



329609

PATENTE DE INVENCION

Case 5750/1+2/C.

C07C 169/1 ; A 61 K 31/565 ; C077 1/00 ; C077 51/00

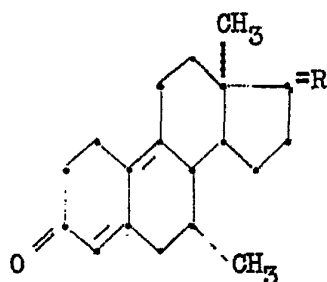
Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 7 α -METIL- $\Delta^{4,9}$ -19 NOR-
ANDROSTADIENOS".

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

El objeto de la presente invención es la obten-
ción de nuevos 7 α -metil- $\Delta^{4,9}$ -nor-androstadienos
de fórmula



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

5

- Los mencionados radicales hidroxil esterificados son ante todo aquellos que se derivan de ácidos carboxílicos orgánicos de la serie alifática, alicíclica, aromática o heterocíclica, especialmente de aquellos con 1-
10. 15 átomos de carbono, por ej. del ácido fórmico, del ácido acético, del ácido propiónico, del ácido butírico, de los ácidos valeriánicos, tal como el ácido n-valeriánico, o del ácido trimetilacético, de los ácidos caproicos, tales como del ácido β -trimetil-propiónico o del ácido dietilacético, del ácido oenántico, caprílico, pelargónico, cáprico, de los ácidos undecílicos, por ej. del ácido undecílico, de los ácidos láurico, mirístico, palmítico o estearico, por ej. del ácido oleico, del ácido ciclopropan-,
15. -butan-, -pentan- y -hexancarboxílico, del ácido ciclopropilmetancarboxílico, del ácido ciclobutilmetancarboxílico, del ácido ciclopentiletancarboxílico, del ácido ciclohexiletancarboxílico, de los ácidos ciclopentil-, ó fenilacéticos ó -propiónicos, del ácido benzoico, de los ácidos fenoxialcánicos, tales como el ácido fenoxiacético, del ácido p-cloro-fenoxiacético, del ácido 2,4-di-
20. 25.



5. cloro-fenoxiacético, del ácido 4-tercbutilfenoxiacético, del ácido 3-fenoxipropiónico, del ácido 4-fenoxi-butírico, del ácido furan-2-carboxílico, del ácido 5-tercbutil-furan-2-carboxílico, del ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico, del ácido nicotínico o del ácido isonicotínico. Además entran en consideración también los ácidos sulfónicos alifáticos inferiores y monocíclicos aromáticos, tales como el ácido metano-, etano-, benceno- ó p-toluenosulfónico y también los ácidos inorgánicos, tales como el ácido sulfúrico, el
10. hidrácido de halógeno y especialmente también los ácidos fosfóricos, por ejemplo el ácido orto- o metafosfórico.

- Como radicales éter son de mencionar especialmente aquellos que se derivan de alcoholes alifáticos inferiores, tales como el alcohol etílico, metílico, propílico, isopropílico, de los alcoholes butílico y amílico, de los
15. alcoholes aralifáticos, especialmente de los alcoholes monocíclicos arilalifáticos inferiores, tales como el alcohol bencílico, o de los alcoholes heterocíclicos, especialmente del tetrahidropiranol. Pero también entran
20. en consideración radicales de éter enólico.

- El resto hidrocarburo alifático inferior eventualmente existente en la posición 17X posee preferentemente 1-4 átomos de carbono, y es, por ej. un radical alquilo, alqueno ó alquínilo, por ej. el radical metilo,
25. etilo, propilo, vinilo, alilo, metalilo, etinilo, propinilo, trifluorpropinilo o tricloropropinilo.

- Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas y/o representan también productos intermedios para la obtención de los mismos. Así muestran
30. por ej. un efecto áltamente andrógeno y anabólico, antiguo



natrópico y gestagénico.

- Poseen además un destacado efecto antihipercolesterinámico. El efecto gestagénico es especialmente destacado en los compuestos de la fórmula indicada, en la cual R significa un radical hidroxilo junto con un resto hidrocarburo alifático insaturado, tal como un radical etinilo o propinilo sin sustituir o sustituido. Son de mencionar especialmente el $\Delta^{4,9}$ -3-oxo-7 α -metil-17 β -hidroxi-19-nor-androstadieno y sus ésteres, especialmente aquellos que se derivan de ácidos alifáticos inferiores, por ej. los acetatos, trimetilacetatos, propionatos, valeratos, butiratos, pero también los de ácidos aralifáticos, tal como el ácido fenilpropiónico o de algunos ácidos alifáticos más elevados, tales como el ácido cáprico, undecílico, undecilénico, el $\Delta^{4,9}$ -3-oxo-7 α , 17 α -dimetil-17 β -hidroxi-19-nor-androstadieno, el $\Delta^{4,9}$ -3-oxo-7 α -metil-17 α -etinil-17 β -hidroxi-19-nor-androstadieno y sus ésteres, por ej. los arriba mencionados.
- 5.
- 10.
- 15.
20. Los compuestos de la presente invención se pueden obtener según métodos en sí conocidos.
- Un método preferente para la obtención de los nuevos compuestos de la fórmula I de arriba se caracteriza porque, en forma en sí conocida, en los compuestos de la fórmula I en la cual R significa un radical oxo libre o protegido, un radical oxo protegido se libera y/o un radical oxo libre se reduce selectivamente a un radical hidroxilo, en caso dado bajo introducción simultánea de un resto de hidrocarburo alifático inferior en la posición 17 α y, si se desea, un radical
- 25.
- 30.



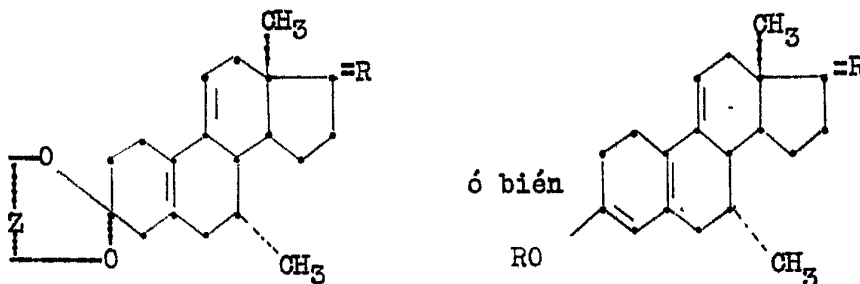
hidroxi se esterifica o eterea, ó en los compuestos de fórmula I, en la cual R significa un radical hidroxilo libre, o esterificado, o eterado se libera un radical esterificado o eterado y/o, si se desea un radical hidroxi libre se esterifica o eterea o se oxida al radical oxo.

5. La reducción del radical 17-oxo a un radical 17-hidroxilo se efectúa convenientemente con hidruros complejos de metal ligero, tales como borohidruro sódico o hidruro de litio-aluminio en un éter, tal como tetra-
10. hidrofurano. Cuando simultáneamente se desea introducir el mencionado resto hidrocarburo en la posición 17 se emplea entonces una sal orgánico-metálica del correspondiente hidrocarburo, tal como un compuesto de Grignard, por ej. bromuro de magnesio metílico o un compuesto de metal alcalino de un hidrocarburo alifático insaturado, tal como sodio acetilénico. El radical 3-oxo
15. se protege antes de la reducción, por ej. mediante transformación en la oxima. Una variante especial de este procedimiento consiste en que el radical 17-oxo
20. se transforma mediante tratamiento con cianhidrógeno o uno de sus derivados en forma en sí conocida en el radical cianhidrínico, sobre el compuesto obtenido se deja reaccionar hidroxilamina o un derivado alquílico inferior del mismo, el $\Delta^{4,9}$ -7 α -metil-3-oximino-
25. 17 α -ciano-17 β -hidroxi-19-nor-androstadieno obtenido se trata con un medio básico o un ácido orgánico débil, el $\Delta^{4,9}$ -7 α -metil-3-oximino-17-oxo-19-nor-adrostdadieno se aísla, se hace reaccionar con los compuestos orgánico-
30. metálicos alifáticos mencionados, por ej. con un compuesto de Grignard, por ej. bromuro de magnesio metílico, y

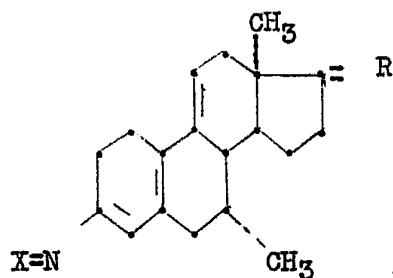


después se disocia el radical 3-oximino mediante tratamiento con ácido acuoso diluido.

- Las transformaciones acabadas de describir del sustituyente en la posición 17 se pueden realizar según un procedimiento asimismo dado a conocer, también de la manera siguiente: los mencionados compuestos de partida, en los cuales R significa un radical hidroxilo libre o esterificado, se catalizan primeramente en forma en sí conocida en la posición 3 o se transforma en un éter 3-anólico o en una 3-enamina, formándose los compuestos de las fórmulas
- 5.
- 10.



o bien



Z= por ej. resto alquileo inferior
R= por ej. alquilo o arilo
X= por ej. resto pirrolidino.

Después de realizar la transformación deseada del sustituyente en la posición 17, por ej. la liberación de un



5. radical hidroxil esterificado, oxidación del mismo según Oppenauer e introducción por ej. de un resto etinílico o de un resto cloroetinílico en forma en sí conocida, se hidrolizan bajo condiciones ácidas los cetales, éter enólico o enamina obtenidos bajo formación de los $\Delta^{4,9}$ -3-oxo-7 α , -metil-19-nor-androstadienos deseados.

10. La esterificación o eteración de un radical 17 β -hidroxil se efectúa en forma en sí conocida haciendo reaccionar los compuestos a esterificar con derivados capaces de reacción de ácidos, tales como los haluros o anhídridos, especialmente aquellos de los ácidos arriba mencionados, en presencia de bases terciarias, tales como piridina o quinolina, o bien con derivados capaces de reacción de alcoholes, tales como halogenuros alquílicos o sulfatos alquílicos, especialmente en los alcoholes
15. arriba mencionados, en presencia de medios básicos.

20. Según el presente procedimiento se liberan, si se desea, radicales hidroxil esterificados o eterados en forma en sí conocida. Para la liberación de radicales éster se emplea la hidrólisis alcalina, siendo ventajoso operar bajo condiciones benignas, por ej. en atmósfera de nitrógeno bajo adición de un medio de reducción suave, tal como hidroquinona.

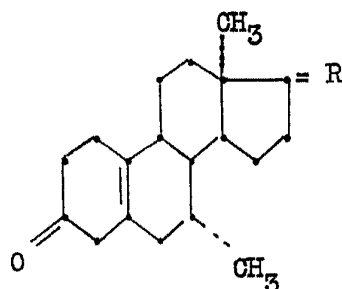
25. Un radical oxo protegido es especialmente un radical oxo catalizado, por ej. un radical etilenodioxi. Tales radicales se pueden hidrolizar al radical oxo libre mediante tratamiento con un medio ácido, tal como por ej. con ácido acético al 90%.

30. La deshidrogenación según el presente procedimiento de un radical 17-hidroxil al radical oxo se puede



efectuar asimismo en forma en sí conocida, por ej. según el método de Oppenauer.

Según otro método asimismo conocido se tratan los compuestos de fórmula



III

5. en la cual R significa un radical oxo, un radical hidroxí libre, esterificado o eterado, en la posición β , junto con un átomo de hidrógeno o junto con un resto hidrocarburo alifático inferior, saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido, con un medio de bromización y los compuestos
10. 5,10-dibromicos saturados en 5,10 obtenidos se tratan con un medio de disociación de hidrobromuro.

La bromización se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico, a temperatura más baja, por ej. 0°. Se emplea bromo elemental, pero también perbromuros,

15. tal como por ej. perbromuro feniltrimetilamónico. Como disolventes se emplean especialmente hidrocarburos alifáticos clorados, tal como por ej. cloruro metilénico, tetraclorocarbano, cloroformo, pero también bases de nitrógeno orgánicas terciarias, tal como piridina, eventualmente junto con los disolventes mencionados.
- 20.

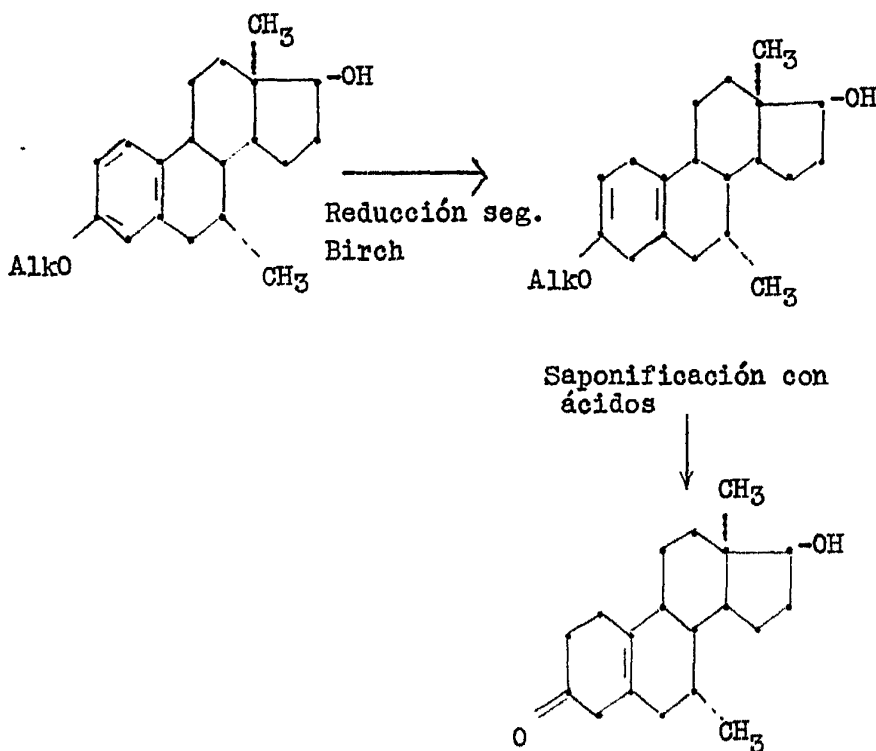
Como medios disociadores de hidrobromuro se emplean ante todo bases orgánicas terciarias, tal como piridina, los picolinos, las piridinas etílicas, colidina, etc.



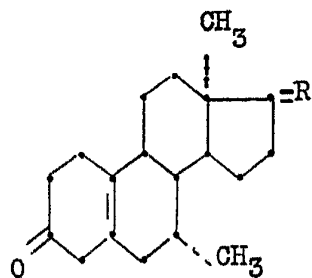
Se trabaja ventajosamente a temperatura ambiente. Al emplear compuestos que contienen una ulterior unión doble aislada, tal como por ej. aquellos de la fórmula de arriba en la cual R significa un radical hidroxilo junto con un

5. resto hidrocarburo insaturado, tal como un radical vinilo, se adosa en la primera fase del procedimiento el bromo también a este doble enlace, de manera que al final se ha de regenerar la doble unión; esto se efectúa por ej. mediante tratamiento con yoduro sódico en acetona.

10. Los materiales de partida que sirven para este procedimiento se pueden obtener por ej. de la manera siguiente partiendo del conocido 7 α -metil-ostron o bien derivados ostradiólicos:

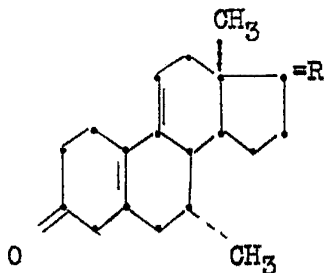


Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden obtener también tratando los compuestos de fórmula



IV

5. en la cual R significa un radical oxo, un radical hidroxil libre, esterificado o eterado junto con un átomo de hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático inferior, con una encima de un microorganismos hidroxilizador en la posición 11, los compuestos 11-hidroxil obtenidos se deshidrogenan y los compuestos obtenidos de fórmula



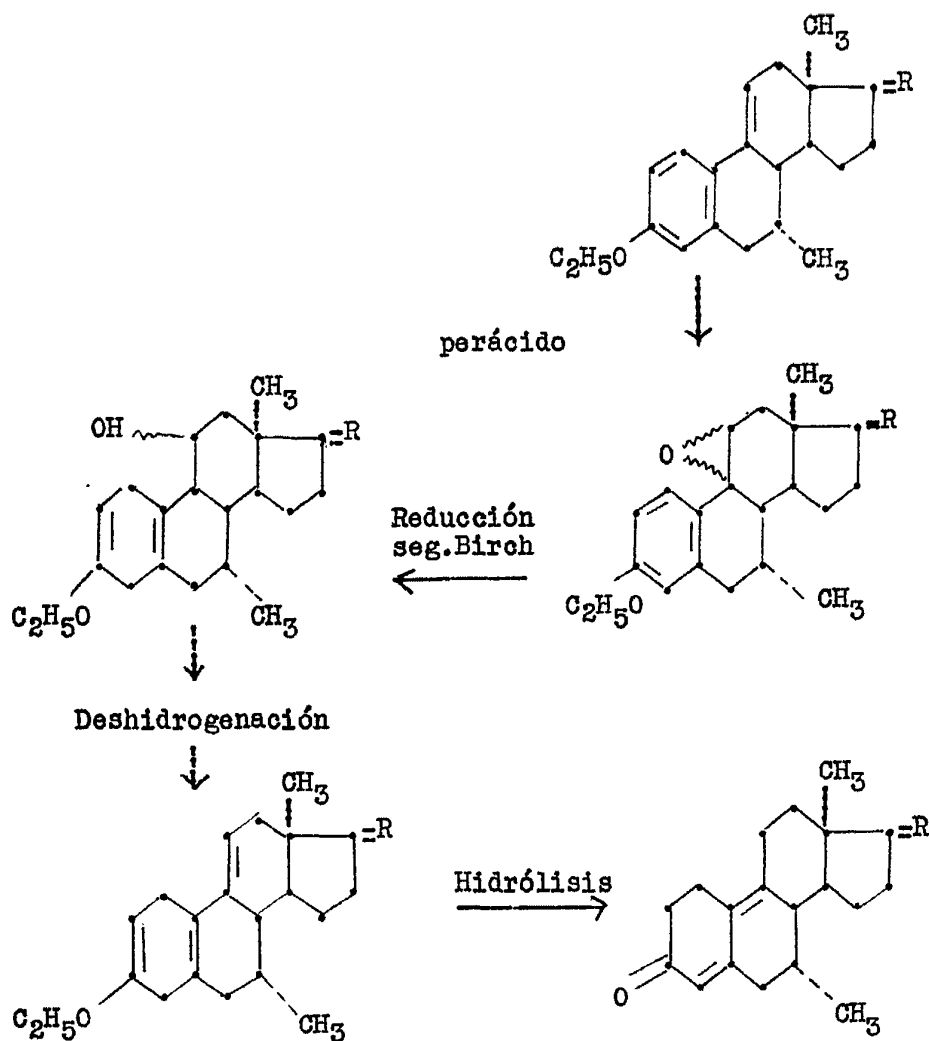
V

10. se tratan con ácido mineral. Como microorganismos se emplean por ej. *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus niger*, *Mucor mucedo*, *Rhizopus arrhizus*, *Rhizopus nigricans*, *Curvularia lunata*, *Streptomyces fradiae*. Para la deshidrogenación en la posición 11 se emplean por ej. haluros de fósforo, especialmente el oxiclорuro de fósforo, en caso dado en presencia de piridina. Pero también se puede esterificar un radical 11-hidroxilo con un ácido sulfónico y disociar el radical éster mediante tratamiento con una sal alcalina de un ácido alifático inferior. Para la transformación de los compuestos de fórmula V en los $\Delta^{4,9}$ -dienos deseados se emplean ácidos minerales, tal como por ej. el ácido clor-
- 15.

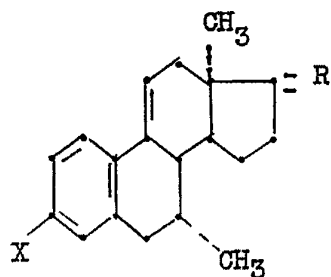


hídrico.

Partiendo del $\Delta^{9(11)}$ -dehidro-7 α -metil-
ostradiol y sus derivados sustituidos en la posición 17
por un resto hidrocarburo alifático inferior o del $\Delta^{9(11)}$
5. -dehidro-7 α -metil-ostron y sus derivados esterificados
o eterados se pueden obtener los nuevos compuestos de
fórmula I según el procedimiento ilustrado en el siguiente
esquema de reacciones.



El procedimiento consiste por lo tanto en que un 7 α -metil-
9(11)-dehidro-ostron o derivado -ostradiólico de fórmula
general



VI

- en la cual R tiene el significado indicado en la fórmula I y ventajosamente puede sin embargo también un radical ceto protegido, por ej. un radical ceto cetalizado, y X un radical hidroxí protegido, por ej. eterado, se trata con un perácido orgánico, el 9,11-epóxido obtenido se reduce seg. Birch, el compuesto obtenido se deshidrogena y después se hidroliza ácido.
5. El radical hidroxí eterado es ventajosamente un radical alcoxi inferior o aralcoxi inferior, especialmente el radical 3-benciloxi o 3-etoxi. Como perácidos orgánicos se emplean por ej.
10. el ácido peracético, el ácido perfórmico, el ácido perbenzoico o el ácido perftálico. La reducción seg. Birch se efectúa en la forma usual con litio o sodio en amoníaco líquido, en presencia de un alcohol alifático inferior, tal como N-butanol o etanol. El radical 11-hidroxí se disocia asimismo en forma
15. en sí conocida, por ej. mediante tratamiento con oxiclóruo de fósforo en presencia de piridina. La hidrólisis ácida se efectúa ventajosamente con ácido clorhídrico acuoso.
- Los derivados de 7 α -metil-9(11)-dehidro-ostron ó -ostradiol empleados como materiales de partida para este procedimiento se pueden obtener de los correspondientes compuestos 9,11-saturados mediante tratamiento con clorosuccinimida y reacción del 7 α -metil-3-oxo-10-cloro- $\Delta^{1,4}$ -19-nor-androstadieno obtenido por ej. con carbonato de calcio en formamida dimetífica.
- 20.



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 los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción

5.

La presente invención se refiere también a la obtención de preparados farmacéuticos para su empleo en la medicina humana o veterinaria, que contengan los nuevos 7α -metil- $\Delta^{4,9}$ -19-nor-androstadienos de fórmula I como materiales activos. Como vehículo se emplean materiales orgánicos o inorgánicos que sean adecuados para la aplicación enteral, por ej. oral, parenteral o topical.

10.

Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ej. agua, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, co-
lesterina y otros vehículos medicinales conocidos. Los pre-

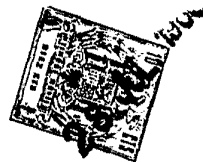
15.

parados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, por ej. como tabletas, grageas o cápsulas, o en forma líquida o semilíquida como soluciones, suspensiones, emulsiones, ungüentos o cremas. En caso dado estos preparados farmacéuticos estarán esterilizados y/o contendrán mate-
riales auxiliares, tales como medios de conservación, de

25.

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 asimismo como productos de
partida para la obtención de otros compuestos valiosos.

30.



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

Ejemplo 1

5. 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 bién primeramente con una mezcla de 20 ml de éster acético y 20 ml de tolueno y después con 400 ml de solución semi-saturada de tartrato sódico-potásico. Se extrae entonces tres veces con tolueno y 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- $\Delta^{1;3;5(10)}$ -ostratrieno. Después de volver a disolver y precipitar funde a $129-131^{\circ}$. de la lejía madre se pueden obtener otros 680 mg del mismo compuesto.

20. A 540 ml de amoníaco líquido se agrega agitando una solución de 17,4 g de 3-metoxi-7 α -metil-17 β -hidroxi- $\Delta^{1;3;5(10)}$ ostratrieno en 210 ml de tetrahidrofurano y 210 ml de tercbutanol bajo enjuagado ulterior con una mezcla de 30 ml de tetrahidrofurano y 30 ml de tercbutanol. A una temperatura interior de -70° hasta -60° se agregan entonces 30 g de sodio en trozos pequeños. Después de agitar durante $4 \frac{3}{4}$ horas a la temperatura indicada se mezcla cuidadosamente con 200 ml de meta-
- 25.
- 30.



- nol, con lo cual la temperatura sube a -40° . 3/4 de 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 existe ya ningún sodio,
5. 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 semi-saturada de sal común, se seca y se evapora en vacío. Mediante cristalización
10. del residuo en una mezcla de éter-pentano se obtienen 16,2 g de 3-metoxi-7 α -metil-17 β -hidroxi- $\Delta^{2;5(10)}$ -19-nor-androstadieno del p.f. 115-116 $^{\circ}$. De la lejía madre se pueden obtener otros 0,8 g del mismo compuesto.
15. A una solución de 15 g de 3-metoxi-7 α -metil-17 β -hidroxi- $\Delta^{2;5(10)}$ -19-nor-androstadieno en 900 ml de metanol se agrega una solución de 13,8 g de dihidrato del ácido oxálico en 180 ml de agua. Después de 40 minutos se vacía en agua y se extrae tres veces con tolueno. Las soluciones orgánicas se lavan consecutivamente
20. con solución de bicarbonato sódico y agua, se secan y se evaporan en vacío. El residuo se compone del 3-oxo-7 α -metil-17 β -hidroxi- $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-androsteno, que después de disolver y precipitar de una mezcla de cloruro metilénico-éter-pentano funde a
25. 130-131,5 $^{\circ}$. Este se bromiza según métodos conocidos en solución de piridina, con lo cual se obtiene el 3-oxo-7 α -metil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4;9}$ -19-nor-androstadieno del p.f. 166-169 $^{\circ}$.

Ejemplo 2

30. A una solución de 2,42 g de 3-oxo-7 α -17 α -



- dimetil-17 β -hidroxi- $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-androsteno en 70 ml de piridina se agregan en el plazo de 15 minutos, agitando y enfriando con hielo, 14,8 ml de una solución 1,11N de bromo en tetraclorocarbono y se enjuaga ulteriormente con
5. 5 ml de piridina. Después de dejar reposar durante 4 horas a temperatura ambiente se vierte sobre 200 ml de solución semi-saturada de bicarbonato sódico 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 en vacío a 30°, se
10. cromatografía en 120 g de gel de sílice. De las fracciones eluidas con una mezcla de tolueno-éster acético (19:1) se recuperan mediante cristalización en una mezcla de cloruro metilénico-éter 415 mg de material de partida. Con
15. mezcla de tolueno-éster acético (9:1) se eluye el 3-oxo-7 α , 17 α -dimetil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4;9}$ -19-nor-androstadieno y se cristaliza en una mezcla de metilencloruro-éter-éter de petróleo (Rendimiento 1,16 g). Los cristales obtenidos funden, después de volver a disolver y precipitar
20. a 174,5-176,5°. El espectro ultravioleta tomado en solución de alcohol fino muestra un máximo en 308 m μ (ϵ = 20 000).

El material de partida se obtiene de la manera siguiente:

25. A 35 ml de una solución 3N de cloruro de magnesio metílico en éter se agregan agitando, en corriente de nitrógeno, 3,4 g de 3-metoxi-7 α -metil-17-oxo- $\Delta^{2;5(10)}$ -19-nor-androstadieno y se enjuaga ulteriormente con 35 ml de éter. Se agita durante la noche a temperatura ambiente,
30. 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 100 g de óxido de aluminio (actividad II). De las primeras fracciones eluidas con mezcla de tolueno-éter de petróleo (1:1) se recuperan mediante cristalización en una mezcla de éter-pentano 410 mg de material de partida. En las fracciones siguientes se encuentra el 3-metoxi-7 α , 17 α -dimetil-17 β -hidroxi- $\Delta^{2;5(10)}$ -19-nor-androstadieno, que después de cristalización en una mezcla de éter-pentano funde a 107-108°. El carbinol en bruto se disuelve en 260 ml de metanol, se mezcla con una 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 extrae con tolueno, las soluciones orgánicas se lavan con solución diluida 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 136,5-138°.

Ejemplo 3

- De 1,9 g de 3-oxo-7 α -metil-17 α -etil-17 β -hidroxi- $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-androsteno se obtienen mediante bromización en piridina según las indicaciones en el ejemplo 2 y ulterior cromatografía en gel de sílice 490 mg de 3-oxo-7 α -metil-17 α -etil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4,9}$ -19-nor-androstadieno del p.f. 188-191°; mediante cristalización en una mezcla de cloruro metilénico-éter se aumenta el punto de fusión



a 190-193°.

El material de partida se puede obtener como sigue:

- 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 ulteriormente con 6 ml de tolueno. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente se mezcla primeramente con 10 g de cloruro amónico y después con agua. Se extrae entonces tres veces con cloruro metilénico, se lava con solución diluida de sal común, se seca y las soluciones orgánicas se evaporan en vacío. El residuo se cromatografía en 75 g de óxido de aluminio (actividad II). De la primera fracción eluida con tolueno se recuperan mediante cristalización en una mezcla de éter-pentano 235 mg de material de partida. Las fracciones siguientes eluidas con tolueno y mezcla de tolueno-éster acético (19:1) suministran el 3-metoxi-7 α -metil-17 α -etinil-17 β -hidroxi- $\Delta^{2;5(10)}$ -19-nor-androstadieno del que después de disolver y precipitar en una mezcla de éter-pentano se obtienen 1,66 g. Este funde después de recrystalizar varias veces a 134,5-137,5°. 1,3 g del carbinol etilínico 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 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 re-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- síduo en una mezcla de cloruro metilénico-éter-éter de petróleo se obtienen 905 mg de 3-oxo-7 α -metil-17 α -etinil-17 β -hidroxi- $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-androsteno del p.r. 168-169°. El espectro infrarrojo tomado en solución de
5. cloruro metilénico muestra bandas características en 2,74 μ (hidroxilo), 2,97 μ (etinilo) y 5,81 μ (cetona de 6 anillos).

Ejemplo 4

10. Una mezcla de 20 g de 3-metoxi-7 α -metil-17-oxo- $\Delta^{1,3,5(10);9(11)}$ -19-nor-androstatetraeno, 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
15. y la fase acuosa se extrae 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-androstatetraeno. (El material de partida arriba mencionado se
20. obtiene en forma en sí conocida mediante metilización por ej. con sulfato dimetílico y sosa cáustica del correspondiente compuesto 3-hidroxi).

25. A 3,4 g de 3-metoxi-7 α -metil-17-etilendioxi- $\Delta^{1,3,5(10);9(11)}$ -19-nor-androstatetraeno y 100 ml de cloruro metilénico se agregan a 0°, agitando, 2,5 g de ácido m-cloroperbenzoico al 85%. Después de una duración de la reacción de 6 horas se vierte sobre 200 ml de solución 2N de sosa y se extrae varias veces con tolueno. Las soluciones orgánicas lavadas con solución 2N de sosa y
30. agua, y secadas, se evaporan a continuación en vacío. Del

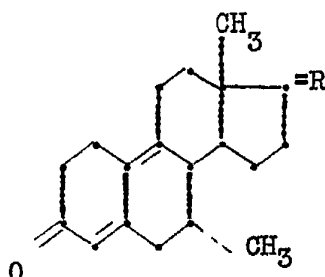


- resíduo se obtiene el 3-metoxi-7 α -metil-9,11-oxido-17-etilendioxi- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -19-nor-androstatrieno, que mediante reducción con sodio y amoniaco líquido en tetrahidrofurano a -70° (-60°) se transforma en el 3-metoxi-7 α -metil-11-hidroxi-17-etilendioxi- $\Delta^{2,5(10)}$ -19-nor-androstadieno. 5 g de este producto se mezclan en 50 ml de piridina bajo agitación a 0° con 5 ml de oxiclорuro fosfórico. 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 diluido, solución diluida de sosa y agua. El resíduo 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° . Después de diluir con agua se extrae con tolueno, se lava con solución diluida de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora en vacío. Del resíduo se obtienen el 3,17-dioxo-7 α -metil- $\Delta^{4,9}$ -19-nor-androstadieno.
20. NOTA
- 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 suiza con fecha y número siguientes: 30 de julio de 1965, 10790/65; 10 de septiembre de 1965, 12624/65; 27 de junio de 1965, 9278/66, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que



- conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "Procedimiento para la obtención de 7 α - metil- $\Delta^{4,9}$ -19-nor-androstadienos; caracterizándose por lo siguiente:

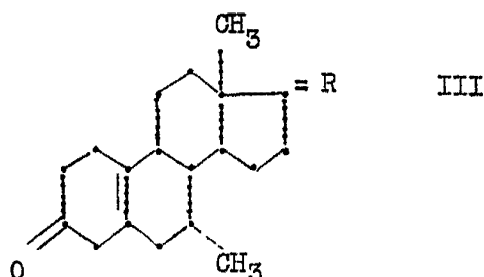
1.- Procedimiento para la obtención de 7 α - metil- $\Delta^{4,9}$ -19-nor-androstadienos de fórmula



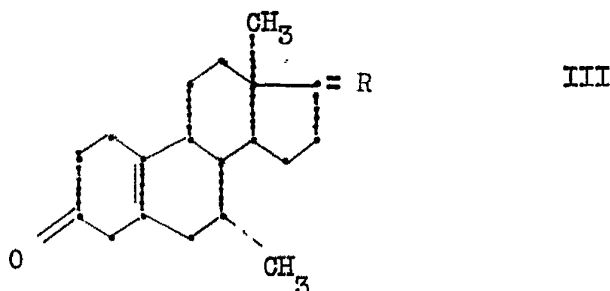
I

10. en la cual R significa un radical oxo, un radical hidroxilo libre, esterificado o eterado, en la posición β , junto con un átomo de hidrógeno o junto con un resto hidrocarburo alifático inferior, saturado o sin saturar, sustituido o sin sustituir, caracterizado porque
15. a) en los compuestos de fórmula I en la cual R significa un radical oxo libre o protegido en forma en sí conocida se libera un radical oxo protegido y/o un radical oxo libre se reduce selectivamente a un radical hidroxilo, en caso dado bajo introducción simultánea de un resto hidrocarburo en la posición 17 α y, si se desea, un radical hidroxilo se esterifica o etera, ó
20. b) en los compuestos de fórmula I, en la cual R significa un radical hidroxilo libre o esterificado o eterado, se libera un radical hidroxilo esterificado o eterado y/o, si se desea, un radical hidroxilo libre se esterifica o etera

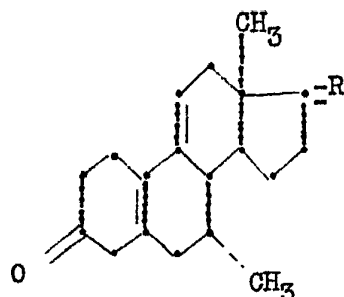
rea o se oxida al radical oxo, ó
c) porque los compuestos de fórmula



5. en la cual R significa un radical oxo, un radical hidroxilo libre, esterificado o eterado, en la posición β , junto con un átomo de hidrógeno o junto con un resto hidrocarburo alifático inferior saturado o sin saturar, sin sustituir o sustituido, se trata con un medio de bromización y los compuestos 5,10-dibromados 5,10-saturados obtenidos se tratan con un medio disociador de hidrobromuro, ó
10. d) porque los compuestos de fórmula

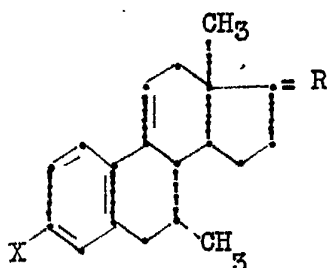


15. en los cuales R significa un radical oxo, un radical hidroxilo libre, esterificado o eterado, en la posición β , junto con un átomo de hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático inferior, se trata con un encima de un microorganismo hidroxilizador en la posición 11, los compuestos 11-hidroxilo obtenidos se deshidrogenan y los compuestos obtenidos de fórmula



V

se tratan con un ácido mineral, ó
e) porque en los compuestos de fórmula

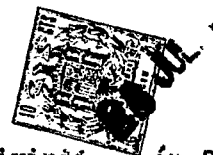


VI

5. en la cual R tiene el significado indicado bajo c), pero que también puede ser un radical ceto protegido, y X significa un radical hidroxí protegido, se tratan con un perácido orgánico, los 9,11-epóxidos obtenidos se reducen según Birch, los compuestos obtenidos se deshidrogenan y después se hidrolizan en forma ácida.

10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2a) caracterizado porque la reducción del radical 17-oxo al radical 17 β -hidroxilo se efectúa, después de proteger el radical 3-oxo, con hidruros complejos de metal ligero.

15. 4.- Procedimiento según la reivindicación 2a), caracterizado porque la reducción del radical 17-oxo al radical 17 β -hidroxí bajo introducción simultánea de un resto hidrocarburo alifático saturado en la posición 17 α se efectúa con un correspondiente compuesto de Grignard después de que, para la protección del radical 3-oxo, éste se ha transformado en la oxima.



- 5.- Procedimiento según la reivindicación 2a), caracterizado porque la reducción del radical 17-oxo al radical 17 β -hidroxi bajo introducción simultánea de un resto hidrocarburo alifático insaturado en la posición 17 α
5. se efectúa con un compuesto de metal alcalino del correspondiente hidrocarburo insaturado después de que, para la protección del radical 3-oxo, éste se ha transformado en la oxima.
- 6.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque como compuesto de Grignard se emplea bromuro de magnesio metálico.
10. 7.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque como compuesto de metal alcalino se emplea sodio acetilénico.
15. 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 3-7, caracterizado porque el material de partida se transforma priméramente en la 17 α -cianhidrina, sobre ésta se hace reaccionar la hidroxilamina o un derivado alquilo-inferior de la misma, el $\Delta^{4,9}$ -7 -metil-3-oximino-17 α -ciano-
20. 17 β -hidroxi-19-nor-androstadieno obtenido se hace reaccionar con el compuesto órgano-metálico alifático y el radical 3-oximino se disocia en ácido acuoso diluido.
- 9.- Procedimiento según la reivindicación 2b), caracterizado porque un radical hidroxilo esterificado se libera mediante saponificación alcalina.
25. 10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque se saponifica con bicarbonato potásico en solución metanólica bajo atmósfera de nitrógeno bajo adición de hidroquinona.
30. 11.- Procedimiento según la reivindicación 2b),



caracterizado porque se deshidrogena un radical 17 β - hidroxilo según Oppenauer al radical oxo.

5. 12.- Procedimiento según la reivindicación 2a), 2b) y las reivindicaciones 3-7, caracterizado porque el radical 3-oxo se transforma en un radical 3-cetal- 3-enoléter o 3-enamina, después se efectúan las transformaciones mencionadas del sustituyente en la posición 17 y a continuación se vuelve a liberar el radical 3-oxo mediante tratamiento con un medio ácido.
10. 13.- Procedimiento según la reivindicación 2c) caracterizado porque la bromización se efectúa mediante bromo o un perbromuro a temperatura baja en un disolvente inerte.
15. 14.- Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque la bromización se efectúa en un hidrocarburo alifático clorado.
15. 15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque la bromización se efectúa en presencia de una base terciaria orgánica.
20. 16.- Procedimiento según la reivindicación 2c), caracterizado porque la deshidrobromización se efectúa mediante una base terciaria orgánica.
25. 17.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque como base orgánica terciaria se emplea piridina.
30. 18.- Procedimiento según la reivindicación 2d) caracterizado porque para la 11-hidroxilización microbiológica se emplean encimas de la clase *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus niger*, *Mucor mucedo*, *Rhizopus nigricans*, *Curvularia lunata*, *Streptomyces fradiae*.



- 19.- Procedimiento según la reivindicación 2d),
caracterizado porque la deshidrogenación del compuesto 11-
hidroxilado obtenido se efectúa mediante tratamiento con
un haluro de fósforo, en caso dado en presencia de piridina.
5. 20.- Procedimiento según la reivindicación 2e),
caracterizado porque la epoxidación se efectúa con ácido
perbenzoico o perftálico.
- 21.- Procedimiento según la reivindicación 2e),
caracterizado porque la deshidrogenación se efectúa con cxi-
cloruro de fósforo en presencia de piridina y la hidrólisis
10. del producto de deshidrogenación con ácido clorhídrico acuo-
so.
- 22.- Procedimiento según las reivindicaciones
2a), 4,5,6,7,8 y 12, caracterizado porque para la intró-
15. ducción de resto hidrocarburo alifático inferior en la
posición 17 se emplean derivados óragno-metálicos de un
hidrocarburo alifático inferior con 1-4 átomos de carbono.
- 23.- Procedimiento según la reivindicación 22,
caracterizado porque como compuesto órgano-metálico se
20. emplea un haluro de magnesio metílico, etílico o propílico.
- 24.- Procedimiento según la reivindicación 22,
caracterizado porque como compuesto órgano-metálico se
emplea un haluro de magnesio vinílico, alílico o metálico.
- 25.- Procedimiento según la reivindicación 22,
25. caracterizado porque como compuesto órgano-metálico se em-
plea un compuesto de metal alcalino etínfilico, propiníli-
co, trifluorpropinílico o tricloropropinílico.
- 26.- Procedimiento según la reivindicación 2b),
caracterizado porque los compuestos de la fórmula indi-
30. cada con un radical $17 \text{ } \beta$ -hidroxilo libre se esterifican



con ácidos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos que muestran 1 - 15 átomos de carbono.

5. 27.- Procedimiento según las reivindicaciones 1c), d) y e) y 13 - 21, caracterizado porque se emplean compuestos de partida de las fórmulas indicadas en la cual R significa un radical oxo.

10. 28.- Procedimiento según las reivindicaciones 1c), d) y e) y 13 - 21, caracterizado porque se emplean compuestos de partida de las fórmulas indicadas, en la cual R significa radicales 17-hidroxi esterificados con un ácido alifático, alicíclico, aromático o heterocíclico con 1-15 átomos de carbono, junto con un átomo de hidrógeno.

15. 29.- Procedimiento según las reivindicaciones 1c), d) y e) y 13 - 21, caracterizado porque se emplean compuestos de partida de las fórmulas indicadas, en la cual R significa un radical hidroxil libre con un resto hidrocarburo alifático inferior con 1-4 átomos de carbono.

20. 30.- Procedimiento según reivindicación 29, en el cual el resto hidrocarburo es un radical metilo, etilo o propilo.

31.- Procedimiento según la reivindicación 29, en el cual el resto hidrocarburo es un radical vinilo, alilo o metalilo.

25. 32.- Procedimiento según la reivindicación 29, en el cual el resto hidrocarburo es un resto etinilo, propinilo, trifluorpropinilo o tricloropropinilo.

33.- Procedimiento para la obtención de 7 α - metil- $\Delta^{4,9}$ -19-nor-androstadienos; tal y como queda des-



crito substancialmente en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 28 hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, **28 JUL. 1941**

GIBA SOCIETE ANONYME

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY

p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz