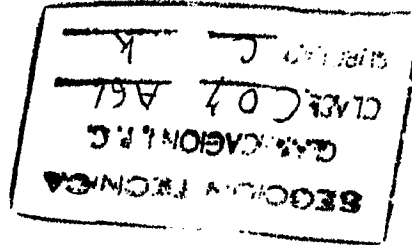


182.281  
367.281



RAN 4104/72



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

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

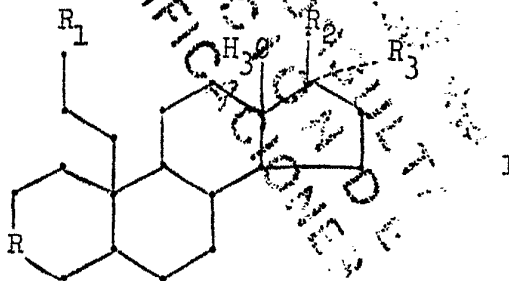
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Y PROHIBIDA LA COPIA  
Y LA REPRODUCCION  
DE ESTE DOCUMENTO  
SIN LA AUTORIZACION  
DE LA COMISION  
NACIONAL DE PATENTES  
Y MARCAS

Este invento se refiere a 19-alkil-esteroides de  
la fórmula

5.



POOR  
QUALITY



- en la que  $R_1$  es hidrógeno o alquilo inferior;  
 $R_2$  es hidroxilo, hidroxilo esterificado o hidroxilo esterificado;  $R_3$  es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior; y R, cuando
5.  $R_1$  es alquilo inferior ty  $R_3$  es hidrógeno o alquilo inferior, es un sistema 3-ceto-delta<sup>4,6</sup>, un sistema 3-ceto-delta<sup>1,4,6</sup>, un sistema 3-aciloxi-delta<sup>3,5</sup>, un sistema 3-alcoxi-delta<sup>3,5</sup>, un sistema 3-aciloxi-delta<sup>2,4,6</sup>, un sistema 3-alcoxi-delta<sup>3,5,7</sup>,
10. un sistema 3-hidroxi-delta<sup>4</sup>, un sistema 3-hidroxi-delta<sup>4,6</sup>, un sistema 3-alcoxi-delta<sup>4</sup>, un sistema 3-alcoxi-delta<sup>4,6</sup>, un sistema 3-aciloxi-delta<sup>4</sup> o un sistema 3-aciloxi-delta<sup>4,6</sup>, o, cuando  $R_1$  es hidrógeno o  $R_3$  es alquenilo inferior
15. o alquinilo inferior, R es un sistema 3-ceto-delta<sup>4</sup>, un sistema 3-ceto-delta<sup>1,4</sup>, un sistema 3-ceto-delta<sup>4,6</sup>, un sistema 3-ceto-delta<sup>1,4,6</sup>, un sistema 3-aciloxi-delta<sup>3,5</sup>, un sistema 3-alcoxi-delta<sup>3,5</sup>, un sistema 3-aciloxi-
20. -delta<sup>2,4,6</sup>, un sistema 3-alcoxi-delta<sup>3,5,7</sup>, un sistema 3-hidroxi-delta<sup>4</sup>, un sistema 3-hidroxi-delta<sup>4,6</sup>, un sistema 3-alcoxi-delta<sup>4</sup>, un sistema 3-alcoxi-delta<sup>4,6</sup>, un sistema 3-aciloxi-delta<sup>4</sup> o un sistema 3-aciloxi-delta<sup>4,6</sup>,
25. y a un procedimiento para su preparación.

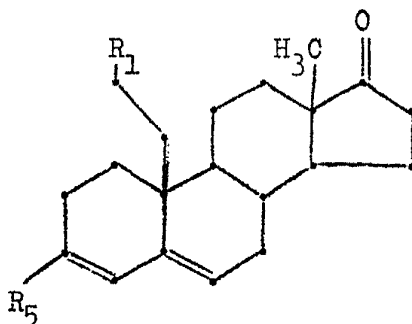


En una modalidad preferida de este invento, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, mientras que R<sub>3</sub> es alqueniilo inferior o alquinilo inferior. En otra modalidad preferida, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el mismo significado que antes, mientras que R es un sistema 3-hidroxi(o alcoxi o aciloxi)-delta<sup>4</sup> o un sistema 3-hidroxi(o alcoxi o aciloxi)-delta<sup>4,6</sup>.

Según este invento, los 19-alquil-esteroides de la fórmula I pueden prepararse por:

10. a) conversión del grupo 17-oxo de un compuesto de la fórmula

15.



II

20.

en la que R<sub>1</sub> tiene el mismo significado que antes, y R<sub>5</sub> es un grupo 3-alcoxílico, en un alcohol terciario, por reacción con un compuesto de Grignard alquénílico o alquínílico o un compuesto alcalino-metálico de alqueniolo o alquinilo y, si se desea, hidrolí-



zación del grupo de éter endólico;

o bien

5. b) conversión del grupo 17-oxo de un compuesto de la fórmula II en un alcohol terciario por reacción con un compuesto de Grignard alquílico o un compuesto alcalino-metálico de alquilo;

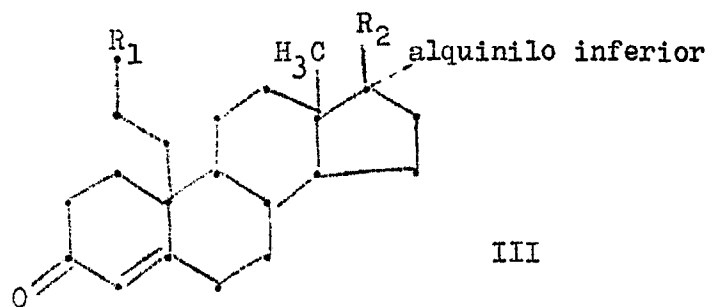
o bien

- c) reducción del grupo 17-oxo de un compuesto de la fórmula II o un alcohol secundario;

10. o bien

- d) hidrogenación parcial del grupo 17-alquínico de un compuesto de la fórmula

15.



20.

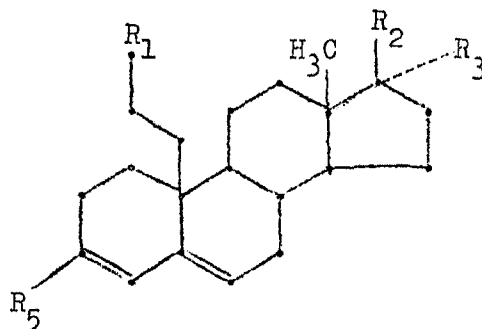
en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado que antes;

o bien

- e) deshidrogenación de un compuesto de la fórmula



5.



IV

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  tienen el mismo significado que antes,

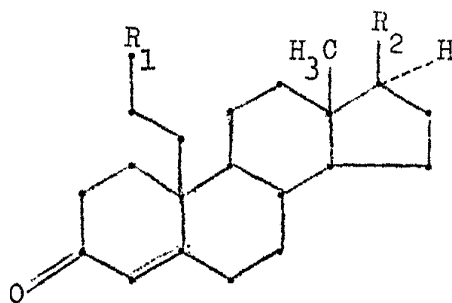
para obtener un compuesto 3-ceto-delta<sup>4,6</sup> respectivo;

10.

o bien

f) deshidrogenación en la posición 6(7) o 1(2), 6(7) de un compuesto de la fórmula

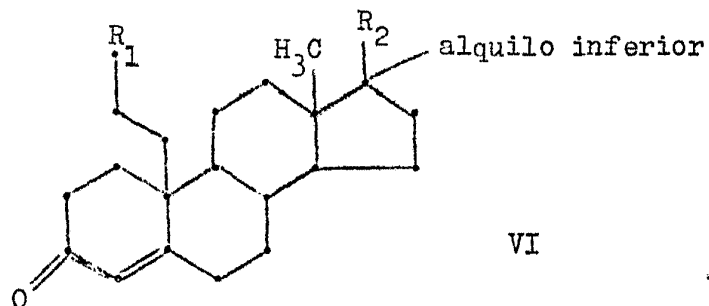
15.



V



5.



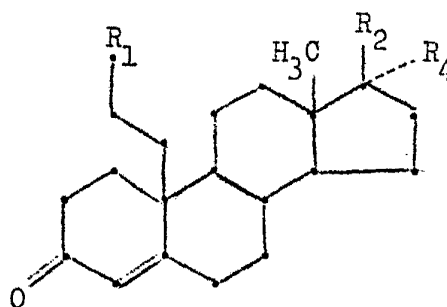
10.

donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado  
que antes;

o bien

g) deshidrogenación en la posición 1(2) y/o 6(7) de un  
compuesto de la fórmula

15.



20.



donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado que antes, mientras que  $R_4$  es alquénilo inferior o alquinilo inferior;

o bien

5. h) esterificación enólica o eterificación enólica de un compuesto de la fórmula III, V o VI o un derivado 6(7)-dehidro respectivo;
- o bien
10. i) acilación o alquilación de un grupo hidroxílico libre en la posición 3 o 17 de un compuesto de la fórmula I;
- o bien
- k) reducción del grupo 3-ceto de un compuesto de la fórmula I en el que R es un sistema 3-ceto-delta<sup>4</sup> o un sistema 3-ceto-delta<sup>4,6</sup> a grupo hidroxílico.
15. En la forma como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" comprende los grupos hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquílicos inferiores útiles en este invento son los grupos de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, nutilo terciario, pentilo y
20. hexilo. Los grupos alquénílicos inferiores incluyen los grupos de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y contienen a lo menos un enlace doble de carbono a carbono. Los ejemplos de
25. grupos alquénílicos inferiores incluyen vinilo, alilo y



metalilo. La expresión "alquinilo inferior" incluye los hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y contienen a lo menos un enlace triple de carbono a carbono. Los ejemplos de grupos

5. alquenílicos inferiores apropiados incluyen los grupos de etinilo, propinilo y propargilo.

Los grupos de éster utilizados para esterificar los grupos hidroxílicos contienen aquí preferentemente el radical de un ácido carboxílico alifático o aromático,

10. saturado o insaturado, con 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de ácidos aptos para formar grupos de éster son bien conocidos en el ramo de los esteroides e incluyen, por ejemplo, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido caproico, el ácido pivalico, el ácido butírico, el
15. ácido isobutírico y el ácido benzoico. Un grupo hidroxílico esterificado comprenderá, por ejemplo, un grupo alcoxílico de 1 a 6 átomos de carbono, en especial metoxilo, etoxilo y butoxilo terciario.

- La reacción de un 17-oxo-19-alquil-esteroide de
20. la fórmula II con un compuesto organo-alcalinometálico o un compuesto de Grignard (modalidades a y b) puede efectuarse de manera ya conocida. Los compuestos de Grignard apropiados incluyen, por ejemplo, los haluros de alquil-, alquenil-, o alquinil-magnesio, como el yoduro (o cloruro
25. o bromuro) de metil-, etil-, propil-, isopropil-, vinil-



- o etinil-magnesio. Los compuestos organoalcalinometálicos apropiados incluyen, por ejemplo, los alquilos de litio, como metil-, etil- y butil-litio; o los acetiluros de metal alcalino, como el acetiluro sódico, potásico o lítico. La
5. reacción de Grignard o la reacción con el alquilo de litio puede efectuarse en disolventes etéreos (como éter dietílico, dioxano o tetrahidrofurano), a la temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada. La reacción de un esteroide de la fórmula II con un acetiluro de metal alcalino
10. se realiza convenientemente en amoníaco líquido.

- Los éteres 3-enólicos que se obtienen inicialmente en las reacciones que se han descrito antes pueden ser convertidos en los correspondientes esteroides 3-ceto-
15. -delta<sup>4</sup>-19-alquílicos por escisión de la agrupación de éter 3-enólico utilizando ya sea hidrólisis ácida, con un ácido inorgánico (por ejemplo, el ácido acético) o un ácido inorgánico (por ejemplo, un ácido mineral como el ácido clorhídrico), ya sea hidrólisis básica, con una base tal como un hidróxido alcalino.

20. La reducción del grupo 17-oxo de un compuesto de la fórmula II (modalidad c) puede llevarse a cabo convenientemente utilizando un hidruro metálico complejo (como el hidruro de litio-aluminio).

25. La hidrogenación parcial de un grupo 17-alquínico de un compuesto de la fórmula III (modalidad d) puede



efectuarse utilizando un catalizador de metal noble (por ejemplo, un catalizador de paladio), en el que el metal puede estar depositado sobre soportes conocidos en la especialidad, como, por ejemplo, carbón o carbonato cálcico.

5. La hidrogenación excesiva puede evitarse interrumpiendo la operación cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno.

La deshidrogenación de los compuestos de la fórmula IV (modalidad e) puede llevarse a cabo utilizando

10. agentes de deshidrohalogenación, como las benzoquinonas (por ejemplo, la diclorodicianobenzoquinona), en un disolvente (como acetona o dioxano), si se quiere en presencia de un poco de agua.

La deshidrogenación de un compuesto de las fórmulas V, VI o VII en la posición 1(2) o 6(7) (modalidad f y g) puede realizarse de manera ya conocida. Agentes apropiados para esta deshidrogenación son, por ejemplo, los derivados de benzoquinona (como la diclorodicianobenzoquinona o el cloranilo). Los disolventes aptos para estas reacciones

20. incluyen, por ejemplo, el benceno, el dioxano o el alcohol amílico.

Cuando debe introducirse un enlace doble en la posición 1(2), se prefiere que el 19-alkil-esteroide utilizado se haga reaccionar con el derivado de benzoquinona

25. en presencia de pequeñas cantidades de ácido mineral (por



ejemplo, en cantidades de menos de 1% del disolvente utilizado, de preferencia 0,1 a 1%).

5. Cuando debe introducirse el enlace doble 6(7), el 19-alquil-esteroide en cuestión puede hacerse reaccionar con el derivado de benzoquinona en presencia de más de 1% (en especial, 1 a 10%) de ácidos minerales. El ácido clorhídrico es el ácido mineral de preferencia.

10. Complementariamente puede insertarse también un enlace doble 1(2) por métodos ya conocidos en la especialidad, valiéndose de dióxido de selenio en butanol terciario o alcohol amílico, o por conversión en un derivado 2-oxalílico mediante reacción con un éster dialquílico de ácido oxálico en presencia de una base, tratamiento del derivado 2-oxalílico con bromo y deshidrobromación consecutiva por medio de cloruro de litio o carbonato de litio en dimetilformamida.

20. Los compuestos de la fórmula I en los que R es un sistema 3-ceto-delta<sup>1,4,6</sup> se obtienen por deshidrogenación sucesiva en las posiciones 1(2) y 6(7), deshidrogenaciones que pueden efectuarse por cualquier orden que se desee. Sin embargo, cabe señalar que en la deshidrogenación utilizando un derivado de benzoquinona tal como se ha descrito antes, se obtienen como productos secundarios compuestos que presentan dicho sistema triénico, además de
25. los derivados 3-ceto-delta<sup>4,6</sup> o 3-ceto-delta<sup>1,4</sup> que son los



productos principales.

La esterificación enólica de un compuesto de las fórmulas III, V o VI o de un derivado 6(7)-dehidro respectivo (modalidad h) puede realizarse de manera ya conocida;

5. por ejemplo, utilizando un agente acilante como el acetato de isopropenilo, en presencia de un catalizador (como el ácido p-toluensulfónico), para obtener esteroides 3-aciloxi-delta<sup>3,5</sup> y 3-aciloxi-delta<sup>2,4,6</sup> de la fórmula I.

10. Para la esterificación de un grupo 3- o 17-hidroxiílico (modalidad i) pueden emplearse también métodos convencionales, como por ejemplo el tratamiento con un derivado de ácido reactivo (como un haluro o anhídrido de ácido) en presencia de una base (como la piridina).

15. La alquilación de un grupo 3-hidroxiílico (modalidad i) y la esterificación enólica de un esteroide 3-ceto-delta<sup>4</sup> o 3-ceto-delta<sup>4,6</sup> de la fórmula I/(modalidad h) puede realizarse, por ejemplo, mediante reacción con un alcohol (como el etanol, el metanol, el alcohol bencílico, etc.) en presencia de un catalizador (como el ácido p-toluensulfónico) o con un éster de ácido ortofórmico en presencia de un catalizador (como por ejemplo con éster etílico de ácido ortofórmico y ácido clorhídrico) o con un dialcoxipropano (por ejemplo, 2,2-dimetoxipropano) en metanol-dimetilformamida y en presencia de un catalizador (como el ácido p-toluensulfónico).
- 20.
- 25.



- La alquilación de un grupo 17-hidroxiílico puede efectuarse convirtiendo el grupo hidroxiílico en una sal metálica (por ejemplo, mediante amida sódica o lítica) y tratando a continuación un yoduro de alquilo. De conveniencia, antes del proceso de alquilación se protege un grupo
5. 3-ceto presente en el esteroide 17-hidroxiílico, por ejemplo en forma de un cetal o de un éter enólico. Puede obtenerse un éter tetrahidroporanílico por tratamiento del esteroide hidroxiílico con dihidropirano en presencia de ácido p-toluen-sulfónico.
- 10.

- La reducción de un grupo 3-ceto según la modalidad k) puede realizarse utilizando agentes reductores tales como los hidruros metálicos complejos (por ejemplo, hidruro de litio-aluminio o borohidruro sódico).
15. Los compuestos de partida de la fórmula II pueden prepararse a partir de las respectivas 19-alquilandrost-4-em-3,17-dionas por eterificación enólica de la manera que se ha descrito antes para la modalidad h).

- Los 19-alquil-esteroides de la fórmula I manifiestan actividad hormonal. Influyen en el metabolismo gonadotrópico del cuerpo e inhiben la acción de la progesterona. Pueden usarse como agentes para la regulación de la fertilidad; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos (unidad de dosificación, 50 mcg ya 10 mg) que los contengan
20. en mezcla con un vehículo farmacéutico inerte, orgánico
- 25.



- o inorgánico, apto para aplicación entérica o paréntérica, como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Pueden estar esterilizados y/o contener aditivos tales como agentes de preservación, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener otras sustancias de utilidad terapéutica.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 1

- Se añadió en trozos pequeños un total de 12 g de potasio a 1 litro de amoníaco líquido. Se agitó la mezcla por 30 minutos y luego se hizo burbujear en ella acetileno. Al cabo de 10 minutos el color viró al gris. Después de 20 minutos más, se añadió a gotas rápidamente y con introducción constante de acetileno una solución de 11 g de 19-etil-3-metoxiandrosta-3,5-dien-17-ona en 300 cc de tetrahidrofurano. Al cabo de 30 minutos se interrumpió la corriente de acetileno y se evaporó el amoniacó. Mientras se mantenía la temperatura fría, se añadieron a gotas
- 15.
- 20.



- con precaución 300 cc de solución saturada de cloruro amónico. Se extrajo la mezcla con éter, se lavaron los extractos con solución saturada de cloruro amónico y se secaron sobre sulfato sódico/carbonato potásico. Después de eliminar el disolvente, se obtuvieron 10,4 g de 19-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-3-metoxiandrosta-3,5-dieno cristalino, fundente a 154-158°C (en etanol); UV:  $\epsilon_{241} = 17,900$ .
- 5.
- Se disolvió en 400 cc de metanol un total de
10. 7 g de 19-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-3-metoxiandrosta-3,5-dieno y, después de la adición de 12 cc de ácido clorhídrico concentrado y 12 cc de agua, se agitó a la temperatura ambiente por 2 horas, bajo argón. Se añadió bicarbonato sódico sólido hasta punto neutro, se evaporó
15. el metanol en un evaporador giratorio, se vertió el residuo en agua y se extrajo con éter. Los extractos se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y luego se secaron sobre sulfato sódico. Después de evaporar el éter, se cromatógrafió el producto bruto en una cantidad 50 veces
20. mayor de gel de sílice, con hexano/éter 1:1, para obtener 5,8 g de 19-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxiandrost-4-en-3-ona pura, que, después de recristalización en cloruro de metileno/éter, fundió a 150-152°C; UV:  $\epsilon_{243} = 16,600$ ;  $[\alpha]_{589} = 15^\circ$  (c = 0,1 en metanol).
25. La 19-etil-3-metoxiandrosta-3,5-dien-17-ona



puede prepararse así:

- Se disuelve en 50 cc de dimetilformamida un total de 10 g de 19-etilandrosta-4-en-3,17-diona y, después de añadir 50 cc de 2,2-dimetoxipropano, 2 cc de metanol absoluto y 260 mg de ácido p-toluensulfónico, se hierve la mezcla en reflujo y bajo argón por 2 horas. La mezcla enfriada se trata con 2 g de bicarbonato sódico, se vierte en una gran cantidad de agua y se extrae con éter que contiene un poco de piridina. Se lava el extracto dos veces con agua, se seca sobre potasa y se evapora. La 19-etil-3-metoxiandrosta-3,5-dien-17-ona, parcialmente cristalina, se utilizó para reacciones adicionales sin más purificación. La recristalización en etanol absoluto dio un producto fundente a 115-117°C.

15. EJEMPLO 2

- A una solución de 2,48 g de 19-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-3-metoxiandrosta-3,5-diona en 210 cc de acetona al 95% se añade a gotas, a la temperatura ambiente y bajo argón, una solución de 1,92 g de diclorodicianobenzoquinona en 42 cc de acetona al 95%. Se agita por 2 minutos todavía, se vierte la mezcla en 1 litro aproximadamente de agua y se extrae con éter/cloruro de metileno. Los extractos se lavan con lejía 2-n de sosa cáustica.



ca y solución saturada de sal común, se secan sobre sódico y se concentran. El residuo se filtra sobre óxido de aluminio II y luego se cromatografía en una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice, con hexano/éter 1:1. Después de

5. recristalizar el producti en cloruro de metileno/éter, se obtienen 1,75 g de 19-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxiandrosta-4,6-dien-3-ona. Punto de fusión, 164-165°; espectro ultravioleta:  $\epsilon_{285} = 26,000$ ;  $[\alpha]_{589} = -42^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).

10. EJEMPLO 3

En 40 cc de una solución etérea 1,2-n de metil-

15. -litio se instila, agitando, una solución de 3 g de 19-etil-3-metoxi-androsta-3,5-dien-17-ona en 100 cc de tetrahidrofurano, lo que hace que la temperatura suba ligeramente. Se agita durante 3 horas a la temperatura del ambiente, se enfría hasta 0° y se añaden con cautela 50 cc de solución saturada de cloruro amónico. Luego se diluye con agua, se extrae la emulsión con éter y se lavan los extractos etéreos con agua. Después de secar sobre sulfato
20. sódico y de evaporar el disolvente, se obtienen 3,2 g de un aceite viscoso, constituido principalmente por 19-etil-17beta-hidroxi-3-metoxi-17alfa-metilandrosta-3,5-dieno.



EJEMPLO 4

- Se disuelven en 250 cc de dioxano al 95% 2,4 g de 19-etil-17beta-hidroxi-3-metoxi-17alfa-metil-androsta-3,5-dieno y, a la temperatura ambiente y bajo argon, se
5. trata la solución a gotas con una solución de 2,16 g de diclorodicianobenzoquinona en 70 cc de dioxano al 95%. Se agita por 2 horas todavía y luego se añaden 300 cc de benceno, se filtra sobre una cantidad 30 veces mayor de óxido de aluminio y se lava con acetato de etilo. La cromatografía en una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice, con hexano/acetona 5:1, da 1,6 g de 19-etil-17beta-hidroxi-17alfa-metilandrosta-4,6-dien-3-ona pura, que después de recristalización en acetona/hexano funde a 110-112°. Espectro ultravioleta:  $\epsilon_{286} = 25,000$ ;  $[\alpha]_{589} = 68^{\circ}$
10. (c = 0,1 en dioxano).
- 15.

EJEMPLO 5

- Se disuelven en 70 cc de dioxano que contienen 0,16% de cloruro de hidrógeno 1,6 g de 19-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxiandrosta-4,6-dien-3-ona y, después
20. de añadir 1,4 g de diclorodicianobenzoquinona, se agita a la temperatura ambiente bajo argon. Al cabo de 2 horas se añaden 8 g de sosa anhidra, se hierve una hora en reflujo,



se diluye con 50 cc de benceno la solución enfriada y se la filtra. El filtrado se filtra sobre una cantidad 30 veces mayor de óxido de aluminio II y se lava la columna con acetato de etilo. Después de la evaporación del disolvente,

5. se obtienen 1,53 g de 19-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxiandrosta-1,4,6-trien-3-ona, que después de recristalización en acetona/hexano funde a 203-204°. Espectro ultravioleta:  $\epsilon_{223} = 11,500$ ,  $\epsilon_{260} = 10,000$ ,  $\epsilon_{302} = 12,200$ ;  $[\alpha]_{589} = 188^\circ$  (c = 0,1 en dioxano).

10. EJEMPLO 6

De manera análoga a la del Ejemplo 5, a partir de 19-etil-17beta-hidroxi-17alfa-metilandrosta-4,6-dien-3-ona se obtiene la 19-etil-17beta-hidroxi-17alfa-metilandrosta-1,4,6-trien-3-ona, fundente a 168-170°C;

15. espectro ultravioleta:  $\epsilon_{225} = 11,200$ ,  $\epsilon_{260} = 9,700$ ,  $\epsilon_{303} = 11,900$ ;  $[\alpha]_{589} = -48^\circ$  (c = 0,1 en dioxano).

EJEMPLO 7

Se disuelven 1,2 g de 19-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxiandrost-4-en-3-ona en 50 cc de benceno absoluto y, después de añadir 960 mg de diclorodicianoben-

20.



- zoquinona, se hierve durante 96 horas en reflujo bajo argon y añadiendo a las 48 horas 160 mg más de diclorodicianobenzoquinona. Se filtra sobre 20 g de óxido de aluminio II la solución enfriada, se la lava bien con acetato de etilo y se evapora el disolvente. Después de cromatografía en una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice, con hexano/acetona 9:1, y recristalización en hexano/éter, se obtienen 0,8 g de 19-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-androsta-1,4-dien-3-ona, fundente a 164-165°C; espectro ultravioleta:  $\epsilon_{248} = 15,500$ ;  $[\alpha]_{589} = -44^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).
- 5.
- 10.

#### EJEMPLO 8

- Se hidrogena previamente en 20 cc de tolueno un total de 75 mg de catalizador de carbonato cálcico paladiado. Se añaden luego 150 mg de 19-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxiandrost-4-en-3-ona y se hidrógeno la mezcla a la temperatura ambiente y con presión normal. Después de la absorción de 0,975 moles de hidrógeno por mol de esteroide, se interrumpe la hidrogenación.
- 15.

20. Luego se pasa la mezcla reaccional, sucesivamente, por un filtro de pliegues, por una columna corta de óxido de aluminio neutro y finalmente por guata y se evapora el disolvente. Se cromatografía el producto bruto en gel de



- sílice que se ha cargado con 10% de nitrato de plata y se eluye la columna primeramente con 3 litros de éter de petróleo (de ebullición mediana)/éter 1:1, con lo que se obtiene una fracción que se desecha. La elución con 1 litro de
5. éter da luego 19-etil-17alfa-vinil-17beta-hidroxiandrost-4-en-3-ona, fundente a 117-118°C. Espectro ultravioleta:  $\epsilon_{242} = 14,870$ ;  $[\alpha]_{589} = 26^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).

#### EJEMPLO 9

- De manera análoga a la del Ejemplo 4, a partir
10. de 19-etil-17-hidroxi-3-metoxiandrost-3,5-dieno se obtiene como producto 19-etil-17beta-hidroxiandrost-4,6-dien-3-ona, fundente a 152-153°C (en acetona/hexano).

#### EJEMPLO 10

- De manera análoga a la del Ejemplo 5, a partir
15. de 19-etil-17-hidroxiandrost-4,6-dien-3-ona se obtiene como producto 19-etil-17beta-hidroxiandrost-1,4,6-trien-3-ona, fundente a 134-136°C. Espectro ultravioleta:  $\epsilon_{224} = 11,300$ ,  $\epsilon_{260} = 9,800$ ,  $\epsilon_{303} = 11,950$ ;  $[\alpha]_{589} = -57^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).



EJEMPLO 11

- Se disuelve un total de 1 g de 19-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-androst-4-en-3-ona en una mezcla de 10 cc de anhídrido acético y 10 cc de piridina y se mantiene la solución a 100°C durante una noche. Luego se evapora la solución en vacío y se purifica el residuo por filtración en óxido de aluminio II. Se evapora el eluato y se le recrystaliza luego en acetona/hexano, lo que da 1 g de 17beta-acetoxi-19-etil-17alfa-etinilandrost-4-en-3-ona, que funde a 210-212°C.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 12

- Se disuelve un total de 300 mg de sodio en 70 cc de amoníaco líquido que contiene 3 mg de nitrato de hierro (III). Se agita la mezcla en reflujo hasta que se desvanece el color azul y entonces se la enfría hasta -60°C. Se añade a gotas una solución de 1,6 g de 19-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-3-metoxiandrosta-3,5-dieno en 40 cc de tetrahidrofurano y, después de una hora de agitación a -60°C, se trata la mezcla con una solución de 5,4 g de yoduro de metilo en 7 cc de tetrahidrofurano. A continuación se agita a -60°C durante 2 horas más y luego se instalan con cautela 50 cc de una solución saturada de cloruro
- 15.
- 20.



amónico, se evapora el amoníaco, se vierte la mezcla en agua helada y se extrae el producto con éter. Se lava la solución etérea, hasta neutralidad, se la seca y se la concentra. Se obtienen 2,5 g de un aceite de color pardo oscuro, que está constituido principalmente por 19-etil-17alfa-etinil-3,17-dimetoxiandrosta-3,5-dieno.

5.

Para la hidrólisis del éter enólico, se disuelve el aceite en 60 cc de metanol y, después de añadir 2 cc de ácido clorhídrico concentrado y 2 cc de agua, se agita a la temperatura ambiente durante 90 minutos. Luego se añade bicarbonato sódico sólido, hasta neutralidad, se evapora el metanol en un evaporador giratorio y se vierte el residuo en agua. Se extrae con éter la mezcla acuosa, se lavan los extractos con solución saturada de cloruro sódico y se .

10.

seca el éter sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del éter, se cromatografía el producto bruto en una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice, con hexano/acetona 9:1. Se obtienen así 0,95 g de cristales amarillos, que luego se decoloran por filtración sobre 20 g de óxido de

15.

aluminio. La cristalización en hexano da 19-etil-17alfa-vinil-17beta-metoxiandrosta-4-en-3-ona pura, de punto de fusión 95-96° (en éter); UV:  $\epsilon_{243} = 16,400$ ;  $[\alpha]_{589} = -14^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).

20.



EJEMPLO 13

- Utilizando el procedimiento general del Ejemplo 1, a partir de 19-metil-3-metoxiandrosta-3,5-dieno se obtuvo 19-metil-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-3-metoxiandrosta-3,5-dieno. Este producto se convirtió por hidrólisis ácida en 19-metil-17alfa-etinil-17beta-dihidroxiandrosta-4-en-3-ona. Punto de fusión: 150-151°C (en acetona/hexano); UV:  $\epsilon_{242} = 16,000$ ;  $[\alpha]_{589} = -38^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).
10. El material de partida puede obtenerse a partir de 19-metilandrosta-4-en-3,17-diona utilizando el procedimiento general del Ejemplo 1, párrafo 3º.

EJEMPLO 14

- Utilizando el procedimiento general del Ejemplo 2, se convirtió 19-metil-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-3-metoxiandrosta-3,5-dieno en 19-metil-17alfa-etinil-17beta-hidroxiandrosta-4,6-dien-3-ona. Punto de fusión: 176-177°C (en acetona/hexano); UV:  $\epsilon_{284} = 26,000$ ;  $[\alpha]_{589} = -66^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).



EJEMPLO 15

Utilizando el procedimiento general del Ejemplo 3, se convirtió 19-metil-3-metoxiandrosta-3,5-dien-17-ona en el aceite 17alfa,19-dimetil-17beta-hidroxi-3-metoxiandrosta-3,5-dieno.

EJEMPLO 16

Utilizando el procedimiento general del Ejemplo 4, se convirtió 17alfa,19-dimetil-17beta-hidroxi-3-metoxiandrosta-3,5-dieno en 17 alfa,19-dimetil-17beta-hidroxiandrosta-4,6-dien-3-ona. Punto de fusión: 137-139°C (en éter); UV:  $\epsilon_{284} = 26,000$ ;  $[\alpha]_{589} = +58^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).

EJEMPLO 17

Se disolvieron 8 g de 17alfa,19-dimetil-17beta-hidroxi-3-metoxiandrosta-3,5-dieno en 400 cc de metanol. Se añadieron luego 20 cc de ácido clorhídrico concentrado y 20 cc de agua y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente por 2 horas. A continuación se vertió la mezcla en 4 litros de solución diluida de bicarbonato sódico, enfriada con hielo, la cual se extrajo con cloruro de metileno. Se



- lavaron los extractos con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El producto bruto resultante se cromatografió en una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice con hexano/acetona (5:1). Se obtuvieron
5. 4,8 g de 17alfa,19-dimetil-17beta-hidroxiandrost-4-en-3-ona, que, después de recristalización en éter, presentó un punto de fusión de 129-131°C. UV:  $\epsilon_{242} = 16,000$ ;  $[\alpha]_{589} = +8^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).

#### EJEMPLO 18

10. Utilizando el procedimiento general del Ejemplo 5, se convirtió 19-metil-17alfa-etinil-17beta-hidroxiandrost-4,6-dien-3-ona en 19-metil-17alfa-etinil-17beta-hidroxiandrost-1,4,6-trien-3-ona. Punto de fusión: 199-200°C (en acetona/hexano); UV:  $\epsilon_{222} = 10,050$ ,  $\epsilon_{300} = 12,200$ ;  $[\alpha]_{539} = -177^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).
- 15.

#### EJEMPLO 19

- Utilizando el procedimiento general del Ejemplo 5, se convirtió 17alfa,19-dimetil-17beta-hidroxiandrost-4,6-dien-3-ona en 17alfa,19-dimetil-17beta-hidroxiandrost-1,4,6-trien-3-ona. Punto de fusión: 154-155°C (en éter); UV;  $\epsilon_{255} = 11,500$ ,  $\epsilon_{256} = 9,850$ ,  $\epsilon_{301} = 12,200$ ;  $[\alpha]_{589} = -790^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).
- 20.



EJEMPLO 20

- Utilizando el procedimiento general del Ejemplo 7, se convirtió 19-metil-17alfa-etinil-17beta-hidroxiandrost-4-en-3-ona en 19-metil-17alfa-etinil-17beta-hidroxiandrost-1,4-dien-3-ona. Punto de fusión: 245-247°C (en acetona/hexano); UV:  $\epsilon_{245} = 15,700$ ;  $[\alpha]_{589} = -40^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).

EJEMPLO 21

- Utilizando el procedimiento general del Ejemplo 7, se convirtió 17alfa,19-dimetil-17beta-hidroxiandrost-4-en-3-ona en 17alfa,19-dimetil-17beta-hidroxiandrost-1,4-dien-3-ona. Punto de fusión: 186-188°C; UV;  $\epsilon_{245} = 15,550$ ;  $[\alpha]_{589} = -15^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).

EJEMPLO 22

- Utilizando el procedimiento general del Ejemplo 11, se convirtió 19-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxiandrost-1,4-dien-3-ona en 17beta-acetoxi-19-etil-17alfa-etinil-androst-1,4-dien-3-ona. Punto de fusión: 259-260°C (en acetona/hexano). UV:  $\epsilon_{246} = 15,850$ ;  $[\alpha]_{589} = -39^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).



EJEMPLO 23

- Utilizando el procedimiento general del Ejemplo 11, se convirtió 17alfa-etinil-17beta-hidroxi-19-metilandrosta-4-en-3-ona en 17beta-acetoxi-17alfa-etinil-19-metilandrosta-4-en-3-ona. Punto de fusión: 230-231°C (en acetona/hexano); UV:  $\epsilon_{243} = 15,400$ ;  $[\alpha]_{589} = -40^\circ$  (c = 0,1 en dioxano).
- 5.

EJEMPLO 24

- Utilizando el procedimiento general del Ejemplo 11, se convirtió 17alfa-etinil-17beta-hidroxi-19-metilandrosta-1,4-dien-3-ona en 17beta-acetoxi-17alfa-etinil-19-metilandrosta-1,4-dien-3-ona. Punto de fusión: 271-272°C (en acetona/hexano); UV:  $\epsilon_{246} = 16,000$ ;  $[\alpha]_{589} = -36^\circ$  (c = 0,1 en dioxano).
- 10.

EJEMPLO 25

- Utilizando el procedimiento general del Ejemplo 11, se convirtió 17alfa-etinil-17beta-hidroxi-19-metilandrosta-1,4,6-trien-3-ona en 17beta-acetoxi-17alfa-etinil-19-metilandrosta-1,4,6-trien-3-ona. Punto de fusión: 281-283°C (en acetona/hexano). UV:  $\epsilon_{223} = 11,300$ ,  $\epsilon_{258} = 10,000$ ,  $\epsilon_{301} = 12,300$ ;  $[\alpha]_{589} = -159^\circ$  (c = 0,1 en dioxano).
- 15.
- 20.



EJEMPLO 26

- Se disolvieron en 5 cc de dioxano que contenía 0,13% de ácido clorhídrico 110 mg de 17alfa-etinil-19-etil-17beta-metoxiandrosta-4-en-3-ona y 100 mg de diclorodiciano-benzoquinona y se agitó la mezcla bajo argón por 2,1/2 horas, a la temperatura ambiente. Se añadieron 5 cc de benceno y se filtró la mezcla en 5 g de óxido de aluminio. Se eluyó la columna con ácido acético, se evaporaron los eluatos y se recristalizó el residuo en hexano/acetona. Se obtuvieron 90 mg de 17alfa-etinil-19-etil-17beta-metoxiandrosta-1,4-dien-3-ona. Punto de fusión: 174-175°C. UV:  $\epsilon_{248} = 15,500$ ;  $[\alpha]_{589} = -39^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).

EJEMPLO 27

- Se disolvieron en 24 cc de anhídrido acético 600 mg de 17alfa-etinil-19-etil-17beta-hidroxiandrosta-4-en-3-ona, se añadieron 300 mg de ácido toluensulfónico y se dejó reposar la mezcla reaccional por una noche bajo argón. Luego se vertió la mezcla en solución de bicarbonato sódico enfriada con hielo, se agitó por una hora y se extrajo con éter, Los extractos se lavaron cuatro veces con solución de bicarbonato sódico y una vez con agua. Después de añadir unas gotas de piridina, se secó la solución etérea



- sobre sulfato sódico y se la extrajo. El producto bruto, cromatografiado en una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice con hexano/acetona 5:1, dio 350 mg de 17alfa-etinil-19-etil-3,17-dihidroxiandrosta-3,5-dieno, que, después de
5. recristalización en acetona/hexano, fundió a 181-184°. UV:  $\epsilon_{235} = 18,650$ ;  $[\alpha]_{589} = -203^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).

#### EJEMPLO 28

- Se disolvieron en 1,2 litros de butanol terciario 20 g de 17alfa-etinil-19-etil-17beta-hidroxiandrost-4-en-
10. -ona, se añadieron 7,06 g de dióxido de selenio y 12 cc de ácido acético y se sometió la mezcla a reflujo por 30 horas. Luego se agregaron 1,4 g más de dióxido de selenio y se prosiguió el calentamiento. Al cabo de 50 horas, se separó por filtración el selenio precipitado y se evaporó el filtrado hasta sequedad: Se disolvió el producto bruto
15. cristalino en acetato de etilo y la solución resultante se lavó, por dos veces, con solución saturada de bicarbonato sódico, sulfito amónico al 40%, amoníaco concentrado, ácido clorhídrico diluido y finalmente agua. Luego se secó la solución sobre sulfato sódico y se la evaporó. Después de
20. cromatografía en gel de sílice con hexano/acetona 9:1 y cristalización en hexano/acetona, se obtuvieron 7,15 g de 17alfa-etinil-19-etil-17beta-hidroxiandrosta-1,4-dien-2-ona pura. Este producto resultó idéntico al producto del Ejemplo 7.



EJEMPLO 29

- Se disolvieron en 8 cc de benceno 1 g de oxalato de dimetilo y 243 mg de metilato sódico. Se enfrió esta solución hasta 0°C y luego se agregaron 326 mg de 17alfa-
5. -etinil-17beta-hidroxi-19-metilandrosta-4-en-3-ona. Se agitó la solución a 50°C por 32 horas, se la diluyó con benceno, se la acidificó con ácido acético y se la lavó con agua por tres veces. Luego se secó la solución bencénica sobre sulfato sódico y se la evaporó. Se destiló en
10. vacío, a 100°C, la mayor parte del exceso de oxalato de dimetilo y el producto, parcialmente cristalino, se disolvió en 10 cc de metanol y se añadieron a la solución 2 g de acetato potásico anhidro. Luego se enfrió la solución empleando un baño de hielo y metanol y se añadieron a
15. gotas 4 cc de una solución 0,25 molar de bromo en tetracloruro de carbono. Después de agitar alrededor de -10°C por 5 horas, se diluyó la mezcla reaccional con agua y se la extrajo con benceno. Los extractos, combinados, se lavaron con una solución al 2% de bicarbonato sódico y luego con
20. agua. Se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a una temperatura de baño de 30°C. Se obtuvieron 540 mg de un aceite de color pardo oscuro, que luego se disolvió en 10 cc de dimetilformamida. Después de añadir 600 mg de carbonato de litio y 600 mg de bromuro de litio, se agitó



- la mezcla resultante bajo argon y a 120°C por 8 horas. Después del enfriamiento, se virtió la mezcla en agua y por medio de cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetona 9:1 se obtuvieron 100 mg de 17alfa-etinil-17beta-hidroxi-19-metilandrosta-1,4-dien-3-ona. Este producto resultó idéntico al producto preparado en el Ejemplo 20.

### EJEMPLO 30

- Se disolvieron en 40 cc de metanol 1,3 g de 17alfa-etinil-17beta-hidroxi-19-metilandrosta-4,6-dien-3-ona y, a 0°C y bajo argon, se mezcló esta solución con una solución de 240 mg de borohidruro sódico en 4 cc de agua. Se agitó a 0°C por 30 minutos la mezcla resultante, se la virtió en una mezcla de hielo y ácido acético y se la extrajo con cloruro de metileno. Los extractos, combinados, se lavaron con solución de bicarbonato sódico y con agua, se sacaron sobre una mezcla de sulfato potásico y sulfato sódico y se evaporaron. Se disolvió el residuo en acetona, se filtró y se recristalizó en acetona. Se obtuvieron 930 mg de 17alfa-etinil-3beta,17beta-dihidroxi-19-metilandrosta-4,6-dieno. Punto de fusión: 148-149°C; UV:  $\epsilon_{233} = 21,600$  (s),  $\epsilon_{240} = 23,950$ ,  $\epsilon_{248} = 15,400$  (s);  $[\alpha]_{589} = -136^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).



EJEMPLO 31

- Utilizando el procedimiento general del Ejemplo 30, se convirtió 19-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxiandrost-4,6-dien-3-ona en 19-etil-17alfa-etinil-3beta-dihidroxiandrost-4,6-dieno. Punto de fusión: 207-210°. UV:  $\epsilon_{233} = 21,000$  (s),  $\epsilon_{240} = 23,800$ ,  $\epsilon_{248} = 15,100$  (s);  $[\alpha]_{589} = -128^\circ$  (c = 0,1 en dioxano).

EJEMPLO 32

- A una solución de bromuro de etil-magnesio, preparada a base de 2,2 g de doladuras de magnesio y 10 g de bromuro de etilo en tetrahidrofurano, se añadió a gotas una solución de 6 g de propina en 60 cc de tetrahidrofurano, a 0° (condensador de hielo seco). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente por 30 minutos y luego se añadió a gotas una solución de 1,25 g de 19-etil-3-metoxiandrost-3,5-dien-17-ona en 60 cc de tetrahidrofurano, Se trató la mezcla en reflujo por 2 horas y luego se la enfrió hasta 0°C. Se añadió solución saturada de cloruro amónico y se virtió el conjunto en agua helada. Se extrajo el producto con éter y los extractos combinados se lavaron con agua hasta neutralidad, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. Se obtuvieron 1,4 g de 19-etinil-17beta-



- hidroxi-3-metoxi-17alfa-(1'-propinil)-androsta-3,5-dieno bruto. Se disolvió este producto en 50 cc de dioxano y, después de añadir 2,5 cc de ácido clorhídrico al 25% y 2,5 cc de agua, se agitó la solución por 2 horas bajo argon, a la temperatura ambiente. Se lavó el producto virtiendo la solución en agua helada, se extrajo con éter, se lavaron con solución saturada de bicarbonato sódico y con agua los extractos combinados, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se cromatografió en 50 g de gel de sílice con hexano/éter (1:1). Después de una doble recristalización en acetona/hexano, se obtuvieron 645 mg de 19-etil-17beta-hidroxi-17alfa-(1'-propinil)-androsta-4-en-3-ona pura. Punto de fusión: 150-151°C. UV:  $\epsilon_{243} = 15,300$ ;  $[\alpha]_{589} = -6^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).
- 5.
- 10.
- 15.

### EJEMPLO 33

- Utilizando el procedimiento general del Ejemplo 7, se convirtió 19-etil-17beta-hidroxi-17alfa-(1'-propinil)-androst-4-en-3-ona en 19-etil-17beta-hidroxi-17alfa-(1'-propinil)-androsta-1,4-dien-3-ona. Punto de fusión: 170-173°C (en acetona/hexano); UV;  $\epsilon_{247} = 14,200$ ;  $[\alpha]_{589} = -45^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).
- 20.



#### EJEMPLO 34

- Utilizando el procedimiento general del Ejemplo 30, se hicieron reaccionar 5 g de 19-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxiandrost-4-en-3-ona con 3,2 g de borohidruro sódico en metanol/agua. Se obtuvieron 6 g de una mezcla de
5. 3alfa- y 3beta,17beta-dihidroxi-19-etil-17alfa-etinilandrost-4-eno. Después de la adición de cristales de siembra y de varias cristalizaciones en acetona/hexano, se obtuvo el isómero 3alfa puro. Punto de fusión : 160-163°C,
10.  $[\alpha]_{589} = -26^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano). La cromatografía repetida de las aguas madres en gel de sílice con hexano/acetona 9:1 dio por último el isómero 3alfa no cristalino.

#### EJEMPLO 35

- Se disolvieron 130 mg de 3beta,17beta-dihidroxi-19-etil-17alfa-etinilandrost-4-eno en 2 cc de anhídrido acético y 2 cc de piridina y se dejó reposar la solución por 4 horas a la temperatura ambiente. Se elaboró el producto evaporando varias veces en vacío el benceno añadido y se filtró el residuo en óxido de aluminio. Por cromatografía del producto bruto en 20 g de gel de sílice con hexano/acetona 9:1, se obtuvieron 80 mg de 3beta-acetoxi-19-etil-17alfa-etinil-17beta-hidroxiandrost-4-eno, en forma de una esquema incolora.  $[\alpha]_{589} = -76^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).
15. 20.



EJEMPLO 36

- Se hicieron reaccionar 9,05 g de cloruro de metalilo con 2,43 g de magnesio en éter, de la misma manera que para un compuesto de Grignard. A la suspensión lechosa
5. resultante se añadió a gotas una solución de 3,28 g de 19-etil-3-metoxiandrosta-3,5-dien-17-ona en 50 cc de éter. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente por 15 minutos y se la enfrió hasta 0°C. Luego se descompuso el complejo de magnesio por adición de solución saturada de cloruro
10. amónico y se extrajo con éter la mezcla resultante. Los extractos combinados se lavaron hasta neutralidad, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. Se obtuvieron 5,7 g de un aceite constituido principalmente por 19-etil-17beta-hidroxi-17alfa-(2'-metalil)-3-metoxiandrosta-3,5-
15. -dieno. Este producto se hidrolizó según las indicaciones del párrafo 2º del Ejemplo 1. Por cromatografía en 150 g de gel de sílice con hexano/éter se obtuvieron 1,5 g de 19-etil-17beta-hidroxi-17alfa-(2'-metalil)-androst-4-en-3-ona amorfa. UV:  $\epsilon_{244} = 15,400$ .

20. EJEMPLO 37

Se preparó una pastilla para administración oral según la formulación siguiente:



	19-Alquil-esteroide (por ejemplo, 19-etil- -17alfa-etinil-17beta-hidroxiandrost-4- -en-3-ona)	3 mg
	Lactosa	60 mg
5.	Almidon	35 mg
	Talco	1,8 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,2 mg</u>
	Total	100,0 mg

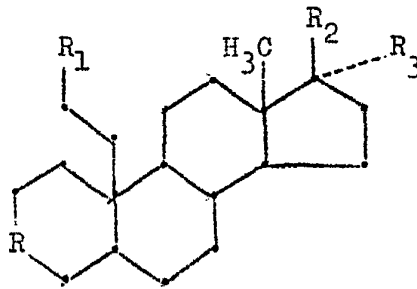


REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza n.º 7200/68 del 15 de Mayo de 1968.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de 19-alkil-esteroides de la fórmula

10.

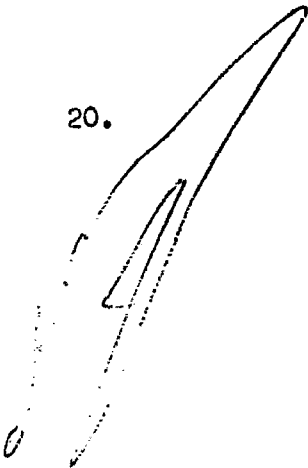


I

15.

en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo inferior; R<sub>2</sub> es hidroxilo, hidroxilo esterificado o hidroxilo eterificado; R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior; y R, cuando R<sub>1</sub> es alquilo inferior y R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo inferior, en un sistema 3-ceto-delta<sup>4,6</sup>, un sistema 3-ceto-delta<sup>1,4,6</sup>,

20.

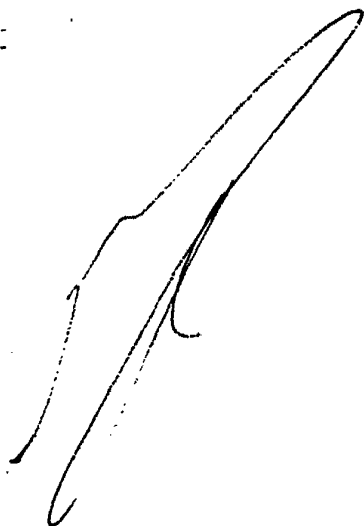




5. un sistema 3-aciloxi-delta<sup>3,5</sup>, un sistema 3-alcoxi-delta<sup>3,5</sup>, un sistema 3-aciloxi-delta<sup>2,4,5</sup>, un sistema 3-alcoxi-delta<sup>3,5,7</sup>, un sistema 3-hidroxi-delta<sup>4</sup>, un sistema 3-hidroxi-delta<sup>4,6</sup>, un sistema 3-alcoxi-delta<sup>4</sup>, un sistema 3-alcoxi-delta<sup>4,6</sup>, un sistema 3-aciloxi-delta<sup>4</sup> o un sistema 3-aciloxi-delta<sup>4,6</sup>, o, cuando R<sub>1</sub> es hidrógeno o R<sub>3</sub> es alqueno inferior o alquino inferior, R es un sistema 3-ceto-delta<sup>4</sup>, un sistema 3-ceto-delta<sup>1,4</sup>, un sistema 3-ceto-delta<sup>4,6</sup>, un sistema 3-ceto-delta<sup>1,4,6</sup>, un sistema 3-aciloxi-delta<sup>3,5</sup>, un sistema 3-alcoxi-delta<sup>3,5</sup>, un sistema 3-aciloxi-delta<sup>2,4,6</sup>, un sistema 3-alcoxi-delta<sup>3,5,7</sup>, un sistema 3-hidroxi-delta<sup>4</sup>, un sistema 3-hidroxi-delta<sup>4,6</sup>, un sistema 3-alcoxi-delta<sup>4</sup>, un sistema 3-alcoxi-delta<sup>4,6</sup>, un sistema 3-aciloxi-delta<sup>4</sup> o un sistema 3-aciloxi-delta<sup>4,6</sup>,
- 10.
- 15.

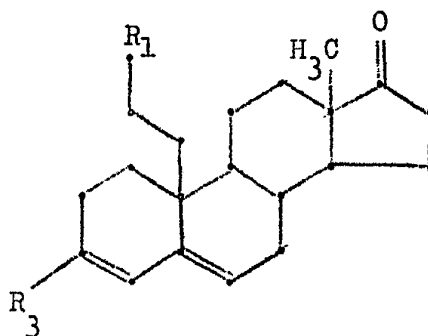
caracterizado por:

20. a) conversión del grupo 17-oxo de un compuesto de la fórmula



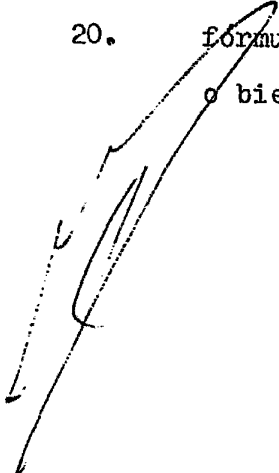


5.



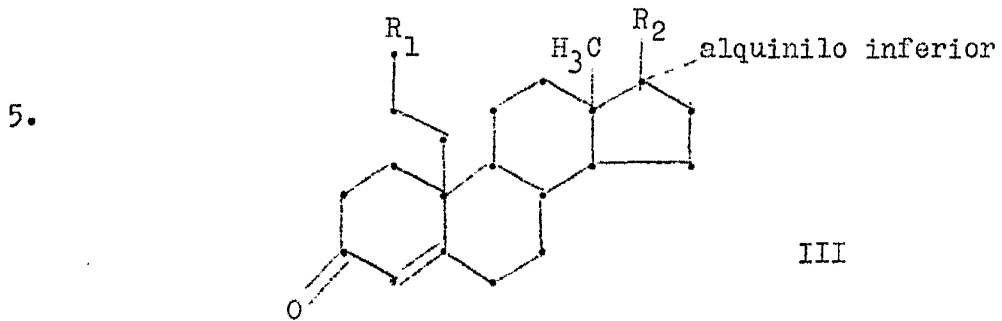
II

- en la que  $R_1$  tiene el mismo significado que antes y  $R_5$  es un grupo 3-alcoxílico, en un alcohol terciario, por reacción con un compuesto de Grignard alquénílico o alquinílico o un compuesto alcalino-metálico de alquénilo o alquinilo y, si se desea, hidrólisis del grupo de éter enólico;
- o bien
- b) conversión del grupo 17-oxo de un compuesto de la fórmula II en un alcohol terciario por reacción con un compuesto de Grignard alquílico o un compuesto alcalinometálico de alquilo;
- o bien
- c) reducción del grupo 17-oxo de un compuesto de la fórmula II a un alcohol secundario;
- o bien





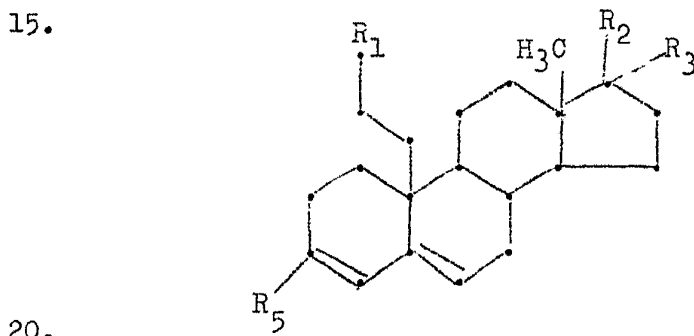
d) hidrogenación parcial del grupo 17-alquínico de un compuesto de la fórmula



10. en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado que antes;

o bien

e) deshidrogenación de un compuesto de la fórmula



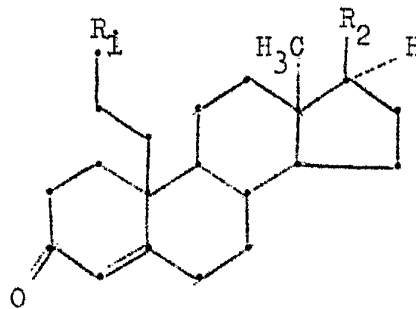


en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  tienen el mismo significado que antes,

para obtener un compuesto 3-ceto-delta<sup>4,6</sup> respectivo;  
o bien

5. f) deshidrogenación en la posición 6(7) o 1(2), 6(7) de un compuesto de la fórmula

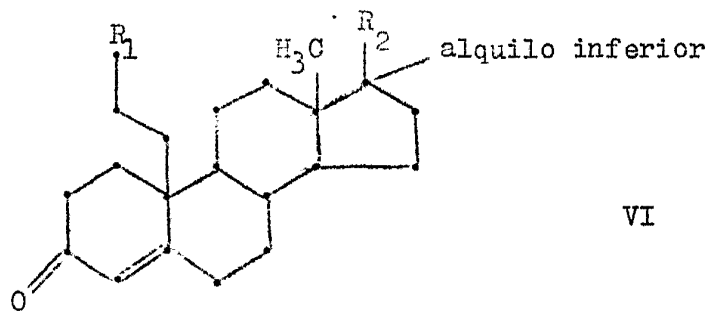
10.



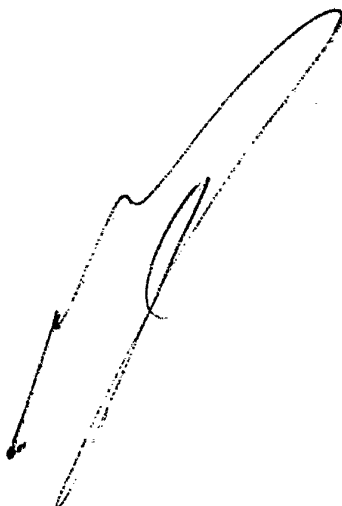
V

6

15.



VI



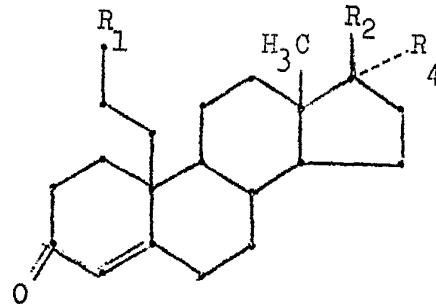


donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado que antes;

o bien

g) deshidrogenación en la posición 1(2) y/o 6(7) de un compuesto de la fórmula

5.



VII

10.

donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado que antes, mientras que  $R_4$  es alqueno inferior o alquino inferior;

15.

o bien

h) esterificación enólica o eterificación enólica de un compuesto de la fórmula III, V o VI o un derivado 6(7)-dehidro respectivo;

20.

o bien

i) acilación o alquilación de un grupo hidroxílico libre en la posición 3 o 17 de un compuesto de la fórmula I;

o bien

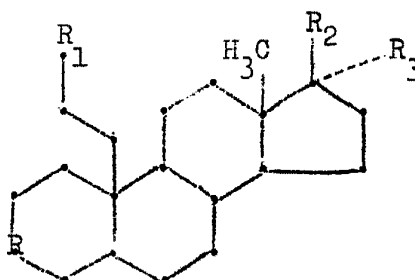
k) reducción del grupo 3-ceto- de un compuesto de la



fórmula I en el que R es un sistema 3-ceto-delta<sup>4</sup> o un sistema 3-ceto-delta<sup>4,6</sup> a grupo hidroxílico.

2. Un procedimiento como en la reivindicación 1, para la preparación de 19-alkil-esteroides de la fórmula

5.

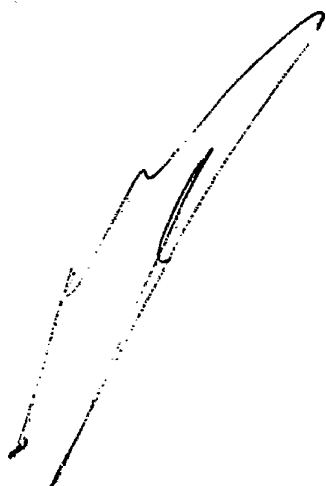


I

10.

15.

20.



en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo inferior; R<sub>2</sub> es hidroxilo, hidroxilo esterificado o hidroxilo eterificado; R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior; y R, cuando R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo inferior, es un sistema 3-ceto-delta<sup>4,6</sup>, un sistema 3-ceto-delta<sup>1,4,6</sup>, un sistema 3-aciloxi-delta<sup>3,5</sup> o un sistema 3-alcoxi-delta<sup>3,5</sup> o, cuando R<sub>3</sub> es alqueno inferior o alquino inferior, R es un sistema 3-ceto-delta<sup>4</sup>, un sistema 3-ceto-delta<sup>1,4</sup>, un sistema 3-ceto-delta<sup>4,6</sup>, un sistema 3-ceto-delta<sup>1,4,6</sup>, un sistema 3-aciloxi-delta<sup>3,5</sup> o un sistema 3-alcoxi-delta<sup>3,5</sup>,



caracterizado por:

- a) convertirse el grupo 17-oxo de un compuesto de la fórmula II en un alcohol terciario, por reacción con un compuesto Grignard de alquénilo o alquinilo o un compuesto alcalinometálico de alquénilo o alquinilo, y, si se desea, hidrolizarse el grupo de éter enólico;
5. o bien
- b) convertirse el grupo 17-oxo de un compuesto de la fórmula II en un alcohol terciario, por reacción con un compuesto de Grignard alquílico o un compuesto de metal alquílico;
10. o bien
- c) reducirse el grupo 17-oxo de un compuesto de la fórmula II a un alcohol secundario;
15. o bien
- d) hidrogenarse parcialmente el grupo 17-alquínico de un compuesto de la fórmula III;
- o bien
- e) deshidrogenarse un compuesto de la fórmula IV para formar el respectivo compuesto 3-ceto-delta<sup>4,6</sup>;
20. o bien
- f) deshidrogenarse en la posición 6(7) o 1(2),6(7) un compuesto de la fórmula V o VI;
- o bien
25. g) deshidrogenarse en la posición 1(2) y/o 6(7) un



compuesto de la fórmula VII;

o bien

h) enol-esterificarse o enol-eterificarse un compuesto de las fórmulas III, V o VI;

5. o bien

i) esterificarse o eterificarse un grupo 17-hidroxílico en un compuesto de la fórmula I.

3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por producirse según la modalidad

10. a) un compuesto de la fórmula I en el que  $R_1$  tiene el mismo significado que antes, R es un sistema 3-ceto-delta<sup>4</sup> o un sistema 3-alcoxi-delta<sup>3,5</sup>,  $R_2$  es hidroxilo y  $R_3$  es alqueno inferior o alquino inferior.

4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por producirse según la modalidad g)

15. un compuesto de la fórmula I en el que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado que antes, R es un sistema 3-ceto-delta<sup>1,4</sup>, un sistema 3-ceto-delta<sup>4,6</sup> o un sistema 3-ceto-delta<sup>1,4,6</sup> y  $R_3$  es alqueno inferior o alquino inferior.

20. 5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por producirse según la modalidad k) un compuesto de la fórmula I en el que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el mismo significado que antes, mientras que R es un sistema 3-hidroxi-delta<sup>4</sup> o un sistema 3-hidroxi-delta<sup>4,6</sup>.



6. Un procedimiento para la preparación de 19-al-  
quil-esteroides.

5. Según se describe y reivindica en la presente  
memoria descriptiva que consta de 47 hojas foliadas y es-  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 14 de Mayo de 1969

p. a.

p. p.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ