

10 DIC



PATENTE DE INVENCION

Case 6043/E.

346457

346457

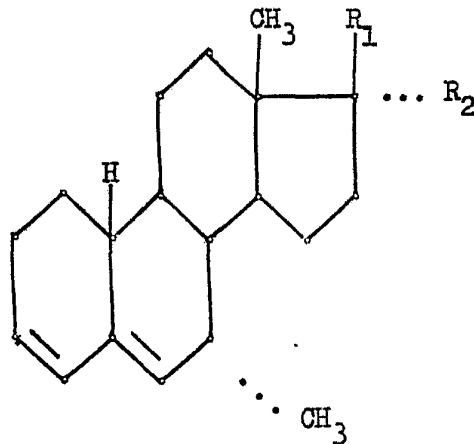
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de $\Delta^{3,5-7\alpha}$ -metil-
ostradienos"

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

La presente invención se refiere a la ob-
tención de nuevos $\Delta^{3,5-7\alpha}$ -metil-ostradienos de
fórmula



(I)

346457

en la que R_1 significa un radical hidroxilo libre, esterado o esterificado y R_2 un átomo de hidrógeno o un resto hidrocarburo inferior, saturado o insaturado, sin sustituir o halogenado, alifático, ó R_1 y R_2 juntos representan un radical oxo.

5.

El mencionado radical hidroxilo esterificado es, ante todo, uno que se deriva de ácidos carboxílicos orgánicos de la serie alifática, alicíclica, aromática o heterocíclica, especialmente de aquellos con 1-15

10.

átomos de carbono, por ejemplo del ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, de los ácidos butíricos, de los ácidos valéricos, tales como el ácido n-valérico, o del ácido trimetilacético, de los ácidos caproicos, tales como el ácido β -trimetil-propiónico

15.

o del ácido dietilacético, del ácido oenántico, caprílico, pelargónico, caprínico, undecílico, por ejemplo, del ácido undecilénico, de los ácidos laurínico, miristínico, palmitínico o estearínico, por ejemplo del ácido oléico, del ácido ciclopropánico, -butánico,

20.

-pentánico y -hexánico, del ácido ciclopropilmetano-

346457

10 D



-3-

5. carboxílico, del ácido ciclobutilmetanocarboxílico, del ácido ciclopentiletanocarboxílico, del ácido ciclohexiletanocarboxílico, de los ácidos ciclopentílico, ciclohexílico o fenilacético ó -propiónico, del ácido benzoico, de los ácidos fenoxialcánicos, tales como el ácido fenoxiacético, del ácido p-cloro-fenoxiacético, del ácido 2,4-dicloro-fenoxiacético, del ácido 4-terc.butilfenoxiacético, del ácido 3-fenoxipropiónico, del ácido 4-fenoxi-butírico, del ácido furan-2-carboxílico, del ácido 5-terc.butilfuran-2-carboxílico, del ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico, del ácido nicotínico o del ácido isonicotínico. Además, también entra en consideración un ácido sulfónico alifático inferior y monocíclico, aromático, tales como el ácido metano-, etano-, benceno- ó p-toluenosulfónico y también otros ácidos inorgánicos, tales como el ácido sulfúrico y especialmente también el ácido fosfórico, por ejemplo, el ácido orto- ó metafosfórico.
- 10.
- 15.

20. Un radical hidroxil eterado es especialmente uno que se deriva de alcoholes alifáticos inferiores, tales como el alcohol de etilo, de metilo, de propilo, de isobutilo, los alcoholes de butilo o amilo, de alcoholes aralifáticos, especialmente de alcoholes alifáticos inferiores monocíclicos, tales como el alcohol bencílico o de alcoholes heterocíclicos, especialmente del tetrahidropiranol. Pero también entran en consideración los radicales de éter enólico.
- 25.

30. El mencionado resto hidrocarburo saturado o insaturado, sin sustituir o halogenado, alifático inferior, posee preferentemente 1-4 átomos de carbono y

346457

-4-



es por ejemplo un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, por ejemplo el radical metilo, etilo, propilo, vinilo, alilo, metalilo, etinilo, propinilo, cloropropinilo, cloroetinilo, trifluorpropinilo o tricloropropinilo.

5.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Muestran, además de un efecto ostrogenico y antigonadotrópico, especialmente una fuerte eficacia antiovlatoria, tal y como se demuestra en los ensayos con animales, por ejemplo en las ratas. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto como preparados para regular la fertilidad.

10.

Los nuevos compuestos son también valiosos productos intermedios para la preparación de otros productos

15.

útiles, especialmente de compuestos de eficacia farmacológica. Es de destacar especialmente el $\Delta^{3,5-7\alpha}$ -metil-17 β -acetoxi-17 α -etinil-estradieno, que por ejemplo en las ratas normales en administración oral, en dosis de 0,1 - 0,3 mg/kg, muestra un destacado efecto antiovlatorio.

20.

Los nuevos compuestos se pueden emplear también como aditivos a los piensos. Los compuestos de la presente invención se pueden obtener según métodos en sí conocidos.

25.

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 fórmula I, en la que R_1 y R_2 significan un radical oxo libre o protegido, se libera un radical oxo protegido y/o un radical oxo libre se reduce a un ra-

30.

346457



- dical hidroxí, en caso dado bajo introducción simultánea en la posición 17 de un hidrocarburo saturado o sin saturar, sin sustituir o halogenado, alifático inferior y, si se desea, un radical hidroxí se esterifica o etérea, o en los compuestos de fórmula I, en la que R_1 significa un radical hidroxilo libre o esterificado o eterado, según métodos en sí conocidos se libera un radical hidroxilo esterificado o eterado, y/o, si se desea, un radical hidroxí libre se esterifica o etérea o se oxida al radical oxo.
- 5.
- 10.

- La reducción del radical 17-oxo a un radical 17-hidroxilo se efectúa convenientemente con hidruros de metal ligero complejos, tales como borohidruro de sodio o hidruro de litio-aluminio en un éter, tal como tetrahidrofurano. Cuando simultáneamente se quiere introducir en la posición 17 el mencionado resto hidrocarburo se emplea una sal organometálica del hidrocarburo correspondiente, tal como un compuesto de Grignard, por ejemplo, bromuro de metilmagnesio o un compuesto de metal alcalino de un hidrocarburo alifático insaturado, tal como acetileno de sodio.
- 15.
- 20.

- La esterificación o eteración de un radical 17 β -hidroxí se efectúa, en forma en sí conocida, haciendo reaccionar los compuestos a esterificar con derivados capaces de reacción de ácidos, tales como 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 haluros de alquilo o sulfatos de alquilo, especial-
- 25.
- 30.

346457



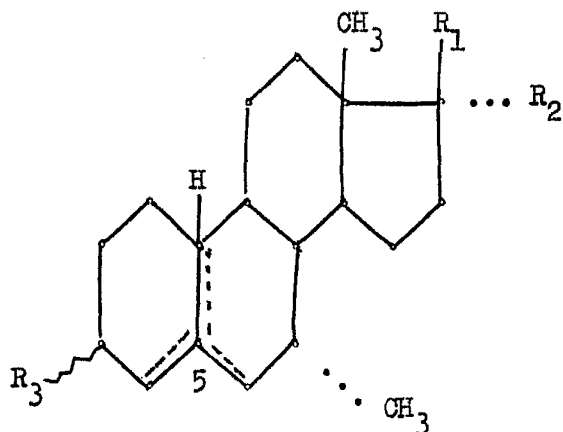
-6-

mente de los alcoholes arriba mencionados, en presencia de agentes básicos.

- Según el procedimiento de la presente invención se liberan, si se desea, los radicales hidroxí esterificados o eterados en forma en sí conocida. Para la liberación de los radicales éster se emplea la hidrólisis alcalina o la reducción, por ejemplo con complejos hidruros de metal ligero, tales como hidruro de litio-aluminio .
- 5.
10. Un radical oxo protegido en la posición 17 en los mencionados productos de partida es ante todo un radical oxo cetalizado, especialmente el radical etilendioxi. Tales radicales se pueden hidrolizar, asimismo mediante tratamiento ácido, por ejemplo con ácido acético al 90%, al radical oxo libre.
15. La deshidrogenación según el presente procedimiento de un radical 17-hidroxi al radical oxo se puede realizar asimismo según métodos en sí conocidos, por ejemplo, según el método de Oppenauer o mediante
20. tratamiento con compuestos del cromo hexavalente, por ejemplo ácido crómico en piridina o en solución ácida, especialmente ácido sulfúrico.
- Según otro método en sí conocido para la obtención de los nuevos compuestos de la fórmula I
25. de arriba en los compuestos de fórmula

346457

-7-



(II)

- en la que R_1 y R_2 tienen el significado más arriba para la fórmula I, R_3 significa un radical hidroxilo libre o esterificada y que muestra un doble enlace partiendo del átomo de carbono en 5, se disocia el resto R_3 en forma de agua o bien de ácido. En el
5. caso de ser $R_3 = OH$ representa esta reacción una deshidratación y se logra mediante tratamiento con un agente ácido o alcalino. Como reactivos ácidos entran en consideración especialmente los ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, tales como el ácido acético, propiónico, butírico, en caso dado en presencia de agua, o de anhídridos de ácido o haluros de ácido, tales como en anhídrido acético o propiónico, los haluros de ácidos inorgánicos, tales como del azufre o del fósforo, por ejemplo el oxiclóruo de fósforo, si se desea en presencia de bases terciarias, tales como piridina o colidina, ó ácidos sulfónicos, tales como el ácido p-tolueno- ó metanosulfónico. También se pueden emplear ácidos de Lewis,
- 10.
- 15.

346457



-8-

- tales como el cloruro de aluminio o el cloruro de cinc y los ácidos inorgánicos débiles, tales como el ácido silícico, por ejemplo en forma de gel desilícico. La deshidratación se puede realizar en ausencia o bajo presencia de disolventes o diluyentes. Como tales entran en consideración, por ejemplo, los alcoholes, tales como el alcohol metílico o etílico, o las cetonas, tales como la acetona o la metiletilacetona, o el éter, tales como el dioxano o tetrahidrofurfano.
- 5.
- 10.
- La deshidratación se puede realizar también con agentes alcalinos, por ejemplo con hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido potásico etílico o etilalcohólico, alcoholatos alcalinos o alcalinotérreos u óxido de aluminio. En el caso de que R_3 represente un radical hidroxilo esterificado consiste la reacción según el presente procedimiento en una disociación de ácido. Como éster se emplean especialmente los ésteres de ácido carboxílicos alifático inferiores, tales como acetatos o propionatos o sulfonatos, tales como los p-toluenosulfonatos o mesilatos. La disociación del ácido se realiza mediante tratamiento con agentes ácidos o alcalinos o también pirolíticamente, preferentemente en un disolvente neutro adecuado. Así se puede por ejemplo transformar un 3-tosilato, correspondiente a la fórmula mencionada, mediante calentamiento en dimetilsulfóxido a temperaturas más elevadas en un compuesto según la presente solicitud. Un 3-acetato se puede
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- transformar por ejemplo mediante calentamiento con

346457

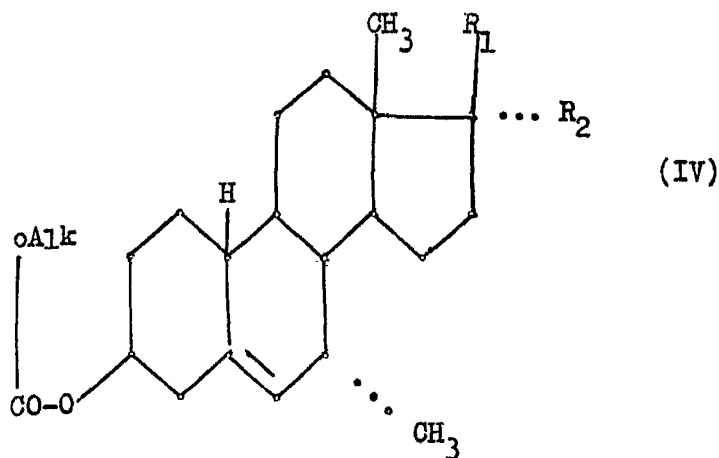
-9-

10 DICIEMBRE

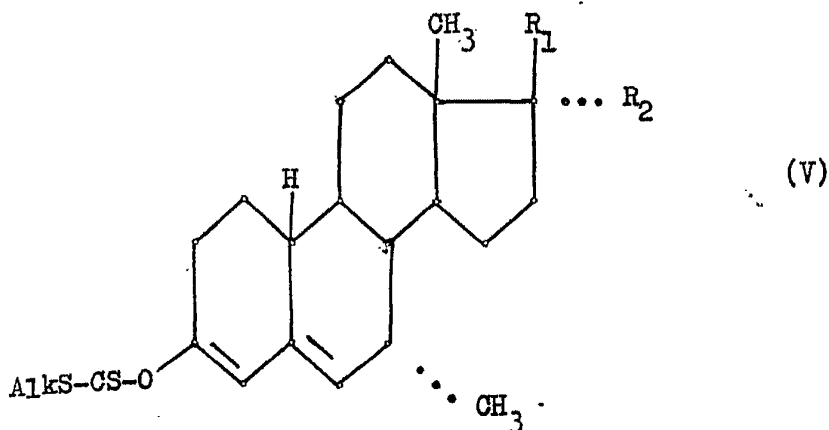


5. ácido p-toluenosulfónico o con un haluro de litio en presencia de carbonato de litio, por ejemplo en dimetilformamida en el $\Delta^{3,5}$ -dieno. Como agentes alcalino se pueden emplear por ejemplo sales de ácidos orgánicos débiles, por ejemplo acetato sódico en acetona o dimetilformamida.

10. La disociación de un resto de éster se logra asimismo bién en el caso de los 3-carbonatos y tiocarbonatos, especialmente de los xantatos. Así se pueden transformar los compuestos 3-hidroxi carbalcóxilados de fórmula



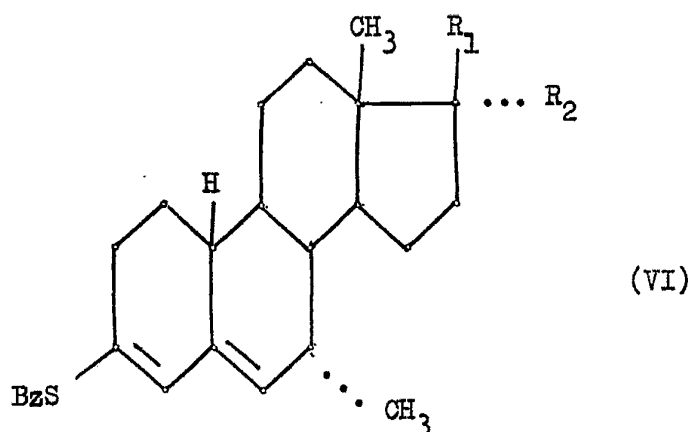
y los xantatos de fórmula





en la que Alk significa un radical alquilo, mediante calentamiento en vacío en los $\Delta^{3,5}$ -esteroidienos deseados.

5. Otro método para la obtención de los nuevos compuestos consiste en calentar los tioenoléteres de fórmula



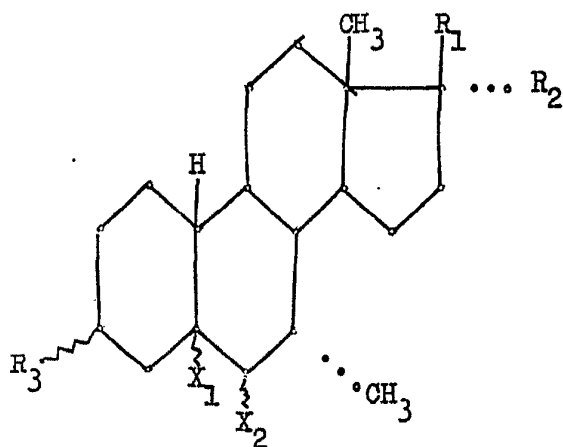
en la que R_1 y R_2 tienen el significado arriba indicado y Bz representa un radical bencilo, con níquel Raney en un disolvente, tal como acetona.

10. Pero también se puede partir de compuestos que bajo las condiciones de reacción de la disociación de agua o bien de ácido en la posición 3 desarrollan un doble enlace partiendo del átomo de carbono en 5, tales como por ejemplo de los compuestos de fórmula
- 15.

346457

-11-

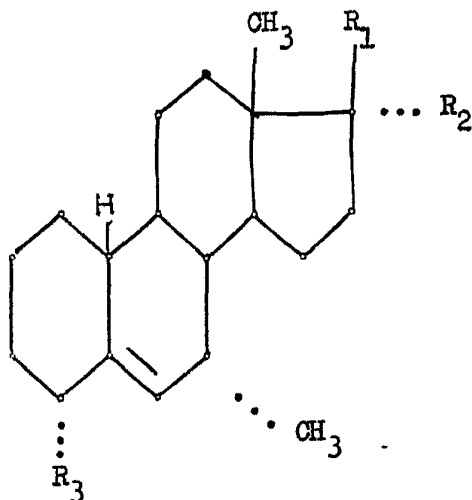
10 DIC. 1959



(VII)

5. en la que R₁ - R₃ tienen el significado arriba indicado y X₁ ó X₂ significan un radical hidroxilo libre esterificado ó hidrógeno, bajo la condición de que como máximo uno de los radicales X₁ y X₂ signifique un radical hidroxilo libre o esterificado. En esta variante se puede trabajar también por etapas, por ejemplo disociando primeramente el radical R₃ y ulteriormente el radical X₁ ó bien X₂.

10. Otro método para la obtención de los $\Delta^{3,5}$ -dienos de la presente invención consiste en disociar en los compuestos de fórmula



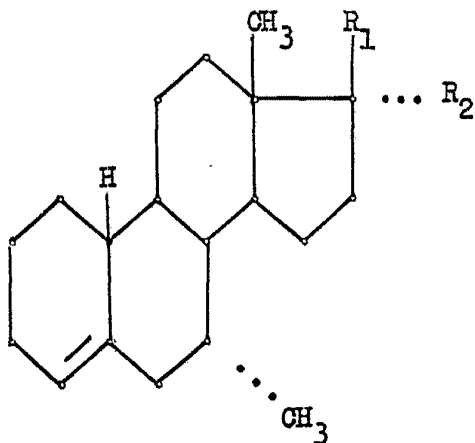
(VIII)



en la que $R_1 - R_3$ tienen el significado arriba indicado, según métodos en sí conocidos, el resto R_3 en forma de agua o bien de ácido. Para ello se puede partir también de los compuestos que bajo las condiciones de reacción dan los productos de partida de arriba de fórmula VIII.

5.

Finalmente se pueden obtener los productos de la fórmula I de arriba de los compuestos de fórmula



IX

10. mediante halogenación, especialmente bromación, según métodos en sí conocidos y deshidrobromación en forma asimismo conocida. La halogenación, por ejemplo bromación, se efectúa convenientemente bajo los efectos de bromo elemental, por ejemplo en un hidrocarburo o en un hidrocarburo clorado, tal como cloruro metilénico, cloroformo o tetrahidrofurano como disolvente, la deshidrobromación se puede realizar con medios alcalinos tales como bases orgánicas terciarias, tales como por ejemplo piridina o colidina
15. o con haluros de litio y carbonato de litio en dime-
- 20.

346457

-13-

10 D



tilformamida.

Los esteroides de partida arriba mencionados de fórmula II-IX son conocidos o se pueden preparar en forma en sí conocida.

5. De los productos del procedimiento son de destacar especialmente el $\Delta^{3,5-7\alpha}$ -metil-17 β -hidroxi-ostradieno y sus ésteres, especialmente sus carboxilatos alifático inferiores, por ejemplo el 17-acetato, y sus éteres, especialmente los arriba mencionados,
10. por ejemplo el éter tetrahidropiránico, el $\Delta^{3,5-7\alpha}$ -metil-17-oxo-ostradieno, el $\Delta^{3,5-7\alpha,17\alpha}$ -dimetil-17 β -hidroxi-ostradieno, y el $\Delta^{3,5-7\alpha}$ -metil-17 α -etinil-17 β -hidroxi-ostradieno y sus ésteres y éteres, por ejemplo los arriba mencionados.
15. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtienen en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción.
20. La presente invención se refiere también a la preparación de los preparados farmacéuticos para aplicación en la medicina humana y veterinaria que contienen los nuevos $\Delta^{3,5-7}$ -metil-ostradienos de fórmula I como sustancia activa. Como excipientes se emplean sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para la administración enteral, por ejemplo oral, parenteral o topical.
25. Para la formación de los mismos entran aquellas sustancias en con-
- 30.

346457

-14-

10 DIC. 1966



- sideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo el agua, la gelatina, la lactosa, la fécula, el estearato de magnesio, el talco, los aceites vegetales, el alcohol bencílico, la goma, los glicoles polialquílicos, la vaselina, la colesiterina y otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo como tabletas, grageas o cápsulas, o en forma líquida o semilíquida como soluciones, suspensiones, emulsiones, ungüentos o cremas. En caso dado estarán estos preparados farmacéuticos esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otros productos 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.

Ejemplo 1 -

- Una mezcla de 9,65 g de Δ^3 -3-hidroxi-7 α -metil-17 α -etnil-17 β -acetoxi-ostreno, 193 cc de ácido acético glacial y 193 cc de agua se agitan durante 30 minutos bajo agitación en corriente de nitrógeno a una temperatura exterior de 100°. Se concentra entonces por evaporación en vacío y se diluye con agua. Después de agitar con cloruro metilénico se la-

346457

-15-

10 DIC.



- va con solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora en vacío. El residuo se filtra en solución toluénica a través de 300 g de óxido de aluminio (actividad II) bajo ulterior lavado con 1,2 litros de tolueno. Mediante cristalización del residuo del filtrado evaporado en vacío en metanol se obtienen 4,63 g de $\Delta^{3,5-7\alpha}$ -metil-17 α -etinil-17 β -acetoxi-ostradieno. Este funde después de volver a disolver y precipitar en metanol a 131-5-133,5 $^{\circ}$. Espectro UV en solución de alcohol fino:
5. $\Sigma_{229 \text{ m } \mu} = 20.000$; $\Sigma_{237 \text{ m } \mu} = 21.400$; $\Sigma_{244 \text{ m } \mu} = 13.500$.
- 10.

Ejemplo 2

- A una mezcla calentada a 100 $^{\circ}$ de 200 cc de ácido acético glacial y 200 cc de agua se agregan 10 g de $\Delta^{4-3\beta,17\beta}$ -diacetoxi-7 α -metil-17 α -etinil-ostreno y se deja agitando durante 15 minutos a 100 $^{\circ}$ en corriente de nitrógeno. Después de enfriar con una mezcla de hielo-metanol se filtra en vacío y se lava con agua. El residuo de la filtración en vacío se disuelve en cloruro metilénico después de lo cual se lava con solución de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora en vacío. Mediante cristalización del residuo en metanol se obtienen 6,53 g del
- 15.
- 20.
25. $\Delta^{3,5-7\alpha}$ -metil-17 α -etinil-17 β -acetoxi-ostradieno descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 3 -

- 10 g de $\Delta^{4-3,17\beta}$ -dihidroxi-7 α -metil-17 α -etinil-ostreno en bruto se mezclan con 200 cc de ácido acético glacial y 200 cc de agua, después de lo
- 30.

346457



-16-

- cual se agita durante 30 a una temperatura del baño de 100° en corriente de nitrógeno. Después de evaporar en vacío y disolver el residuo en cloruro metilénico se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 300 g de óxido de aluminio (actividad II). En las fracciones eluidas con 4 litros de tolueno se encuentra el $\Delta^{3,5-7\alpha}$ -metil-17 α -etinil-17 β -hidroxi-ostradieno. Para cristalizar se disuelve en pentano, se mezcla con 1 cc de agua y se agita bajo enfriamiento. Se obtienen así 6,49 g de cristales incoloros de p.f. 57-68°.
- 5.
- 10.

Ejemplo 4 -

- Una mezcla de 6,9 g de $\Delta^{4-3,17\beta}$ -dihidroxi-7 α ,17 α -dimetil-ostreno en bruto, 140 cc de ácido acético glacial y 140 cc de agua se agitan durante 30 minutos con una temperatura exterior de 100°. Después de evaporar en vacío y disolver el residuo en cloruro metilénico se lava la solución orgánica con solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora en vacío. El producto en bruto se limpia mediante cromatografía en 180 g de óxido de aluminio (actividad II). De las fracciones cristalinas eluidas con tolueno se obtienen disolviendo y precipitando en pentano 4,43 g de $\Delta^{3,5-7\alpha,17\alpha}$ -dimetil-17 β -hidroxi-ostradieno de p.f. 102,5-104°.
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 5 -

- 3,4 g del $\Delta^{3,5-7\alpha,17\alpha}$ -dimetil-17 β -hidroxi-ostradieno obtenido en ejemplo 4 se hierven en una mezcla de 50 cc de piridina y 50 cc de anh-
- 30.

346457 10 DIC 1968



-17-

- drido acético durante 4 horas en corriente de nitrógeno bajo reflujo. Después se evapora en vacío, el residuo se disuelve en xileno y nuevamente se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 110 g de óxido de aluminio (actividad II). Se reúnen las fracciones eluidas con éter de petróleo y mezcla de éter de petróleo tolueno (4:1), que en cromatograma de capa delgada sobre gel de sílice demuestran ser unitarias. Se obtienen 3,67 g de $\Delta^{3,5}-7\alpha,17\alpha$ -dimetil-17 β -acetoxi- $\Delta^{3,5}$ -ostradieno en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 6

- A 15 g de hidruro de litio-triterc.butoxi-aluminio y 150 cc de tetrahidrofurano se agregan agitando y enfriando con hielo 12,5 g de 7α -metil-19-nortessosterona enjuagando ulteriormente con 30 cc de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente se mezcla enfriando con hielo con 150 cc de solución saturada de tartrato sódico-potásico y después con 6 cc de ácido acético glacial. Seguidamente se extrae con cloruro metilénico, se lava con agua, se seca y se evapora en vacío. El $\Delta^4-3,17\beta$ -dihidroxi- 7α -metil-ostreno en bruto obtenido se agita durante media hora en una mezcla de 260 cc de ácido acético y 260 cc de agua a una temperatura del baño de 100°. Después se evapora en vacío, se mezcla con 400 cc de solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con cloruro metilénico. El residuo de las soluciones orgánicas lavadas con agua, secadas y evaporadas en vacío

346457

10 DIC. 1960



-18-

- se cromatografían en 375 g de óxido de aluminio (actividad II). De las fracciones eluidas con mezcla de éter de petróleo-tolueno (1:1) y con tolueno se obtienen por cristalización en pentano 8,64 g de $\Delta^{3,5-7\alpha}$ -metil- 17β -hidroxi-ostradieno que, después de volver a disolver y precipitar, funde a 98-100°.

Ejemplo 7 -

- Una mezcla de 300 mg de $\Delta^{3,5-7\alpha}$ -metil- 17β -hidroxi-ostradieno, 5 cc de piridina y 5 cc de anhídrido acético se deja reposar durante 19 horas a temperatura ambiente. Después de evaporar a 30° en vacío se mezcla con agua y se extrae con cloruro metilénico. El residuo de las soluciones orgánicas lavadas con bicarbonato sódico y agua, secadas y evaporadas en vacío se filtra en solución toluénica a través de 3 g de óxido de aluminio lavando ulteriormente con 250 cc de tolueno. Después de evaporar el filtrado en vacío se obtienen por cristalización del residuo en metanol 200 mg de $\Delta^{3,5-7\alpha}$ -metil- 17β -acetoxi-ostradieno que, después de volver a disolver y precipitar, funde a 85-87°.

Ejemplo 8 -

- A una solución de 3,63 g de $\Delta^{3,5-7\alpha}$ -metil- 17β -hidroxi- $\Delta^{3,5}$ -ostradieno en 4,9 cc de benceno y 2,18 cc de dihidropirano se vierte una solución al 0,1% de ácido p-toluenosulfónico en benceno. Después de agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente se diluye con cloruro metilénico y se lava con solución diluída de bicarbonato sódico y agua, se seca y

346457

-19-

10



5. se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 180 g de florisil empleando fracciones de cada vez 300 cc de tolueno. Las fracciones 2-6 se reúnen y se secan a 40° en alto vacío. Se obtienen así 4,1 g de $\Delta^{3,5}$ -7 α -metil-17 β -tetrahidropropaniloxi-
ostradieno en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 9 -

10. Una solución de 1,28 g de $\Delta^{3,5}$ -7 α -metil-17 β -hidroxi-ostradieno en 39 cc de acetona se mezcla agitando y enfriando con una mezcla de hielo-metanol gota a gota con 1,6 cc de solución 8N de óxido de cromo (VI) en ácido sulfúrico diluido. 10 minutos más tarde se vacía sobre agua y se extrae con éter. Las soluciones etéreas se lavan con solución diluida de bicarbonato sódico y agua, se seca y bajo adición de cloruro metilénico se evapora en vacío. El residuo se filtra en solución toluénica a través de 12 g de óxido de aluminio (actividad II lavando ulteriormente con 200 cc de tolueno.
- 15.

20. Después de evaporar el filtrado en vacío se disuelve y precipita varias veces en pentano. El $\Delta^{3,5}$ -7 α -metil-17-oxo-ostradieno así obtenido funde a 148-152°.

25. Mediante reacción con bromuro de magnesio metílico se obtiene de éste el $\Delta^{3,5}$ -7 α -17 α -dimetil-17 β hidroxio-ostradieno descrito en el ejemplo 4. Si el $\Delta^{3,5}$ -7 α -metil-17-oxo-ostradieno se reacciona con acetiluro potásico y acetileno en amoniaco líquido se obtiene $\Delta^{3,5}$ -7 α -metil-17 α -etinil-17 β -hidroxio-ostradieno descrito en el ejemplo 3.
- 30.

346457

10

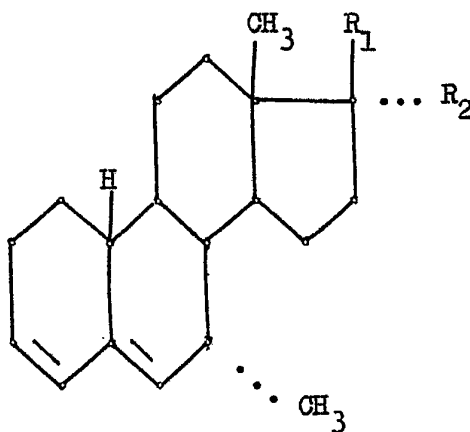


-20-

N O T A

- 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 nº 15712/66 de 28 de octubre de 1.966 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 $\Delta^{3,5-7\alpha}$ -METIL-OSTRADIENOS"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª - Procedimiento para la obtención de $\Delta^{3,5-7\alpha}$ -metil-ostradienos, de fórmula



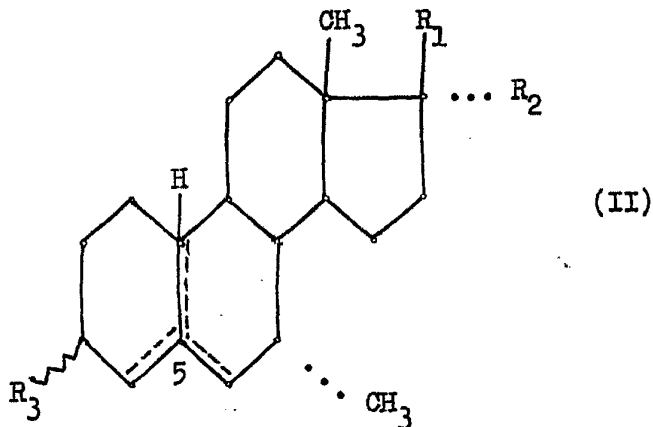
(I)

346457

-21-

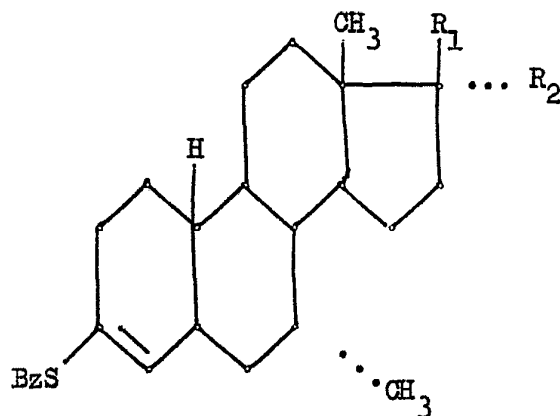


5. en la que R_1 significa un radical hidroxilo libre, esterificado o eterado y R_2 un átomo de hidrógeno o un resto hidrocarburo saturado o insaturado, sin sustituir o halogenado, alifático inferior, y R_1 y R_2 representan juntos un radical oxo, caracterizado porque, a, en los compuestos de fórmula I, en la que R_1 junto con R_2 representa un radical oxo libre o protegido, un radical oxo protegido se libera y/o un radical oxo se reduce a un radical hidroxilo, en caso dado bajo introducción simultánea en la posición 17 de un hidrocarburo saturado o sin saturar, sin sustituir o halogenado, alifático inferior, y, si se desea, un radical hidroxilo se esterifica o eterifica, o en los compuestos de fórmula I, en la que R_1 representa un radical hidroxilo libre o esterificado o eterado, según métodos en sí conocidos, se libera un radical hidroxilo esterificado o eterado y/o si se desea, un radical hidroxilo libre se esterifica o eterifica o se oxida al radical oxo, ó b, en los compuestos de fórmula
- 10.
- 15.
- 20.



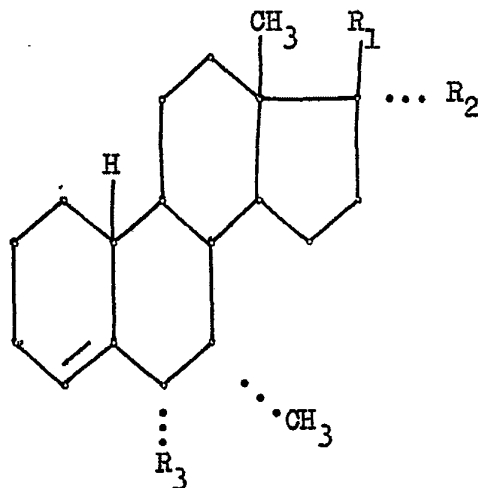


5. en la que R_1 y R_2 tienen el significado indicado más arriba para la fórmula I R_3 significa un radical hidroxilo libre o esterificado, y que muestran un doble enlace partiendo del átomo de carbono en 5, el resto R_3 se disocia en forma de agua o bien de ácido, ó c, los compuestos de fórmula



VI

10. en la que R_1 y R_2 tienen el significado indicado más arriba para la fórmula I y Bz representa un radical bencilo, se tratan con níquel Raney, ó de, en los compuestos de fórmula



VIII

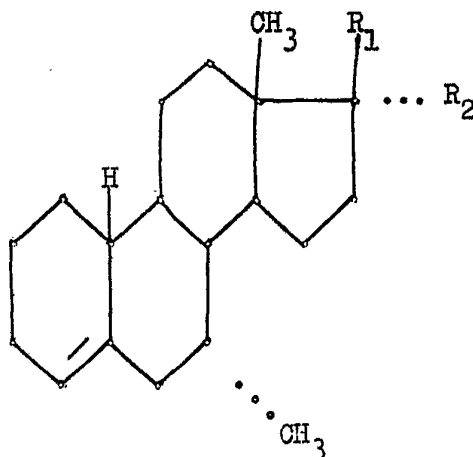
346457



-23-

10

en la que $R_1 - R_3$ tienen el significado indicado más arriba para la fórmula II, el resto R_3 se disocia en forma de agua o bién de ácido, ó e, los compuestos de fórmula



IX

5. en la que R_1 y R_2 tienen el significado indicado más arriba para la fórmula I, se broman en forma en sí conocida y los compuestos dibromicos obtenidos se deshidrobroman en forma en sí conocida.
10. 2ª - Procedimiento, según la reivindicación 1a, caracterizado porque la reducción del radical 17-oxo a un radical 17 β -hidroxi se efectúa con complejos hidruros de metal ligero.
15. 3ª - Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque la reducción del radical 17-oxo al radical 17 β -hidroxi se efectúa bajo introducción simultánea en la posición 17 α de un resto hidrocarburo saturado, insustituído o halogenado, alifático inferior, con un compuesto de Grignard correspondiente.
20. 4ª - Procedimiento según la reivindicación 1a caracterizado porque la reducción del ra-

346457



10 DIC. 1968

-24-

- dical 17-oxo al radical 17 β -hidroxi se efectúa bajo introducción simultánea en la posición 17 α de un resto hidrocarburo insaturado, insustituído o halogenado, alifático inferior, con un compuesto de metal alcalino del hidrocarburo correspondiente.
5. 5^a - Procedimiento según la reivindicación 3^a, caracterizado porque como compuestos de Grignard se emplea bromuro de metilmagnesio.
10. 6^a - Procedimiento según la reivindicación 4^a, caracterizado porque como compuestos de metal alcalino se emplea sodio acetilénico.
- 7^a - Procedimiento según la reivindicación la caracterizado porque un radical hidroxi esterificado se libera mediante saponificación alcalina.
15. 8^a - Procedimiento según la reivindicación la caracterizado porque un radical 17 β -hidroxi se oxida según Oppenauer o mediante un compuesto del cromo hexavalente al radical oxo.
20. 9^a - Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque un radical oxo detallizado en la posición 17 se transforma en forma en sí conocida mediante reacción con agentes ácidos en un radical oxo libre.
25. 10^a - Procedimiento según las reivindicaciones 1^a, 3^a y 4^a, caracterizado porque para la introducción de un resto hidrocarburo alifático inferior en la posición 17 α se emplean derivados organometálicos de un hidrocarburo alifático inferior con 1-4 átomos de carbono.
30. 11^a - Procedimiento según la reivindicación

346457

-25-



10, caracterizado porque como compuestos organometálicos se emplea un haluro de metil, etil o propil-magnesio.

5. 12ª - Procedimiento según las reivindicaciones 1a, 4ª y 10ª, caracterizado porque como compuestos organometálicos se emplea un compuesto metal etinil, propinil, trifluorpropinil o tricloropropinil metálico o un compuesto cloroetinilmetálico.

10. 13ª - Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque los compuestos de la fórmula indicada con un radical 17⁽³⁾-hidroxilo libre se esterifica con ácidos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos que muestran 1-15 átomos de carbono.

15. 14ª - Procedimiento según la reivindicación 1b caracterizado porque se emplean compuestos de la fórmula indicada en la que R₃ significa un radical hidroxil libre y la disociación de agua se efectúa con un agente ácido o alcalino.

20. 15ª - Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque como agentes ácidos se emplean ácidos carboxílicos alifático inferiores.

16ª - Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque se emplea ácido acético glacial en presencia de agua.

25. 17ª - Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque como agentes ácidos se emplean anhídridos de ácido o haluros de ácido.

30. 18ª - Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque como agentes ácidos se emplean ácidos sulfónicos.

346457, 10 Dic 1954



-26-

19^a - Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque como medios ácidos se emplean ácidos Lewis.

5. 20^a - Procedimiento según la reivindicación 1b caracterizado porque se emplean compuestos de la fórmula indicada en la que R_3 significa un radical hidroxilo esterificado y la disociación de ácido se efectúa con un agente ácido.

10. 21^a - Procedimiento según la reivindicación 1b caracterizado porque los ésteres alifáticos inferior de los compuestos 3-hidroxi se calientan con ácido p-toluenosulfónico.

15. 22^a - Procedimiento según la reivindicación 1b caracterizado porque los ésteres de ácido sulfónico de los compuestos 3-hidroxi se calientan en dimetilsulfóxido a temperatura más elevada.

20. 23^a - Procedimiento según la reivindicación 1b, caracterizado porque los ésteres de ácido sulfónico de los compuestos 3-hidroxi se calientan con una sal alcalina de un ácido alifático inferior en un disolvente.

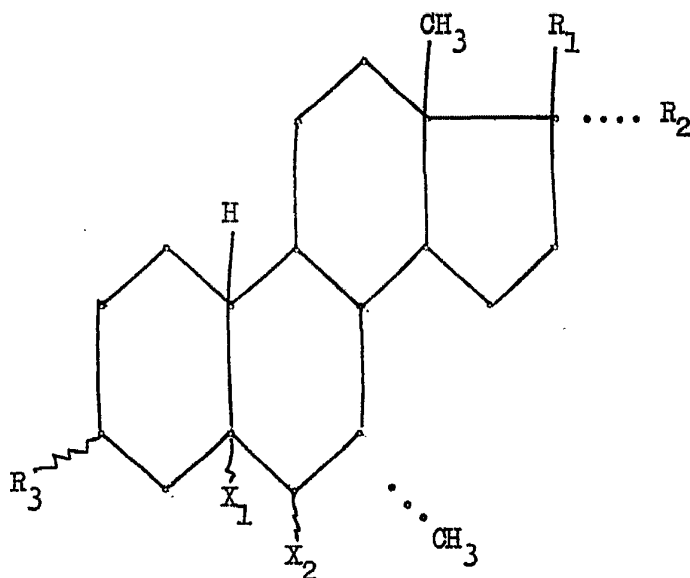
25. 24^a - Procedimiento según la reivindicación 1b, caracterizado porque los carbonatos de alquilo o los xantogenatos de alquilo de los compuestos 3-hidroxi se calientan en vacío a temperatura más elevada.

25^a - Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en lugar de los compuestos de la fórmula indicada se emplean compuestos de fórmula

346457

10 DIO

-27-



- como esteroides de partida, en la que $R_1 - R_3$ tienen el significado indicado para la fórmula II y X_1 y X_2 significan cada vez un átomo de hidrógeno o un radical hidroxil libre o esterificado, bajo la condición de que como máximo uno de los sustituyentes X_1 y X_2 significa un radical hidroxil libre o esterificado.
- 5.
- 26^a - Procedimiento según las reivindicaciones 1b, 1c, 1d, 1e y 14 - 25, caracterizado porque se emplean compuestos de la fórmula indicada como esteroides de partida en la que R_1 significa un radical hidroxil junto con un resto hidrocarburo alifático inferior, sin sustituir o halogenado, con 1-4 átomos de carbono.
- 10.
- 27^a - Procedimiento según la reivindicación 26, en la que el resto hidrocarburo es metilo, etilo o propilo.
- 15.



28ª - Procedimiento según la reivindicación 26, en la que el resto hidrocarburo es vinilo, alilo o metililo.

5. 29ª - Procedimiento según la reivindicación 26, en la que el resto hidrocarburo es etinilo, propinilo, trifluorpropinilo o tricloropropinilo o cloroetinilo.

10. 30ª - Procedimiento según las reivindicaciones 1b, 1c, 1d, 1e y 14-25, caracterizado porque se emplean compuestos de las fórmulas indicadas en las que R_1 es un radical hidroxil esterificado con ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos con 1-15 átomos de carbono.

15. 31ª - Procedimiento según las reivindicaciones 1b, 1c, 1d, 1e y 14-25, caracterizado porque se emplean compuestos de las fórmulas indicadas en las que R_1 y R_2 juntos representan un radical oxo libre o protegido.

20. 32ª - Procedimiento para la obtención de $\Delta^{3,5-7\alpha}$ -metil-ostradienos, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 10 DIC. 1968

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME,

J. GOMEZ ACEDO Y MODEI

D. P. Firmador: F. Hernández Ruiz