

376027

P.-43.815

OA/5590-720

376027

29 E



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C 07</u>
SUBCLASE <u>C</u>

para solicitar Patente de Invención en España por 20 años

a nombre de N.V. ORGANON

entidad / ~~de nacionalidad~~ holandesa

con domicilio en Kloosterstraat 6, Oss, Holanda

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 3-DE-SOXO-19-NOR-ESTEROIDES"
(Clase Internacional C07c)

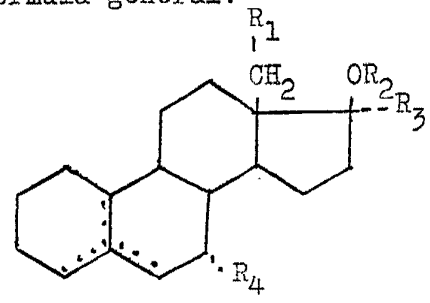
26.1.1970

Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de nuevos 3-desoxo-19-nor-esteroides.

La mayoría de los esteroides conocidos con compuestos que tienen un grupo de metilo en las posiciones 10 y 13.

Es sabido comúnmente que la separación del grupo metilo en posición 10 determina con frecuencia compuestos con una mayor actividad biológica. Sin embargo, con respecto al grupo de 13-metilo ocurre frecuentemente lo contrario, es decir la alcoholilación de este grupo (18-homo-esteroides) da compuestos que tienen una mayor actividad biológica. Con base en estos principios se han desarrollado, y descrito en la literatura, varios compuestos.

Por el procedimiento de la presente invención se ha preparado ahora un nuevo grupo de compuestos de la fórmula general:



en la que R₁ = un grupo de alcoholilo con 1-3 átomos de C,
 R₂ = hidrógeno, un grupo de acilo o un grupo de éter,
 R₃ = hidrógeno o un grupo de alcoholilo, alqueni-
 lo o alquinilo inferior con 1-6 átomos de C, ó
 OR₂ + R₃ forman conjuntamente un grupo ceto,

26.1.1970



R_4 = un grupo de alcoholilo con 1-4 átomos de C, y en la que hay un doble enlace que parte del átomo de carbono 5.

5 Estos compuestos han demostrado ser muy valiosos por sus propiedades progestativas, anabólicas, androgénicas, estrogénicas, inhibidoras de la ovulación y de antifertilizantes.

10 Los compuestos según la invención son preparados a partir de los correspondientes compuestos oxigenados en posición 3, que en la posición 17 pueden llevar ya los sustituyentes indicados en la fórmula anterior, y separación reductora del sustituyente en posición 3, e introduciendo después, si se desea, los sustituyentes indicados en la posición 17, por cualquier método conocido per se.

15 Si como producto de partida se emplea un Δ^4 - ó $\Delta^{5(10)}$ -3-ceto-esteroide, el grupo 3-ceto ha de disociarse preferiblemente convirtiendo primero este grupo en un grupo de 3-tiocetal, y después escindiendo este
20 último grupo por reducción tratándolo con un metal alcalino en presencia de amoníaco líquido o una amina primaria alifática inferior.

25 La tiocetalización puede efectuarse de varias maneras. Uno de los métodos convencionales consiste en hacer reaccionar el compuesto 3-ceto con un mercaptano o ditiol en presencia de F_3B o el eterato del mismo, o en presencia de cloruro de zinc, o con ácido clorhídrico en presencia de un agente deshidratante, tal como sulfato de sodio.

30 La reacción es llevada a cabo usualmente en

26.1.1970

- 3 -

376027

29



presencia de un disolvente orgánico, que preferiblemente ha de constar de un ácido carboxílico alifático inferior, tal como el ácido acético, lo que es aplicable especialmente a los $\Delta^{5(10)}$ -esteroides.

5. La escisión o separación por reducción del 3-tiocetal de los compuestos tiocetálicos cíclicos o no cíclicos así preparados es efectuada disolviendo primero el esteroide correspondiente, si se desea, en un disolvente adecuado, tal como un éter alifático, dioxano o tetrahidrofurano, y haciendo reaccionar esta disolución con un metal alcalino y amoníaco líquido o una amina primaria alifática inferior, tal como metilamina o etilamina.

El metal alcalino preferido es el litio.

15 Para la producción de $\Delta^{5(6)}$ -esteroides según la invención, también es posible seguir la vía del tiocetal descrita anteriormente, pero se prefiere partir de los correspondientes 3-hidroxi-esteroides, cuyo grupo 3-hidroxi es convertido en el correspondiente compuesto de 3-halógeno o 3-sulfonilo por halogenación o sulfonilación, después de lo cual el sustituyente en posición 3 es separado por reducción por tratamiento con un metal alcalino en amoníaco líquido, una amina primaria alifática inferior, o en un alcohol, tal como etanol, o por tratamiento con un hidruro de aluminio, tal como un hidruro de aluminio y metal alcalino, por ejemplo hidruro de aluminio y litio.

20 Como agentes halogenantes pueden emplearse: tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, tribromuro de fósforo, 25 pentabromuro de fósforo, bromuro de tionilo, y similares.

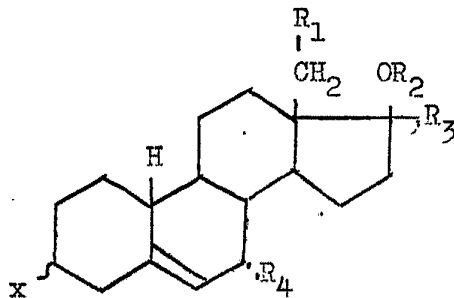


La sulfonilación es efectuada haciendo reaccionar el 3-hidroxi-esteroide con un ácido sulfónico o un derivado funcional del mismo, tal como un halogenuro.

5 Como ácidos sulfónicos pueden emplearse ácidos sulfónicos alifáticos, aromáticos o aralifáticos, tales como el ácido metansulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluensulfónico, y similares.

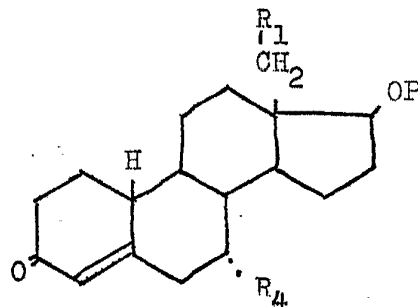
10 Los productos intermedios obtenidos en la producción de los Δ^5 -3-desoxo-esteroides en cuestión son también valiosos como tales, por sus propiedades progestativas, anabólicas, e inhibitoras de la ovulación.

Por lo tanto, la invención se refiere también a la producción de este grupo de nuevos compuestos de la fórmula general:



15 en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado citado anteriormente, y X = un átomo de halógeno o un grupo sulfoniloxi.

20 Para la producción de estos compuestos ha de utilizarse preferiblemente como producto de partida un compuesto de fórmula:



376027



éter, pueden ser introducidos, si se desea, después de la operación de reducción.

5 La introducción de un grupo de alcohol saturado o no saturado en la posición 17 es efectuada oxidando el 17beta-hidroxi-esteroide al correspondiente compuesto 17-ceto, usualmente por el método de Oppenauer o con trióxido de cromo, y realizando después una reacción de condensación, añadiendo un derivado metálico de un hidrocaburo alifático saturado o no saturado al 17-ceto-esteroide original.

10 Como derivado metálico puede emplearse un compuesto de Grignard, por ejemplo el magnesiobromuro del hidrocaburo correspondiente o un compuesto de alcoholilítico. Una realización especial para la producción del compuesto de 17-hidroxi-17-alquinilo, consiste en que el 17-ceto-esteroide es hecho reaccionar con un hidrocaburo insaturado triple, en presencia de un metal alcalino o un compuesto de metal alcalino, tal como una amida de metal alcalino o un alcoholato de metal alcalino, o por adición, al grupo 17-ceto del producto de partida, de un compuesto de metal alcalino de un hidrocaburo no saturado con triple enlace, tal como un compuesto de metal alcalino o metal alcalinotérreo.

15 La alcoholilación en posición 17 puede ser realizada también en dos fases, preparando primero el compuesto de 17beta-hidroxi-17alfa-alquinilo por medio de una reacción de condensación, y convirtiendo este compuesto en el correspondiente compuesto de 17alfa-alquinilo ó 17alfa-alcoholo por reducción, por ejemplo por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como níquel

26.1.1970

29



o Pd/SO₄Ba.

Los radicales de hidrocarburos que pueden estar presentes en los productos finales en la posición 17 son grupos hidrocarbonados alifáticos saturados o no saturados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo un radical metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, vinilo, propenilo, alilo, metalilo, etinilo, propinilo, propargilo, butinilo, butadienilo, butadiinilo.

Los 17-hidroxi-esteroides secundarios o terciarios producidos por el procedimiento descrito anteriormente pueden ser esterificado o eterificados, si se desea. En la esterificación pueden emplearse ácidos inorgánicos, tales como ácidos fosfóricos, o ácidos carboxílicos saturados o insaturados con 1-18 átomos de carbono.

Estos ésteres pueden ser preparados por cualquier método conocido por se haciendo reaccionar el 17-hidroxi-esteroide con el ácido correspondiente, o su anhídrido o halogenuro, o haciendo reaccionar el producto de reacción obtenido en la condensación del 17-ceto-esteroide con un derivado de metal de un radical hidrocarbonado o no saturado, con el correspondiente ácido o derivado del mismo, sin hidrólisis previa.

Son ejemplos de ácidos carboxílicos orgánicos a ser empleados en la esterificación: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico,



ácido trimetil acético, ácido dietil acético, ácido hexa-
 hidrobenczoico, ácido ciclopentil propiónico, ácido ciclohe-
 xil butírico, ácido ciclohexil propiónico, ácido citro-
 nólico, ácido undecilénico, ácido erúcico, ácido benzoico,
 5 ácido fenil acético, ácido fenil propiónico, ácido fenil
 butírico, ácido fenil propiólico, ácido malónico, ácido
 succínico, ácido glutárico, ácido pimélico y ácido tar-
 tárico.

El grupo de 17-éter puede derivarse de un ra-
 10 dical de hidrocarburo alifático, aromático o aralifático.
 Preferiblemente se prepara un éter derivado de un radical
 de hidrocarburo alifático inferior, entre ellos especial-
 mente los éteres alcohol vinílicos, tales como el éter
 metilvinílico, éter etilvinílico o éter butilvinílico.

15 Los grupos de alcoholo presentes en la posi-
 ción 7 y en la 18 son grupos metilo preferiblemente.

Los compuestos según la invención pueden ser
 administrados por vía parenteral u oral, en forma de sus-
 pensiones, disoluciones, emulsiones, o formas unitarias
 20 sólidas de dosificación farmacéuticas, tales como table-
 tas, píldoras y tabletas recubiertas, usualmente después
 de haber sido mezclados con productos auxiliares.

La invención es ilustrada además por medio
 de los ejemplos siguientes:

25

Ejemplo I

A una disolución de 1 g. de Δ^4 -3-ceto-7al-
 fa,18-dimetil-17beta-hidroxi-estreno en 10 ml de metanol
 se añaden, a 0°C, 0,5 ml de etano ditiol y 0,34 ml de ete

376027

26.1.1970



29

rato de trifluoruro de boro. Esta mezcla es agitada después durante 2,5 horas a temperatura ambiente, y después se vierte en una disolución 1N de NaOH, disolución que es sometida a extracción con cloruro de metileno. El extracto es secado y evaporado hasta sequedad en vacío, obteniéndose 1,28 g de material cristalino, que después de una cromatografía sobre 40 g de gel de sílice da 1,15 g de Δ^4 -7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-estreno-3etilenoditiocetal.

A una suspensión de 0,5 g de sodio en 30 ml de amoníaco líquido se añade gota a gota y a -70°C una disolución de 1 g del producto obtenido anteriormente en 10 ml de tetrahidrofurano absoluto, después de lo cual la mezcla es agitada durante 30 minutos a la misma temperatura. Después se añaden 2 ml de etanol absoluto. El amoníaco es evaporado y el residuo es vertido en 50 ml de agua. La mezcla acuosa es sometida a extracción con cloruro de metileno y el extracto es lavado con agua, secado y evaporado en vacío hasta estar casi seco. La cromatografía sobre 30 g de gel de sílice da 0,85 g de Δ^4 -7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-estreno.

Por esterificación de este compuesto con ácido fenilpropiónico se prepara el correspondiente 17-fenilpropionato. De la misma manera se han preparado los 17-ésteres derivados del ácido acético, ácido butírico, ácido cáprico y ácido láurico.

Ejemplo II

A una disolución de 6,87 g de Δ^4 -7alfa,



18-dimetil-17beta-hidroxi-estreno en 75 ml de acetona, se
añade a 10°C una disolución de 9,75 ml de ácido crómico
8N. La mezcla es agitada a 10°C bajo cero durante 15 mi-
5 nutos, y después es vertida en 1 litro de agua. La mez-
cla acuosa es sometida a extracción con cloruro de metile-
no. El extracto es lavado con agua, secado y evaporado
hasta sequedad en vacío. El residuo es cromatografiado so-
bre 200 g de gel de sílice, obteniéndose 5,96 g del Δ^4 -
7alfa, 18-dimetil-17-ceto-estreno puro.

10

Ejemplo III

Se hace burbujear acetileno a través de una
suspensión de 9,09 g de terc-butolato de potasio en 80 ml
de tetrahidrofurano, durante 2 horas y a 0°C. A esta sus-
15 pensión se añade gota a gota, a -10°C, una disolución de
5,7 g de Δ^4 -7alfa,18-dimetil-17-ceto-estreno en 90 ml
de tetrahidrofurano absoluto, y después se hace burbujear
de nuevo acetileno a través de la mezcla durante 2 horas.
La reacción es descompuesta añadiendo una disolución de
20 6 ml de ácido sulfúrico concentrado en 31 ml de agua. Es-
ta mezcla es vertida en agua y sometida a extracción con
cloruro de metileno. Los extractos son lavados con agua,
secados y evaporados en vacío, después de lo cual el re-
siduo es cromatografiado sobre 240 g de gel de sílice,
25 obteniéndose el Δ^4 -alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-17al-
fa-etil-estreno.

Por esterificación, este compuesto es con-
vertido en su 17-éster derivado del ácido acético, ácido
enántico y ácido fenilpropiónico.

376027

26.1.1970



Ejemplo IV

5 A una disolución de 2,2 g de Δ^4 -7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-17alfa-etinil-estreno en 66 ml de acetato de etilo, se añaden 440 mg de Pd prehidratado sobre sulfato de bario (5%). Una vez que ha sido absorbido 1 mol de hidrógeno, la mezcla es filtrada y el filtrado es evaporado hasta sequedad. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice y cristalizado a partir de metanol obteniéndose el Δ^4 -7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-17alfa-
10 fa-vinil-estreno.

La continuación de la reducción hasta que han sido absorbidos 2 moles de hidrógeno da el Δ^4 -7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-17alfa-etil-estreno, después del procedimiento descrito anteriormente.

15 Por esterificación de los compuestos obtenidos anteriormente se obtienen los 17-acilatos de los mismos derivados del ácido acético, ácido valérico, ácido láurico y ácido fenilpropiónico.

20 Haciéndolos reaccionar con éter etil vinílico y éter butilvinílico, respectivamente, los dos compuestos antes citados se convierten en los correspondientes 17-éteres.

Ejemplo V

25 Por el procedimiento descrito en los ejemplos I y II, el Δ^4 -3-ceto-7alfa-metil-17beta-hidroxi-18-etil-estreno es convertido en el Δ^4 -17alfa-metil-17-ceto-18-etil-estreno, a través del Δ^4 -7alfa-metil-17beta-hidroxi-18-etil-estreno.

A una disolución de 3 g de este compuesto



en 75 ml de éter seco, se añade un exceso de una disolución de bromuro de alilmagnesio, en atmósfera de nitrógeno y agitando al mismo tiempo. La mezcla es agitada durante 2,5 horas y después es vertida en agua acidulada. La mezcla acuosa es sometida a extracción con éter y tratada por el método descrito en el ejemplo III, para obtener el Δ^4 -7alfa-metil-17beta-hidroxi-17alfa-alil-18-etil-estreno.

Sustituyendo el bromuro de alilmagnesio por bromuro de propilmagnesio, bromuro de butenilmagnesio y bromuro de propargilmagnesio, se obtienen los correspondientes derivados de 17alfa-propilo, 17alfa-butenilo y 17alfa-propargilo.

Por esterificación, estos compuestos son convertidos en los 17-acilatos derivados del ácido acético ácido cáprico y ácido fenilpropiónico.

Las reacciones de condensación descritas en este ejemplo han sido efectuadas también con el Δ^4 -7alfa,18-dimetil-17-ceto-estreno, obteniéndose los correspondientes compuestos de 17beta-hidroxi-17alfa-alilo, 17beta-hidroxi-17alfa-propilo, 17beta-hidroxi-17alfa-butenilo, y 17beta-hidroxi-17alfa-propargilo.

Por esterificación, han sido preparados a partir de estos compuestos los 17-acilatos derivados del ácido acético, ácido caprónico, ácido fenilpropiónico, ácido ciclohexilbutírico, ácido cáprico y ácido palmítico, y por eterificación los éteres de 17-metilo, 17-propilo, 17-hexilo, 17-metilvinilo y 17-butilvinilo.

Ejemplo VI

A una disolución de 42 g de $\Delta^{5(10)}$ -3-ceto-

26.1.1970



7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-estreno en 680 ml de áci-
do acético, se añaden a 0°C 14 ml de etano ditiol y 10,4
ml de F₃B-eterato. Después, la mezcla es agitada durante
3 horas a temperatura ambiente, vertida en una disolución
5 diluída de NaOH, y después sometida a extracción con clo-
ruro de metileno. El extracto es lavado, secado y evapora-
do hasta sequedad en vacío. El residuo es cromatografiado,
obteniéndose el derivado de 3,3-etileno ditiocetal del
producto de partida.

10 A una suspensión de 13,5 g de litio en
600 ml de etilamina seca se añade, a -60°C, una disolu-
ción de 28,76 g del compuesto obtenido anteriormente en
540 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla es agitada du-
rante 2 horas a -60°C, después de lo cual se añade eta-
15 nol absoluto, y la etilamina es separada por evaporación.
El residuo es vertido en agua, la mezcla acuosa es sometida
a extracción con cloruro de metileno, y el extracto es
lavado con agua, secado y evaporado hasta sequedad en
vacío. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice,
20 obteniéndose el $\Delta^{5(10)}$ -7alfa,18-dimetil-17beta-hidro-
xi-estreno.

Este compuesto ha sido convertido por es-
terificación en los 17-ésteres derivados del ácido acéti-
co, ácido propiónico, ácido fenilpropiónico y ácido pal-
25 mítico.

Por eterificación, este compuesto ha sido
convertido en los éteres de 17-metilo, 17-butilo y 17-
etilvinilo.

376027



Ejemplo VII

A una disolución de 5 g de $\Delta^{5(10)}$ -7alfa, 18-dimetil-17beta-hidroxi-estreno en 160ml de acetona se añaden a 5°C, agitando al mismo tiempo, 6,5 ml de una disolución de ácido crómico 8N, según el método de Jones. La mezcla es agitada durante 15 minutos, y después la acetona es extraída por destilación. Después de la adición de agua, el precipitado resultante es separado por filtración y cromatografiado sobre gel de sílice, obteniéndose el $\Delta^{5(10)}$ -7alfa,18-dimetil-17-ceto-estreno.

Ejemplo VIII

Se hace burbujear acetileno a través de una disolución de 1,75 g de potasio en 13 ml de isopropanol y 25 ml de benceno, durante 3 horas. A esta disolución se añade una disolución de 3,4 g de $\Delta^{5(10)}$ -7alfa,18-dimetil-17-ceto-estreno en 18 ml de éter y 12 ml de benceno, después de lo cual se hace burbujear de nuevo acetileno a su través durante 3 horas.

La mezcla es agitada durante 15 minutos, y después se añaden 25 ml de SO_4H_2 al 10%. La mezcla acuosa es sometida a extracción con éter, y el extracto es lavado, secado, y evaporado hasta sequedad, y después el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice, obteniéndose el $\Delta^{5(10)}$ -7alfa, 18-dimetil-17beta-hidroxi-17alfatetnil-estreno.

Por esterificación, este compuesto ha sido convertido en los 17-ésteres derivados del ácido acético, ácido valérico, ácido fenilpropiónico y ácido succínico.

29



Ejemplo IX

Por el método descrito en el ejemplo IV, el compuesto según el ejemplo VIII ha sido convertido en el

5 $\Delta^{5(10)}$ -7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-17alfa-vinil-estreno y el $\Delta^{5(10)}$ -7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-17alfa-etil-estreno.

Estos compuestos han sido convertidos, por esterificación, en los 17-ésteres derivados del ácido acético, ácido cáprico y ácido esteárico.

10

Ejemplo X

Por el método descrito en el ejemplo V, el $\Delta^{5(10)}$ -7alfa,18-dimetil-17-ceto-estreno ha sido convertido en los correspondientes compuestos de 17beta-hidroxi-17alfa-metil y 17-beta-hidroxi-17alfa-butil, por medio
15 de una reacción de condensación con bromuro de metilmagnesio y bromuro de butilmagnesio.

Ejemplo XI

De la misma manera descrita en los ejemplos VI y VII, el $\Delta^{5(10)}$ -3-ceto-7alfa-18,18-trimetil-17beta-
20 hidroxi-estreno ha sido convertido en el correspondiente derivado de 3-desoxo- y su compuesto 17-ceto.

Por medio de una reacción de etinilación de reducciones, el $\Delta^{5(10)}$ -7alfa,18,18-trimetil-17-ceto-estreno ha sido convertido en los correspondientes deriva-
25 dos de 17beta-hidroxi-17alfa-etinilo, 17beta-hidroxi-17alfa-vinilo y 17beta-hidroxi-17alfa-etilo.

Ejemplo XIII

Una mezcla de 60,37 g de Δ^4 -3-ceto-7alfa, 18-dimetil-17beta-hidroxi-estreno-17-benzoato, 417 ml de anhídrido de ácido acético, 209 ml de cloruro de acetilo y 21 ml de piridina seca es sometida a reflujo durante 3 horas, después es enfriada y vertida en 8 litros de agua de hielo, después de lo cual la mezcla acuosa es agitada durante 1 hora y los cristales formados son separados por filtración, lavados con agua que contiene 1% de piridina, y evaporados hasta sequedad en vacío, obteniéndose el $\Delta^{3,5}$ -3beta-acetoxi-17beta-benzoiloxi-7alfa, 18-dimetil-estradieno.

A una disolución de 23 g de esta sustancia en 360 ml de tetrahidrofurano y 700 ml de etanol de 96%, se añade una disolución de 23 g de borohidruro de sodio en 450 ml de etanol al 70%, después de lo cual se añade ácido clorhídrico diluido a 0°C. La mezcla es evaporada en vacío casi hasta sequedad, obteniéndose el Δ^5 -3beta, 17beta-dihidroxi-7alfa-18-dimetil-estreno-17-benzoato.

Veinte gramos de este compuesto son disueltos en 50 ml de cloruro de metileno, y después se añaden gota a gota 20 ml de cloruro de tionilo. La mezcla es mantenida a temperatura ambiente durante 3 horas, vertida en agua de hielo, y sometida a extracción con cloruro de metileno. El extracto es lavado con una disolución de bicarbonato de sodio y después es cromatografiado sobre gel de sílice, obteniéndose el 17-benzoato de Δ^5 -3beta-cloro-7alfa, 18-dimetil-17beta-hidroxi-estreno.

26.1.1970

- 17 -

376027



en 600 ml de metanol y 200 ml de dioxano se añaden 15 g de hidróxido de potasio en 50 ml de agua. La mezcla es sometido a reflujo durante 3 horas, evaporada en vacío casi hasta sequedad, vertida en agua, sometida a extracción con cloruro de metileno, lavada con agua, secada, evaporada hasta sequedad y cromatografiada sobre gel de sílice, obteniéndose el Δ^5 -3beta-cloro-7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-estreno.

10

Ejemplo XIII

Una disolución de 18 g de 17-benzoato de Δ^5 -3beta-cloro-7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-estreno obtenido según el ejemplo XII, en 360 ml de éter absoluto, es añadida a una disolución de 18 g de litio en 510 ml de amoníaco líquido. La mezcla es agitada durante 2 horas y después se añaden 60 ml de alcohol de 96%, el amoníaco es evaporado y el residuo diluido con agua de hielo. La mezcla acuosa es sometida a extracción con éter, lavada con agua, secada y evaporada hasta sequedad en vacío, y el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice, obteniéndose el Δ^5 -7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-estreno.

15

20

Ejemplo XIV

Por el procedimiento descrito en el ejemplo II, los compuestos según los ejemplos XII y XIII son convertidos en los correspondientes compuestos 17-ceto.

25

Por los métodos descritos en los anteriores ejemplos, estos dos compuestos 17.ceto han sido convertidos en los compuestos siguientes:

30

376027

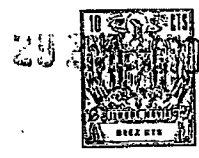


- Δ^5 -3beta-cloro-7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-17alfa-etinil
estreno.
- Δ^5 -3beta-cloro-7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-17alfa-
vinil-estreno.
- 5 Δ^5 -3beta-cloro-7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-17alfa-
etil-estreno.
- Δ^5 -3beta-cloro-7alfa,17alfa,18-trimetil-17beta-hidroxi-
estreno.
- 10 Δ^5 -3beta-cloro-7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-17alfa-
metalil-estreno.
- Δ^5 -7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-17alfa-etinil-estreno.
- Δ^5 -7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-17alfa-vinil-estreno.
- Δ^5 -7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-17alfa-etil-estreno.
- 15 Δ^5 -7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-17alfa-propinil-es-
treno.
- Δ^5 -7alfa,18-dimetil-17beta-hidroxi-17alfa-butadienil-
estreno.

Por esterificación han sido preparados 17-
acilatos de estos compuestos, derivados del ácido acé-
20 tico, ácido caprónico, ácido fenilpropiónico, ácido
ciclohexil butírico, ácido cáprico y ácido palmítico, y
por esterificación los éteres de 17-metilo, 17-propilo,
17-hexilo, 17-metilvinilo y 17-butilvinilo.

Esta solicitud que corresponde a la presen-
25 tada en Holanda, el 30 de Enero de 1969, bajo el núme-
ro 6901532, se acoge a los beneficios del artículo 51
del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

376027

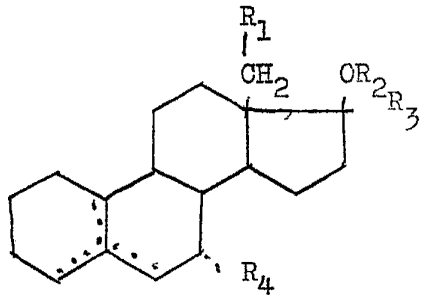


- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por veinte años son los siguientes:

5

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos 3-desoxo-19-nor-esteroides, caracterizado por preparar un compuesto de la fórmula



10

en la que R_1 = un grupo de alcohol con 1-3 átomos de C, R_2 = hidrógeno, un grupo acilo o un grupo éter, R_3 = hidrógeno o un grupo alcohol, alqueno o alquino inferior con 1-6 átomos de carbono, o $OR_2 + R_3$ forman conjuntamente un grupo ceto, R_4 = un grupo alcohol con 1-4 átomos de C, y en la que hay un doble enlace que parte del átomo de carbono 5, a partir del correspondiente compuesto oxigenado en la posición 3, que en la posición 17 puede tener ya los sustituyentes indicados en la fórmula anterior, por escisión mediante reducción del sustituyente en posición 3, e introduciendo después, si se desea, los sustituyentes indicados en la

15

20



posición 17 por cualquier método conocido per se.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la producción de los Δ^4 - y $\Delta^{5(10)}$ -3-desoxo-esteroides se toma el correspondiente compuesto 3-ceto como producto de partida, cuyo grupo 3-ceto es escindido convirtiéndolo en un grupo 3-tiocetálico, y reducción posterior.

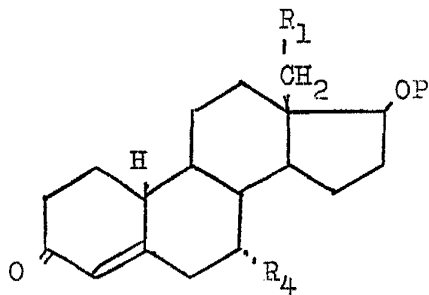
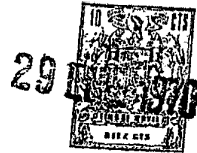
3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la disociación reducción del grupo 3-tiocetálico tiene lugar tratándolo con un metal alcalino en amoníaco líquido o una amina alifática primaria inferior.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la producción de los $\Delta^{5(6)}$ -3-desoxo-esteroides se emplean los compuestos 3-hidroxi-
15
lados como material de partida, cuyo grupo de 3-hidroxi-
lo es convertido en un grupo de 3-halo- o 3-sulfonilo por
halogenación o sulfonilación, después de lo cual el sustituyente en posición 3 así obtenido es escindido o se-
20
parado por reducción.

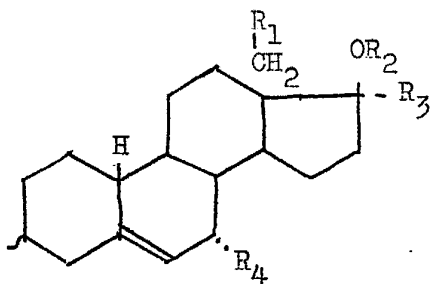
5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la escisión reductora del sustituyente en posición 3 es efectuada tratándolo con un metal alcalino en amoníaco líquido, una amina primaria alifática inferior o un alcohol, o por tratamiento con un
25
hidruro de aluminio.

6.- Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por tomar como producto de partida un compuesto de la fórmula

376027



5 en la que R_1 y R_4 tienen el significado indicado anteriormente, y P = un grupo éster o un grupo éter, que es hidrolizado menos fácilmente que el grupo de 3-acilo que ha de ser introducido después de éste, compuesto
10 que es convertido de una manera convencional en un acilato de 3-enol, seguido de reducción del doble enlace enlace entre los átomos de carbono 3 y 4, después de lo cual el compuesto de Δ^5 -3-hidroxi es convertido en el correspondiente esteroide de Δ^5 -3-halo- o Δ^5 -3-sulfonilo- por halogenación o sulfonilación, después
15 de lo cual el grupo 17-hidroxi protegido es hidrolizado y después, si se desea, convertido en el compuesto de 17-beta-hidroxi-17alfa-alcoholo-(alquenilo o alquini- lo) por oxidación y alcoholación, y/o, si desea, en los correspondientes compuestos de 17-aciloxi, que conducen a los nuevos compuestos de la fórmula



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado indicado anteriormente, y X = un átomo de halógeno o un grupo



29 ENE 1970

sulfoniloxi.

7.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 6, caracterizado porque los esteroides de 17alfa-alcohilo- y de 17alfa-alquenilo- según la invención son preparados por reducción de los correspondientes 17alfa-alquinil-esteroides.

8.- Un procedimiento para la preparación de nuevos 3-desoxo-19-nor-esteroides.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

La presente memoria consta de veintitrés hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 ENE 1970
P.A.

Alberto de Lizasoain
Per Foderi

376027

SAP/
26.1.1970