separan mezclas cristalinas de los monoepóxidos de los materiales de partida y estos se cromatografían en adsorbentes que contienen ácido silícico y los productos obtenidos de ellas, isómeros
25. a los epóxidos empleados, se hacen reaccionar con un
- 30.



ácido Lewis.

5. 7ª.- Procedimiento, según la reivindicación 6ª, caracterizado porque como medio de adsorción se emplea óxido de aluminio en lugar de los adsorbentes que contienen ácido silícico.

10. 8ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 4ª, caracterizado porque del producto de oxidación en bruto se separan mezclas cristalinas de los monoepóxidos de los materiales de partida, el producto de lejía madre se somete a una cromatografía de adsorción que contienen ácido silícico y los productos obtenidos de ellos, isómeros a los epóxidos empleados, se hacen reaccionar con un ácido Lewis.

15. 9ª.- Procedimiento, según la reivindicación 8ª, caracterizado porque como medio de adsorción se emplea óxido de aluminio en lugar de los adsorbentes que contienen ácido silícico.

20. 10ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 4ª, caracterizado porque el producto de oxidación en bruto se somete directamente a una cromatografía de adsorción que contienen ácido silícico o con óxido de aluminio, y los productos obtenidos de ellos isómeros a los epóxidos empleados, se hacen reaccionar con un ácido Lewis.

25. 11ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 5ª, 10ª, caracterizado porque los $\Delta^{4;9(11)}$ -3-oxo-10-hidroxi-19-nor-androstadienos obtenidos en el tratamiento cromatográfico se hacen reaccionar con un ácido Lewis.

30. 12ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones



ciones 5^a - 10^a, caracterizado porque los $\Delta^{4;9(10)}$ -3-oxo-11 α -hidroxi-19-nor-androstadienos obtenidos en el tratamiento cromatográfico se hacen reaccionar con un ácido Lewis.

5. 13^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a -12^a, caracterizado porque como ácido Lewis se emplea trifluoruro de boro.
10. 14^a.- Procedimiento, según la reivindicación 13^a, caracterizado porque el trifluoruro de boro se emplea en forma de su complejo etérico.
15. 15^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 12^a, caracterizado porque como ácido Lewis se emplea cloruro de cinc, cloruro de aluminio, cloruro férrico, sulfato férrico o cloruro estannoso.
15. 16^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 15^a, caracterizado porque el tratamiento con el ácido Lewis se efectúa en un éter.
- 17^a.- Procedimiento, según la reivindicación 16^a, caracterizado porque se emplea éter etílico.
20. 18^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 15^a, caracterizado porque el tratamiento con el ácido Lewis se efectúa en un hidrocarburo halogenado alifático o aromático.
25. 19^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 18^a, caracterizado porque los compuestos obtenidos con un radical hidroxilo esterificado en la posición 17 β se saponifican o reducen en forma en sí conocida a los compuestos 17 β -hidroxi libres.
30. 20^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 18^a, caracterizado porque en los compues-

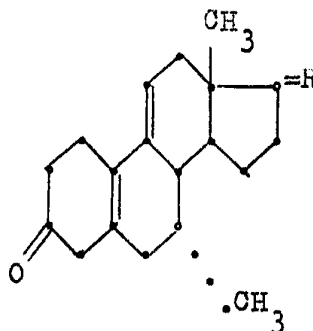


tos obtenidos con un radical 17-oxo, éste, después de protección previa del radical 3-oxo, se reduce con hidruros complejos de metal ligero al radical 17 β -hidroxi.

5. 21^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 18^a, caracterizado porque en los compuestos obtenidos con un radical 17-oxo, éste, después de protección previa del radical 3-oxo mediante oximinación con un compuesto de Grignard, bajo introducción simultánea del correspondiente resto hidrocarburo en la posición 17, se reduce al radical 17 β -hidroxi.
10. 22^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 18^a, caracterizado porque en los compuestos obtenidos con un radical 17-oxo, éste, después de protección previa del radical 3-oxo mediante oximinación con un compuesto de un metal alcalino de un hidrocarburo insaturado, bajo introducción simultánea del correspondiente resto hidrocarburo en la posición 17 α , se reduce al radical 17 β -hidroxi.
15. 23^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 22^a, caracterizado porque como material de partida se emplea un 3-oxo- $\Delta^{5(10);9(11)}$ -19-nor-androstadieno sustituido por metilo en la posición 7.
20. 24^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 22^a, caracterizado porque como material de partida se emplea un 3-oxo- $\Delta^{5(10);9(11)}$ -19-nor-androstadieno sustituido por metilo en la posición 7 α .
25. 25^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 24^a, caracterizado porque como material de
- 30.



partida se emplea un compuesto de fórmula



5. en la cual R significa un radical oxo, un radical hidroxilo libre esterificado o eterado en la posición β , junto con átomo de hidrógeno o junto con un resto hidrocaburo alifático inferior, saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido.

10. 26ª.- Procedimiento, según la reivindicación 25ª, caracterizado porque como materiales de partida se emplean los compuestos de la fórmula indicada en la cual R significa un radical hidroxilo libre junto con un resto hidrocaburo alifático inferior con 1 - 4 átomos de carbono.

15. 27ª.- Procedimiento, según la reivindicación 26ª, en el cual el resto hidrocaburo alifático inferior es un radical metilo, etilo o propilo.

20. 28ª.- Procedimiento, según la reivindicación 26ª, caracterizado porque como materiales de partida se emplean los compuestos en los cuales el resto hidrocaburo alifático inferior es un radical vinilo, alilo o metililo.

29ª.- Procedimiento, según la reivindicación



- 26ª, caracterizado porque como materiales de partida se emplean los compuestos en los cuales el resto hidrocarburo alifático inferior es un radical etinilo, propinilo, trifluorpropinilo o tricloropropinilo.
5. 30ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 25ª, caracterizado porque como materiales de partida se emplean los compuestos de fórmula indicada en la reivindicación 25ª, en la cual R significa un radical hidroxil esterificado con un ácido carboxílico alifático, alicíclico, aromático o heterocíclico con 1 - 15 átomos de carbono, junto con un átomo de hidrógeno.
10. 31ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 25ª y 30ª, caracterizado porque como material de partida se emplea el 3-oxo-7 α -metil-17 β -benzoiloxi- Δ ^{5(10);9(11)}-19-nor-androstadieno.
15. 32ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 27ª, caracterizado porque como material de partida se emplea el 3-oxo-7 α ,17 α -dimetil-17 β -hidroxil- Δ ^{5(10);9(11)}-19-nor-androstadieno.
20. 33ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 26ª y 29ª, caracterizado porque como material de partida se emplea el 3-oxo-7 α -metil-17 α -etinil-17 β -hidroxil- Δ ^{5(10);9(11)}-19-nor-androstadieno.
25. 34ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 26ª, caracterizado porque como material de partida se emplea el 3,17-dioxo-7 α -metil- Δ ^{5(10);9(11)}-19-nor-androstadieno.
30. 35ª.- "Procedimiento para la obtención de



△ 4,9,11-trienos oxigenados en 17, de la serie 19-nor-androstánica"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

5. Esta memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

28 Jul. 1950

Madrid,

CIBA SOCIETE ANONYME.-

GOMEZ ACEBO Y MODEY
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz