

RAN 4104/50



339517

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

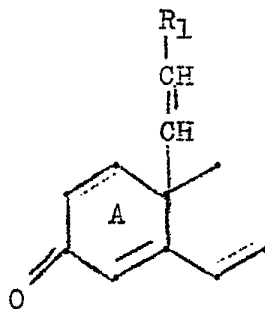
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 19-ALQUENIL-ESTEROIDES", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparaci3n de 19-alquenil-esteroides de la f3rmula parcial

5.



I

en la que

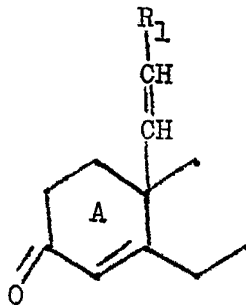


339517

R_1 es hidrogeno o alquilo inferior
y en la que existe uno, por lo menos, de los
enlaces dobles representados por líneas de
trazos.

5. El procedimiento de este invento se caracte-
riza por deshidrogenarse un 3-ceto-19-alquenil-esteroide
de la fórmula parcial

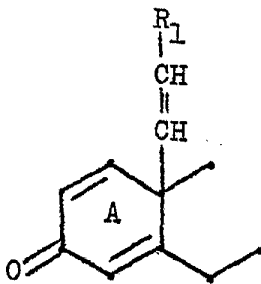
10.



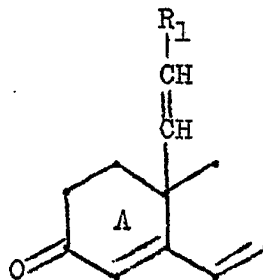
II

15. para formar un derivado deshidrogenado de una de las fórmulas
parciales

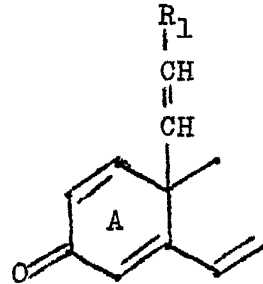
20.



Ia



Ib

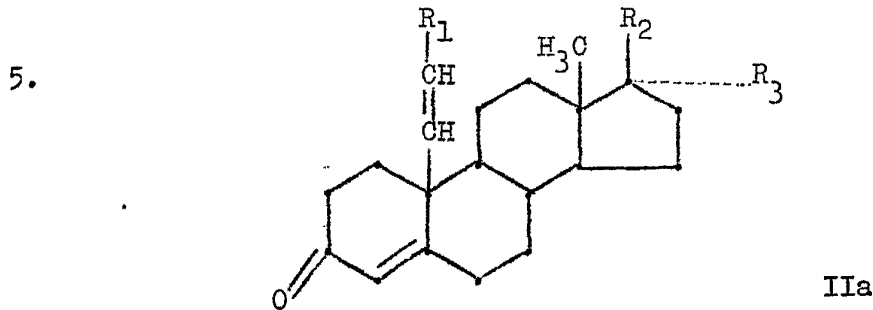


Ic



339517

Un material de partida preferido en el procedimiento de este invento son los 19-alquenil-esteroides de la fórmula



10. en la que

R_1 es hidrógeno o alquilo inferior,

R_2 es un grupo hidroxílico, libre, esterificado o eterificado,

R_3 es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o alquilo inferior y

15.

R_2 y R_3 juntos, son oxo,

Además, son compuestos preferidos dentro del ámbito de la fórmula Ia aquellos en los que R_1 es alquilo inferior, mientras que R_2 y R_3 tienen el significado que se ha expuesto antes.

20.

Según se usa en esta descripción, la expresión "alquilo inferior" comprende las fracciones moleculares de



339517

- hidrocarburo de cadena lineal o ramificada con 6 átomos de carbono a lo sumo, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y butilo terciario. "Alquenilo inferior" comprende, por ejemplo, vinilo, alilo o metalilo. "Alquinilo inferior" comprende, por ejemplo, etinilo o propargilo. Un grupo hidroxílico esterificado es de preferencia uno derivado de un ácido carboxílico alifático o aromático, saturado o insaturado, con 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de tales ácidos son el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido caproico, el ácido pivalico, el ácido butírico, el ácido isobutírico y el ácido benzoico. Un grupo hidroxílico eterificado es de preferencia un grupo alcoxílico que contiene una fracción molecular de alquilo inferior, por ejemplo metoxilo o butoxilo terciario; o un grupo tetrahidropiraniológico. La deshidrogenación de un compuesto de la fórmula parcial I para obtener un compuesto de una de las fórmulas parciales Ia, Ib o Ic puede efectuarse por métodos conocidos, utilizando agentes de deshidrogenación conocidos, por ejemplo derivados de benzoquinona, tales como la diclorodiciano-benzoquinona o el cloranilo. Estas deshidrogenaciones pueden efectuarse en presencia de disolventes orgánicos inertes, por ejemplo hidrocarburos, como el benceno; éteres, como el dioxano; o alcoholes inferiores, como el alcohol amílico.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
25. La introducción de un enlace doble en la posición



339517

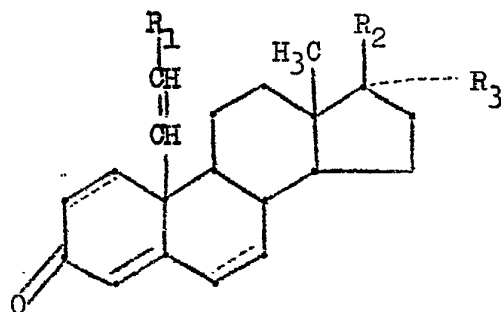
- 1(2) (es decir, para la preparación de los compuestos 3-ceto-delta^{1,4} de la fórmula Ia) se efectúa haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula parcial II con un derivado de benzoquinona, en presencia de pequeñas cantidades de ácido mineral. La cantidad de ácido mineral utilizada debe ser, por ejemplo, menor del 1% en volumen respecto al disolvente utilizado, y de preferencia de 0,1 a 1%. La introducción de un enlace doble 6(7) (es decir, para la preparación de los compuestos 3-ceto-delta^{4,6} de la fórmula parcial Ib) se efectúa haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula parcial II con el derivado de benzoquinona en presencia de más de 1%, y preferentemente 1 a 10%, de ácido mineral. El ácido clorhídrico se utiliza con ventaja como ácido mineral en las reacciones de deshidrogenación anteriores.
5. En una modalidad distinta, puede introducirse un enlace doble 1(2) por métodos conocidos recurriendo a bromación y consecutiva deshidrobromación. La bromación puede efectuarse, por ejemplo, mediante el uso de bromo o con n-bromosuccinimida; y la deshidrobromación puede efectuarse, por ejemplo, con bases tales como carbonato de litio/bromuro de litio en dimetilformamida.
10. Los compuestos de la fórmula parcial I que contienen un sistema 3-ceto-delta^{1,4,6} pueden obtenerse por deshidrogenaciones sucesivas en las posiciones 1(2) y 6(7).
15. Estas deshidrogenaciones sucesivas pueden efectuarse en cual-
- 20.
- 25.

339517



quier orden. Sin embargo, cuando la deshidrogenación se lleva a cabo por medio de un derivado de benzoquinona como se ha descrito antes, los compuestos 3-ceto-delta^{1,4,6} de la fórmula parcial Ic se obtienen directamente en pequeñas cantidades, así como los compuestos principalmente formados que tienen la configuración 3-ceto-delta^{1,4} o 3-ceto-delta^{4,6}. Cuando se usa un compuesto de la fórmula IIa como material de partida en el procedimiento de este invento, pueden obtenerse compuestos de la fórmula

10.



III

15.

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto antes y se halla presente uno, a lo menos, de los enlaces dobles que están indicados por líneas de trazos.

20.

Cuando se usa como material de partida un compuesto de la fórmula IIa en el que R_2 y R_3 , juntos, son oxo o R_2 es



339517

hidroxilo y R_3 es hidrógeno, el grupo 17-ceto, antes o después de efectuar la introducción del enlace doble adicional, puede ser reducido a grupo 17beta-hidroxílico o bien, después de proteger primeramente el grupo 3-ceto, se puede convertir

5. aquél en un grupo de alcohol secundario, por reacción con un compuesto de Grignard o con un compuesto orgánico de metal alcalino.

La reducción del grupo 17-ceto a grupo 17beta-hidroxílico puede realizarse de manera conocida; por ejemplo,

10. por medio de hidruros metálicos complejos tales como el hidruro de litio-aluminio.

El grupo 17-ceto puede ser convertido en un grupo de alcohol secundario de manera conocida, utilizando reactivos tales como haluros de magnesio alquílicos inferiores,

15. alquenílicos inferiores o alquinílicos inferiores, por ejemplo yoduro (o cloruro o bromuro) metílico, etílico, propílico, isopropílico, vinílico o etinílico de magnesio. En concepto de compuesto orgánico de metal puede usarse, por ejemplo, acetiluro metílico, etílico o butílico de litio o sodio,

20. o similares. Antes de la conversión del grupo 17-ceto en un grupo de alcohol secundario, es preciso proteger selectivamente el grupo 3-ceto. Esto puede efectuarse de manera conocida, por ejemplo mediante eterificación enólica con un dialcoxi propano tal como el dimetoxipropano, en presencia de ácido

25. p-toluensulfónico. Los materiales de partida de la fórmula II



339517

pueden prepararse por métodos conocidos, algunos de los cuales están ilustrados en los ejemplos de actuación de esta materia expositiva. Los compuestos obtenibles por el procedimiento de este invento se caracterizan por una diferenciación singular de las propiedades endocrinológicas y son particularmente útiles como inhibidores de la gonadotropina.

5. Asi, por ejemplo, la 19-etiliden-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-androsta-1,4-dien-3-ona y la 19-etiliden-17alfa-metil-17beta-hidroxi-androsta-1,4-dien-3-ona inhiben considerablemente o por completo el desarrollo de la próstata en las ratas machos juveniles intactas, pero, en contraste con los estrógenos clásicos, no doprimen el desarrollo de las vesículas seminales. Los compuestos de la fórmula parcial I pueden usarse como fármacos, por ejemplo para el tratamiento de la hipertrófia prostática o como anticonceptivos.

10. Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse por vía enteral (por ejemplo, oral) o parenteral, en forma de preparados farmacéuticos convencionales que contengan los compuestos en mezcla con vehículos farmacéuticos convencionales inertes, orgánicos o inorgánicos, aptos para aplicación enteral o parenteral, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (como pastillas,



339517

- grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (como soluciones, suspensiones o emulsiones). Puede estar esterilizados y/o contener aditivos tales como agentes de conservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener complementariamente otras sustancias de utilidad terapéutica.
- 5.

En los ejemplos que siguen, todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

10. EJEMPLO 1

- Se agita durante 24 horas, a la temperatura ambiente y bajo nitrógeno, una solución de 3,12 g de 19-etiliden-androst-4-en-3,17-diona y 2,76 g de diclorodiciano-benzoquinona en 250 cc de dioxano que contiene 0,13% de ácido clorhídrico concentrado. Se vierte la mezcla reaccional en agua helada, se la extrae con éter, se lava el extracto con solución de hidrocarbonato y con salmuera, se seca y se evapora.
- 15.

- El residuo se cromatografía en una cantidad 1200 veces mayor de gel silícico, utilizando cloroformo. Luego se recrystaliza en éter o en éter/éter de petróleo (de punto de ebullición bajo) la 19-etiliden-androsta-1,4-dien-3,17-diona así obtenida, que forma cristales fundentes a 177-179°.
- 20.



339517

El material de partida puede prepararse del modo siguiente:

- Se enfría hasta 0°C una solución de 4,15 g de 19-etiliden-androst-5-en-3beta,17beta-diol en 400 cc de acetona y se le añaden de una vez 10,35 cc de una solución que contiene 13,36 g de trióxido crómico y 11,5 cc de ácido sulfúrico concentrado, con agua suficiente para hacer 50 cc de solución. A los 6 minutos se añaden a la mezcla reaccional 60 cc de metanol y se la evapora hasta sequedad. El residuo se extrae con éter y la solución etérea se lava, se seca y se evapora. La mezcla bruta así formada se disuelve en benceno y se evapora hasta sequedad unas cuantas veces, con adición de una cantidad de óxido de aluminio una 17 veces mayor. A continuación esta mezcla, en forma de suspensión en éter de petróleo (de ebullición elevada), se vierte en una columna de óxido de aluminio humedecida con éter de petróleo y se la deja reposar durante la noche. Por elución con éter de petróleo/benceno (5:4) y con benceno se obtiene 19-etiliden-androst-4-en-3,17-diona, que después de cristalización en éter/éter de petróleo; funde a 135-136°.

EJEMPLO 2

Se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas, bajo nitrógeno, una solución de 2,5 g de 19-eti-



339517

mayor de óxido de aluminio y se obtiene 19-etiliden-androst-4-en-17beta-ol-3-ona, que funde a 145-146° después de cristalización en éter.

EJEMPLO 3

5. A una solución de 1 g de 19-etiliden-androst-4-en-3,17-diona en 40 cc de dioxano que contiene 6,5% de cloruro de hidrógeno se incorporan, agitando y barriendo con argón a la temperatura ambiente, 800 mg de diclorodicianobenzoquinona. Luego se lava la mezcla con 20 cc de dioxano,
10. se la agita durante 15 minutos, se la vierte en una mezcla de 300 cc de agua helada y 20 cc de hidróxido sódico concentrado y se extrae con éter. El extracto se lava y se evapora, con lo que se obtiene un aceite que cristaliza parcialmente. Mediante cristalización de este aceite en éter,
15. se obtiene 19-etiliden-androsta-4,6-dien-3,17-diona, de punto de fusión 157-158°.

EJEMPLO 4

20. A una solución de 200 mg de 19-etiliden-androsta-4,6-dien-3,17-diona en 15,2 cc de dioxano que contiene 0,3% de ácido clorhídrico concentrado se añaden, agitando, 166 mg de diclorodicianobenzoquinona. Se agita la



339517

- la mezcla durante 18 horas a 50°C y bajo atmósfera de argón y se la vierte en agua helada. La mezcla obtenida se satura con cloruro sódico y se extrae con éter. Se lava y se evapora el extracto, y el residuo así obtenido se disuelve en benceno y se
5. vierte en una columna de óxido de aluminio. La elución con acetato de etilo y la cristalización en éter del residuo de la evaporación del eluato dan 19-etiliden-androsta-1,4,6-trien-3,17-diona, de punto de fusión 187-189°.

EJEMPLO 5

10. Se agita durante 24 horas, a la temperatura ambiente y bajo nitrógeno, una solución de 1400 mg de 19-etiliden-17alfa-metil-androst-4-en-3-on-17beta-ol y 1195 mg de diclorodicianobenzoquinona en 107 cc de dioxano que contiene 0,13 % de ácido clorhídrico concentrado. La
15. solución, al principio límpida y de color anaranjado, se vuelve turbia al cabo de 1½ horas aproximadamente. Se la vierte entonces en salmuera saturada, enfriada con hielo. Por extracción con éter y evaporación de la solución etérea lavada y secada se obtiene una resina de color castano, que se cromatografía
20. en una cantidad de gel silícico 1000 veces mayor, empleando cloroformo. Recristalizando en éter las fracciones puras combinadas, se obtiene 19-etiliden-17alfa-metil-androsta-1,4-dien-3-on-17beta-ol, de punto de fusión 151-152°.



339517

El material de partida puede prepararse así:

- Se hierve en reflujo y con ligera agitación durante $3\frac{1}{2}$ horas, una solución de 2,0 g de 19-etiliden-
-androst-4-en-3,17-diona en 10 cc de dimetilformamida con
5. 10 cc de 2,2-dimetoxipropano, 52 mg de ácido para-toluen-
sulfónico y 0,4 cc de metanol absoluto. Después del enfria-
miento se añaden 300 mg de bicarbonato sódico, se agita
durante 15 minutos, se vierte en 500 cc de agua y se ex-
trae con éter. Los extractos etéreos, lavados y secados,
10. se evaporan hasta sequedad y la resina amarilla que queda
se disuelve en 1 cc de metanol absoluto que contiene 1%
de piridina y se deja durante la noche a -15°C . Se separan
por succión las agujas amarillas resultante y se las lava
con una cantidad lo más pequeña posible de metanol absoluto.
15. La 19-etiliden-3-metoxi-androsta-3,5-dien-17-ona así obteni-
da funde a 118° .

- Se prepara una solución de metil-litio en
éter absoluto de la manera ordinaria, por incorporación
de una solución de yoduro de metilo en éter absoluto a
20. una suspensión de doladuras de litio en éter absoluto, y
se determina el contenido de metil-litio por descomposi-
ción de éste con agua y titulación, por medio de ácido
clorhídrico 1/10 normal, del hidróxido lítico liberado.

- A una solución de 780 mg de metili-litio en
25. éter absoluto y 2,7 cc de trietilamina se añade a la tem-



339517

peratura ambiente, bajo nitrógeno y agitando, una solución de 1,5 g de 19-etiliden-3-metoxi-androsta-3,5-dien-17-ona en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto. Con ello, la temperatura de la mezcla reaccional sube unos 5°C. Se prosigue la

5. agitación a la temperatura ambiente durante 2 horas más, se destruye el exceso de metil-litio por instalación cuidadosa de 40 cc de una solución saturada de cloruro amónico, se destila el disolvente orgánico, se extrae con éter el residuo acuoso y el extracto etéreo se lava con agua, se seca y
10. se evapora hasta sequedad.

Para descomponer la agrupación de éter enólico del 19-etiliden-17alfa-metil-3-metoxi-androsta-3,5-dien-17beta-ol así formado, se disuelve el producto de la reacción en metanol (25 cc), se añaden 1,1 cc de agua y 1,6 cc de ácido clorhídrico

15. concentrado y se agita bajo nitrógeno alrededor de una hora. Después se vierte en agua la solución amarilla y se la extrae con éter. Por evaporación de la solución etérea, cromatografía en una cantidad de gel de sílice 1000 veces mayor y recristalización en éter/éter de petróleo, se obtiene 19-etiliden-17alfa-metil-androst-4-en-3-en-17beta-ol, de punto de
20. fusión 157-158°.

EJEMPLO 6

A 1 g de 19-etiliden-17alfa-metil-androsta-



339517

-4-en-3-on-17beta-ol en 38,4 cc de dioxano que contiene 6,5 % de cloruro de hidrógeno se añaden, bajo atmósfera de argón y agitando, 760 mg de diclorodicianobenzoquinona.

A continuación se lava la mezcla con 15 cc de dioxano y se

5. agita durante 45 minutos a la temperatura ambiente. Después se vierte la mezcla reaccional en 300 cc de agua helada y 20 cc de hidróxido sódico concentrado, se la recoge en éter, se lava el extracto etéreo, se seca éste y se le evapora. Se obtiene un producto cristalino, que, cromatografiándolo en
10. una cantidad de gel de sílice 1000 veces mayor y cristalizando el eluato en éter, da 19-etiliden-17alfa-metil-androsta-4,6-dien-3-on-17beta-ol, de punto de fusión 171-172°.

EJEMPLO 7

Se agita a la temperatura ambiente y bajo

15. nitrógeno, durante 24 horas, una solución de 3,38 g de 19-etiliden-17alfa-etinil-androst-4-en-17beta-ol-3-ona y que contiene 0,13% de ácido clorhídrico concentrado. Luego se vierte la mezcla reaccional en salmuera saturada, enfriada con hielo, y se la extrae con éter. El extracto se lava,
20. se seca y se evapora, y el residuo se cromatografía en una cantidad de gel de sílice 1200 veces mayor. Cristalizando en éter/éter de petróleo (de ebullición baja), se obtiene 19-etiliden-17alfa-etinil-androsta-1,4-dien-17beta-ol-3-ona, de punto



339517

de fusión 224-225°.

El material de partida puede prepararse así:

- Se añaden 2,34 g de potasio finamente dividido a 180 cc de amoníaco líquido y, al cabo de 10 minutos de agitación, se hace burbujear acetileno en la solución, de color azul profundo. Pasados unos 2 minutos, y prosiguiendo el burbujeo de acetileno, se instila en el curso de 8 a 10 minutos una solución de 1,02 g de 19-etilidon-3-metoxi-androsta-3,5-dion-17-ona en 48 cc de tetrahidrofurano.
5. Se hace burbujear acetileno en la mezcla reaccional durante 24 minutos más, se elimina el amoníaco y se recoge en éter el residuo. El extracto etéreo se lava con salmuera, se seca y se evapora. El producto bruto se disuelve, para hidrólisis, en 2,12 cc de ácido clorhídrico, 1,48 cc de agua y 90 cc de metanol absoluto y se agita la solución a la temperatura ambiente durante $1\frac{1}{2}$ horas. Queda una espuma de color amarillo blanquecino, la cual se cromatografía en una cantidad de gel de silíce 60 veces mayor y se recristaliza en éter/éter de petróleo (de ebullición baja), lo que da 19-etiliden-17alfa-ctinil-andros-4-en-3-on-17beta-ol, de punto de fusión 173-175°.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 8

Bajo argón, agitando y a la temperatura am-



339517

- biente, se añaden a una solución de 1 g de 19-etiliden-
-17alfa-etinil-androst-4-en-3-on-17beta-ol en 37,2 cc
de dioxano que contiene 6,5% de cloruro de hidrógeno 740
mg de diclorodicianobenzoquinona. Se lava la mezcla con 15
5. cc de dioxano y al cabo de 45 minutos se la vierte en una
mezcla de 300 cc de agua helada y 20 cc de solución de hi-
dróxido sódico concentrado, se satura con sal común y se extrae
con éter. Lavando, secando y evaporando el extracto, se obtiene
el producto bruto ya en forma cristalina. La recrystalización
10. en éter da el 19-etiliden-17alfa-etinil-androst-4,6-dien-3-on-
17beta-ol, de punto de fusión 210-211°.

EJEMPLO 9

- Se agita durante 70 horas, a la temperatura
ambiente y bajo argón, una mezcla de 2 g de 19-etiliden-
15. -17alfa-metil-androsta-4,6-dien-3-on-17beta-ol y 1580 mg
de diclorodicianobenzoquinona en 145 cc de dioxano que con-
tiene 0,3% de cloruro de hidrógeno. Se vierte la mezcla
en agua helada, se la satura con sal común y se la ex-
trae con éter. Para purificar el producto bruto obtenido
20. por evaporación del extracto etéreo lavado y secado, se le
cromatografía en una cantidad 750 veces mayor de gel silícico
fino. Las fracciones etéreas pueden obtenerse en forma cris-
talina a partir de éter/éter de petróleo. Los cristales, disuel



339517

tos en acetato de etilo, se filtran con un poco de óxido de aluminio. Se obtiene 19-etiliden-17alfa-metil-androsta-1,4,6-trien-3-on-17beta-ol, de punto de fusión 165-167°, después de cristalización en éter.

5. EJEMPLO 10

4,66 g de 19-etiliden-17alfa-etinil-androsta-4,6-dien-3-on-17beta-ol y 3,64 g de diclorodicianobenzoquinona se agitan durante 20 horas, a 60°C, en 326 cc de dioxano que contiene 0,3% de cloruro de hidrógeno. Se vierte luego en agua helada, se satura con sal común, se extrae con éter y vierte el material bruto, para purificarlo, en una cantidad 100 veces mayor de gel silícico fino. La elución con cloroformo da 19-etiliden-17alfa-etinil-androsta-1,4,6-trien-3-on-17beta-ol, de punto de fusión 190-192°, después de cristalización en éter.

EJEMPLO 11

Empleando las técnicas que se han descrito en el Ejemplo 3, se deshidrogena 19-etiliden-androst-4-en-3-on-17beta-ol, para formar 19-etiliden-androsta-4,6-dien-3-on-17beta-ol, fundente a 183-184,5° después de recristalización en éter.



339517

EJEMPLO 12

Se agita durante 24 horas, a la temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 380 mg de 19-metilen-17alfa-metil-androst-4-en-3-ol-17beta-ol y

5. 330 mg de diclorodícianobenzoquinona en 15 cc de dioxano que contiene 0,13% de ácido clorhídrico concentrado. Se añaden luego 400 mg de carbonato sódico y se somete la mezcla reaccional a reflujo durante 1 hora. Después del enfriamiento, se filtra la mezcla reaccional en una : cantidad
10. 20 veces mayor de óxido de aluminio (de actividad II) y se lava bien con acetato de etilo. El producto bruto así obtenido se cromatografía en una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice, utilizando ciclohexano/acetato de etilo 3:1. Se obtiene 19-metilen-17alfa-metil-androsta-1,4-dien-
15. -3-on-17beta-ol puro, fundente a 174-175° después de recristalización en éter/éter de petróleo.

El material de partida puede prepararse así:

20. Se disuelven 6,04 g de 19-metilen-androst-5-en-3beta,17beta-diol en 500 cc de tolueno y 80 cc de diclohexanona. Se calienta la solución hasta ebullición y se destilan 100 cc del disolvente. Se añaden a la mezcla reaccional 10 g de butilato terciario de aluminio y 30 cc de ciclohexanona y a continuación se somete la mezcla a reflujo durante 3 horas. Después de añadir a la mezcla reaccional



339517

- enfriada 30 cc de ácido acético glacial, se la somete a destilación con vapor. El residuo se recoge en éter y la solución etérea se lava, se seca y se evapora. Cromatografiando el residuo en gel de sílice por medio de benceno/acetona 4:1,
5. se obtiene 19-metilen-androst-4-en-3,17-diona, fundente a 162-163° después de recristalización en etanol.

- Empleando procedimientos semejantes a los descritos en el Ejemplo 5, se convierte la 19-metilen-androst-4-en-3,17-diona en el éter enólico, se trata este último con metil-litio y se hidroliza. El producto bruto, cromatografiado en una cantidad de gel de sílice 60 veces mayor, da 19-metilen-17alfa-metil-androst-4-en-3-on-17beta-ol puro, que funde a 161-162° después de recristalización en acetona/n-hexano.

15.

EJEMPLO 13

- Se agita durante 6 horas, a la temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 3,12 g de 19-metilen-17alfa-etinil-androst-4-en-3-on-17beta-ol y 2,64 g de diclorodicianobenzoquinona ^{en} 120 cc de dioxano que contiene 0,12% de ácido clorhídrico concentrado. Se añaden 4 g de carbonato sódico anhidro y se calienta la mezcla reaccional en reflujo durante una hora. Luego se filtra la mezcla reaccional, se concentra el filtrado hasta volumen
- 20.



339517

reducido y se cromatografía en una cantidad 20 veces mayor de alúmina (de actividad II) empleando acetato de etilo. El producto así obtenido se vuelve a cromatografiar en una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice, utilizando ciclohexano/

- 5. acetato de etilo 3:1. Se obtiene 19-metilen-17alfa-etinil-androsta-1,4-dien-3-on-17beta-ol puro, fundente a 234-236° después de recristalización en acetona/n-hexano.

- 10. El material de partida, 19-metilen-17alfa-etinil-androst-4-en-3-on-17beta-ol, puede obtenerse de la 19-metilen-androst-4-en-3,17-diona empleando procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 7; funde a 174,5-175,5°.

EJEMPLO 14

a) Formulación para pastillas

15.	19-alquenil-esteroide (por ejemplo, 19-etiliden-17alfa-metil-androsta-1,4-dien-3-on-17beta-ol)	3 mg
	lactosa	60 mg
	almidón	35 mg
	talco	1,8 mg
	estearato de magnesio	<u>0,2 mg</u>
20.	Peso total	100,0 mg



339517

- b) Suspensión oleosa para inyección
19-alquenil-esteroide (por ejemplo,
19-etiliden-17alfa-metil-androsta-
-1,4-dien-3-on-17beta-ol) 10 mg
5. aceite de sésamo estéril hats 1000 cc

- . . -



339517

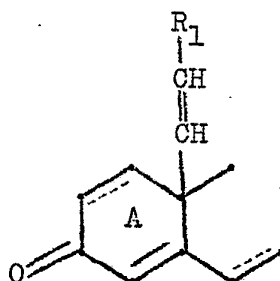
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente

5.

1. Procedimiento para la preparación de 19-alquénil-esteroides de la fórmula parcial

10.



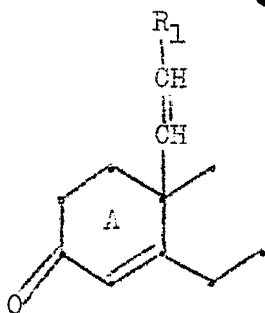
I

15.

donde R_1 es hidrógeno o alquilo inferior y se halla presente uno, a lo menos, de los enlaces dobles indicados por líneas de trazos, caracterizado por deshidrogenarse un 3-ceto-19-alquénil-esteroide de la fórmula parcial

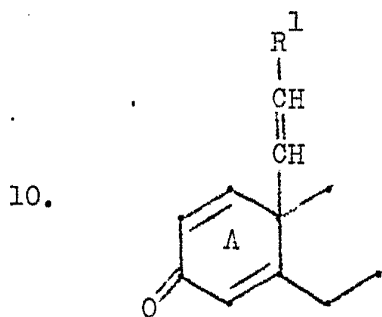


339517

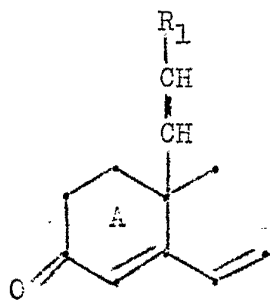


II

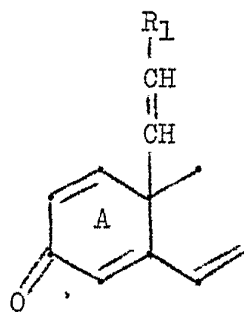
5. para formar un derivado deshidrogenado de una de las fórmulas parciales



Ia



Ib



Ic

15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la deshidrogenación del compuesto de la fórmula parcial II con un derivado de benzoquinona,

339517



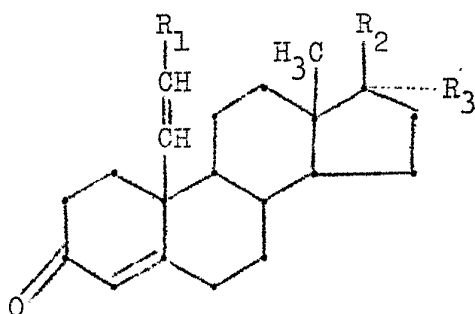
en presencia de un disolvente que contenga en disolución menos del 1% de ácido mineral, para obtener un compuesto de la fórmula parcial Ia.

5. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la deshidrogenación del compuesto de la fórmula parcial II con un derivado de benzoquinona, en presencia de un disolvente que contenga en disolución más del 1% de ácido mineral, para obtener un compuesto de la fórmula parcial Ib.
10. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la deshidrogenación de un compuesto de la fórmula parcial UII, por el orden de sucesión que se quiera, con un derivado de benzoquinona, en presencia de un disolvente que contenga en disolución menos del 1% de ácido mineral y de un disolvente que contenga del 1% de ácido mineral, para obtener un compuesto de la fórmula parcial Ic.
15. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por emplearse como materia de partida un esteroide la fórmula
- 20.



339517

5.



Ia

en la que

R₁ es hidrógeno o alquilo inferior,

R₂ es un grupo hidróxilico, libre, esterificado o eterificado,

10.

R₃ es hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquinilo inferior,

y

R₂ y R₃ juntos, son oxo.



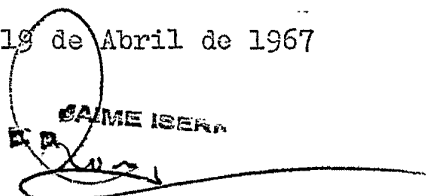
339517

6. Procedimiento para la preparación de 19-alquenil-
-esteroides.

Según se describe y reivindica en la presente me-
moria descriptiva que consta de 28 hojas foliadas y escritas
5. a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de Abril de 1967

p.a.


S.A.M.E. I.S.E.R.

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ