

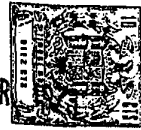
PATENTE DE INVENCION

Case 600-6203/B/II.

3700/MO/HD.

386530

14 ABR



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. S.	
CLASE <u>C 07</u>	<u>A 61</u>
SUBCLASE <u>C</u>	<u>h</u>

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTEROIDES  
SUSTITUIDOS.

=====  
*Solicitante:* SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

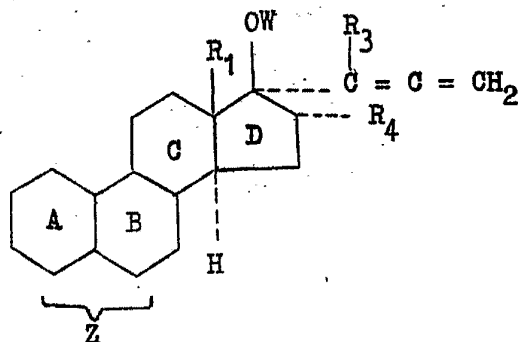
=====  
Esta invención se relaciona con esteroides  
sustituídos y particularmente con la preparación de  
17  $\alpha$ -(alquilo inferior)alenil carbinoles.

De acuerdo con nuestra invención proporci  
5. namos un procedimiento para la producción de un com-



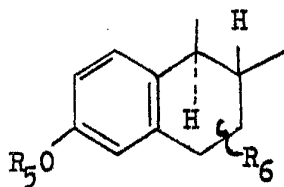
386530

puesto de fórmula Iw,

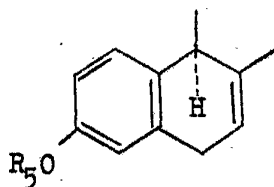


5. en la que W representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, y cada una de R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, R<sub>4</sub> representa hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcanciloxi conteniendo de 2 a 4 átomos de carbono, Z, que abarca los anillos A y B y los sustituyentes en los mismos, representa

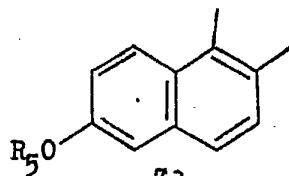
10.



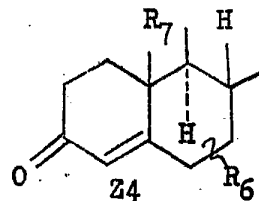
Z1



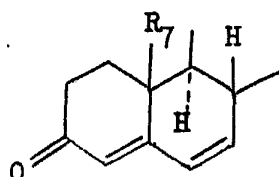
Z2



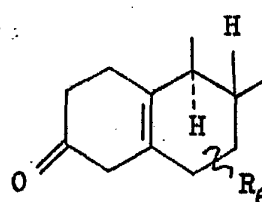
Z3



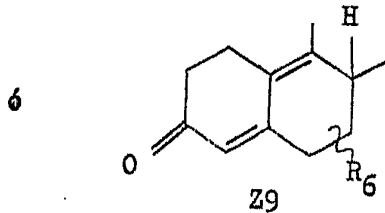
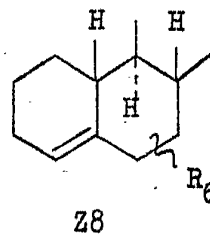
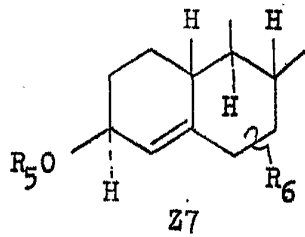
Z4



Z5



Z6



5.

en las que  $R_5$  representa hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono o un grupo alcanilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono,  $R_6$  representa hidrógeno, un grupo 6  $\alpha$ -metilo o un grupo 7  $\alpha$ -metilo,  $R_7$  representa hidrógeno o un grupo metilo, y  $R_8$  representa hidrógeno, halógeno con un peso atómico de 19 a 36, o un grupo metilo,

10.

(i) cuando los anillos A y B están representados por Z1, en donde  $R_6$  representa hidrógeno y  $R_5$  representa hidrógeno o un grupo alcanilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, entonces o a)  $R_4$  significa hidrógeno, o b) W representa un grupo metilo;

15.

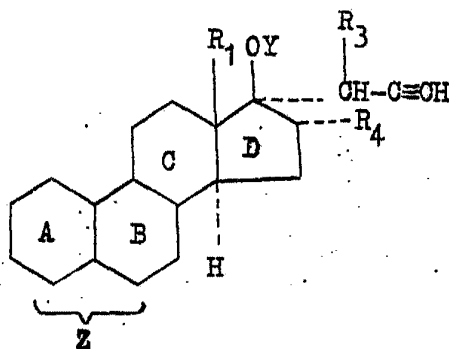
(ii) cuando W representa hidrógeno,  $R_3$  representa un grupo metilo,  $R_4$  representa hidrógeno y los anillos A y B están representados por a) Z7, en donde  $R_6$  representa hidrógeno, entonces  $R_5$  representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono, o por b) Z8, entonces  $R_6$  representa un grupo 6  $\alpha$ -metilo o un grupo 7  $\alpha$ -metilo;

20.

(iii) cuando cada una de  $R_4$  y  $R_6$  representa hidrógeno,  $R_3$  representa un grupo metilo y los anillos A y B están



representados por Z4, entonces a) W representa metilo, o  
 b) cuando W representa hidrógeno, R<sub>7</sub> representa hidrógeno;  
 (iv) cuando cada una de R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> representa hidrógeno,  
 W representa hidrógeno y los anillos A y B están representados  
 5. por Z1, entonces R<sub>3</sub> representa un grupo alquilo que contiene  
 2 ó 3 átomos de carbono, caracterizado porque se isomeriza un  
 compuesto de fórmula Q,



Q

10. en la que Y significa un grupo metilo o un grupo protector  
 estable bajo condiciones básicas, y R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y Z tienen  
 los significados arriba indicados, con la condición de que  
 cuando Z representa Z4, Z5, Z6 ó Z9, entonces la estructura  
 Z tiene la forma protegida y cuando la estructura Z contiene  
 un grupo -OH en la posición 3, entonces la estructura Z tiene  
 15. facultativamente la forma protegida, sometiendo el compuesto  
 de fórmula Q a condiciones básicas fuertes en un disolvente,  
 y convirtiendo cualquier forma protegida de la estructura Z  
 en una forma no protegida de la misma, y cuando Y significa  
 un grupo protector estable bajo condiciones básicas, disocian  
 20. do tal grupo protector en el compuesto resultante para formar  
 un compuesto de fórmula IW, en la que W significa un átomo de  
 hidrógeno.

La expresión "forma protegida" significa que la es-  
 tructura Z está protegida contra siendo afectada por las con-



5. condiciones de la reacción mediante un grupo protector usual estable a las condiciones de la reacción, el grupo de protección siendo de tal naturaleza que la forma protegida de la estructura Z se transforma fácilmente mediante procedimientos conocidos en la forma no protegida.

10. La isomerización del procedimiento puede efectuarse usando como medio fuertemente básico, por ejemplo, hidróxido potásico, ya sea en etanol o butanol. La reacción puede efectuarse a una temperatura de hasta 180°C, de preferencia 50° a 150°C y con mayor preferencia a una temperatura de aproximadamente 70°C. Entre los disolventes adecuados para la isomerización se incluyen, por ejemplo, acetamida dimetílica, etanol, butanol y preferentemente dimetilsulfóxido. La isomerización se efectúa preferentemente en ausencia de agua. Se deberá tener cuidado naturalmente de que las condiciones fuertemente básicas no sean de tal naturaleza que puedan destruir la molécula esteroide. Así, de acuerdo con un procedimiento preferido, se efectúa la isomerización usando una solución de hidróxido sódico/dimetilsulfóxido. Un método preferido para la producción de una solución de hidróxido sódico/dimetilsulfóxido para usarse en esta isomerización consiste en añadir la cantidad calculada de agua a una solución de sodio metilsulfínílico en dimetilsulfóxido [*J. Amer. Chem. Soc.* 84, 866 (1962)].

25. La disociación del grupo protector 17 $\beta$ -O, cuando tal grupo es presente, puede efectuarse mediante las condiciones ácidas generalmente usadas para la disociación de tales grupos protectores, por ejemplo usando hidrato de ácido p-toluenosulfónico en solución de metanol, etanol o benceno. El grupo protector preferentemente es un grupo tetrahidropirani-

30. lo.



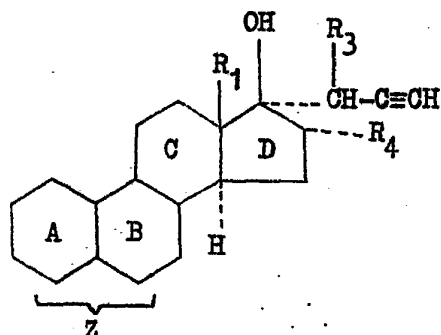
Como se ha indicado más arriba, cuando Z representa 24, 25, 26 ó 29, la estructura Z en el compuesto Q tiene la forma protegida. Cuando la estructura Z del compuesto de fórmula Q contiene un grupo 3-OH, también se prefiere que la estructura Z de este compuesto tenga la forma protegida.

5.

Las técnicas de recuperación habituales para la recuperación de materiales similares pueden usarse para obtener los compuestos de fórmula Iv de las mezclas de reacción, por ejemplo cristalización, cromatografía de columna o capa.

10.

Los compuestos de fórmula Q, en la que Y significa un grupo metilo pueden prepararse mediante metilación de compuestos correspondientes de fórmula VII,



VII

en la que  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y Z juntas con la condición tienen los significados arriba indicados en relación con los compuestos de fórmula Q, la metilación convenientemente efectuándose mediante reacción del compuesto deseado de fórmula VII con amida de litio en amoniaco líquido, seguido por tratamiento con un haluro de metilo, por ejemplo yoduro de metilo.

15.

20.

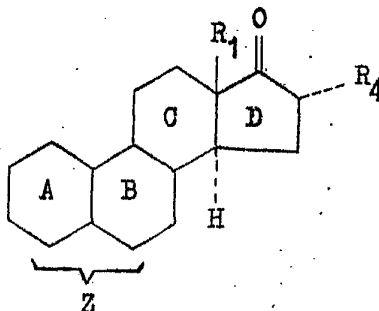
Los compuestos de fórmula Q, en la que Y significa un grupo protector estable bajo condiciones básicas pueden producirse de compuestos de fórmula VII mediante métodos de por sí conocidos para la protección de grupos  $17\beta$ -OH, por ejemplo puede introducirse un grupo  $17\beta$ -tetrahidropirranilo



haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII con dihidropirano en presencia de  $Cl_3OP$ .

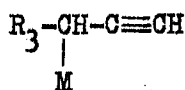
Los compuestos de fórmula VII pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IIh,

5.



IIh

en la que  $R_1$ ,  $R_4$  y Z juntas con la condición tienen los significados arriba indicados en relación con compuestos de fórmula Q, con un compuesto de fórmula VI,



VI

10.

en la que  $R_3$  tiene el significado arriba indicado, y M significa un metal activo, e hidrolizando el producto de la reacción resultante.

El metal activo puede ser por ejemplo magnesio, cinc, litio o aluminio, y la reacción puede efectuarse a una

15.

temperatura de  $0^\circ$  a  $100^\circ C$ , preferentemente aproximadamente  $20^\circ$  a  $50^\circ C$  en un medio adecuado para las reacciones con compuestos organometálicos, por ejemplo tetrahidrofurano. El producto de la reacción resultante puede hidrolizarse en un medio

20.

neutro o ligeramente básico, por ejemplo agua, una solución acuosa saturada de cloruro amónico o hidróxido sódico acuoso diluido.

Algunos compuestos de fórmula Q son conocidos y se



preparan mediante métodos revelados en la literatura. Los compuestos de fórmula Q que no hayan sido descritos específicamente en la literatura, pueden prepararse mediante métodos análogos a los conocidos para la producción de los materiales conocidos.

5.

Los compuestos de fórmula VI pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XI,



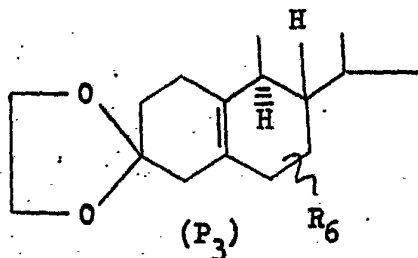
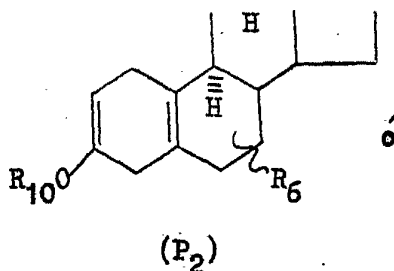
en la que X y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, con un metal M activo.

10.

Las estructuras Z de la fórmula Q y de los materiales iniciales para las mismas, que propenden a ser afectadas por las condiciones de reacción, son Z4, Z5, Z6 y Z9, y, cuando  $R_5$  es H, Z1, Z2, Z3 y Z7.

15.

Cuando la estructura Z deseada es Z4, en donde  $R_7 = \text{H}$ , entonces el grupo protegido puede ser tal como se representa por las fórmulas ( $P_2$ ) o ( $P_3$ ),



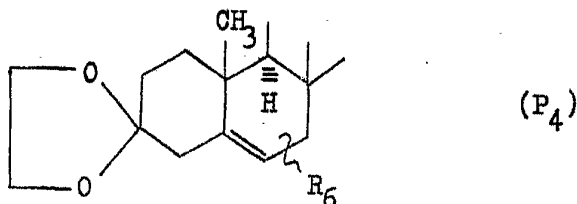
en donde  $R_6$  tiene el significado arriba indicado, y  $R_{10}$  representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y de preferencia es metilo.

20.

Cuando la estructura Z deseada es Z4, en donde

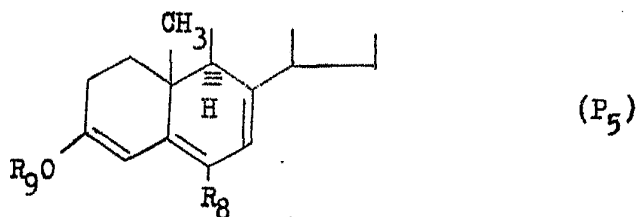


$R_7 = \text{CH}_3$ , entonces el grupo protegido puede ser tal como se representa por la fórmula (P<sub>4</sub>),



en donde R<sub>6</sub> tiene el significado arriba indicado.

5. Cuando la estructura Z deseada es Z5, entonces el grupo protegido puede ser tal como se representa por la fórmula (P<sub>5</sub>),

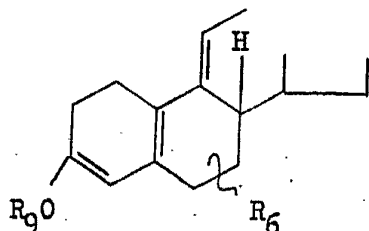
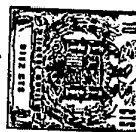


10. en la que R<sub>8</sub> tiene el significado arriba indicado, y R<sub>9</sub> significa un grupo alcancilo inferior que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono.

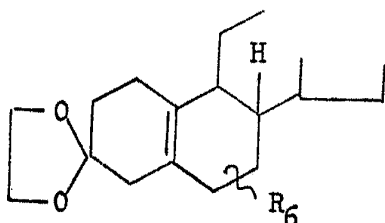
15. Cuando la estructura Z deseada es Z6, entonces el grupo protegido puede ser tal como se representa por las fórmulas (P<sub>2</sub>) o (P<sub>3</sub>).

Cuando la estructura Z deseada es Z9, entonces el grupo protegido puede ser tal como se representa por las fórmulas (P<sub>6</sub>) o (P<sub>7</sub>),

386530



(P<sub>6</sub>)



(P<sub>7</sub>)

en donde R<sub>6</sub> y R<sub>9</sub> tienen los significados arriba indicados.

Los métodos para la protección de grupos carbonilo e hidroxilo son bien conocidos en la literatura, por ejemplo

5. Capítulo 1, titulado "La protección de grupos carbonilo e hidroxilo", por John F.W. Keana, en "Steroid Reactions, An Outline for Organic Chemists" por Carl Djerassi, Holden-Day Inc., San Francisco (1963).

10. Con respecto a la disociación de grupos protectores en la estructura Z y en la posición 17 $\beta$ -O se apreciará que cuando la estructura Z y también la posición 17 $\beta$ -O tienen la forma protegida, los grupos de protección de las mismas pueden disociarse en algunos casos en una sola etapa de disociación, particularmente cuando tales grupos son de una naturaleza si-

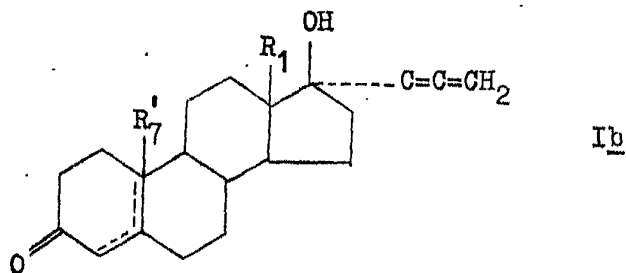
15. milar.

Un primer grupo preferido de compuestos de fórmula I<sub>w</sub> son los que contienen estructuras Z1, Z4, Z6 o Z7, en las que R<sub>6</sub> no significa hidrógeno.

Un segundo grupo preferido de compuestos de fórmula



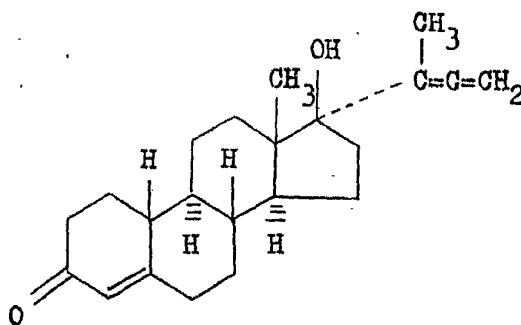
I<sub>w</sub> son los compuestos de fórmula I<sub>b</sub>,



en la que  $R_1$  tiene el significado arriba indicado, y  $R_7$  representa hidrógeno cuando el doble enlace se encuentra en la posición 4,5.

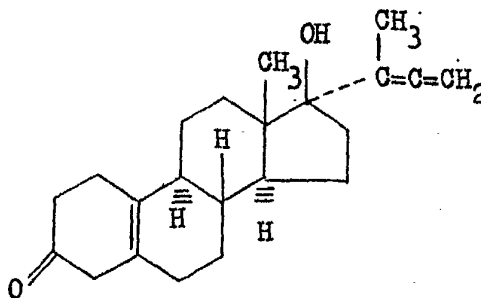
5.

De los compuestos de fórmula I<sub>b</sub> se prefieren los compuestos  $17\alpha$ -(2',3'-butadien-2'-il)-estra-4-en-17 $\beta$ -ol-3-ona,



10.

y  $17\alpha$ -(2',3'-butadien-2'-il)-estra-5(10)-en-17 $\beta$ -ol-3-ona.



Los compuestos de fórmula I<sub>w</sub> son útiles porque poseen propiedades farmacológicas.

El uso de tales compuestos está particularmente in-



5. dicado como agentes para el control de la fertilidad. Los compuestos de fórmula Iw poseen actividad progestacional, por ejemplo como lo indica el método de ensayo descrito básicamente por Elton, R.L. et al., *Experientia*, Vol. XXIII (1966), o el método descrito básicamente en *Endocrinology* 63, 464 (1958). Los compuestos de fórmula Iw en donde Z es Z1 a Z3 poseen actividad estrógena, por ejemplo en la rata tal como se ha determinado por el método descrito básicamente en *Endocrinology* 65 (1959) y *Am.J.Physiol.* 189, 355 (1957), respectivamente.
10. En estos compuestos ultimamente citados, estrogénicamente activos, la actividad progestacional es de importancia.

15. Los compuestos de fórmula Iw pueden usarse en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable y otros adyuvantes habituales que se deseen y pueden aplicarse oralmente en forma por ejemplo de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones o soluciones, o parentéricamente por ejemplo en forma de soluciones inyectables, suspensiones o emulsiones. La dosificación variará dependiendo del modo de aplicación usado y del compuesto particular que se emplee. Sin embargo, por lo general
20. se obtienen resultados satisfactorios al aplicarse los compuestos a una dosificación diaria de aproximadamente 0,05 mg a 10 mg. Esta dosificación diaria se aplica preferentemente en dosis igualmente divididas, por ejemplo dos veces por día, o en forma retard. Los expertos en la materia podrán apreciar
25. que la cantidad de la dosificación diaria es independiente del peso del cuerpo. Las formas de dosificación adecuadas para aplicación interna comprenden de aproximadamente 0,025 mg a aproximadamente 10 mg del compuesto en mezcla con un soporte o diluyente farmacéutico, sólido o líquido.

30. Mediante la selección de la estructura Z apropiada



es posible preparar compuestos puramente progestacionales (como lo indica el ensayo de Clauberg) con alta capacidad de absorción. El uso de tales compuestos está indicado en el control de la fertilidad de cuadrúmanos superiores, tal como se ha pronosticado basándose en pruebas endocrinológicas bien establecidas. Estos compuestos pueden usarse solos en un tipo de tratamiento puramente progestacional, o, preferentemente, en mezcla (o "en sucesión") con cantidades menores de materiales estrógenos.

5.

10.

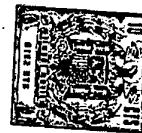
Mediante la selección de la estructura Z apropiada, también es posible preparar compuestos de actividad deciduo-génica, es decir compuestos con una actividad progestacional-estrógena mixta, también de alta capacidad de absorción. Estos compuestos abren un nuevo camino hacia el control de la fertilidad en cuadrúmanos superiores, es decir una terapia progestacional-estrógena mediante la aplicación de solo una especie química durante todo el periodo de tratamiento. El uso de tales compuestos también está indicado en el control de síntomas que pueden conducir a la deficiencia ovárica.

15.

20.

Una formulación representativa adecuada para aplicación oral es una tableta preparada mediante las técnicas habituales de elaboración de tabletas y que contiene lo siguiente:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Partes por peso</u>
25.	Compuesto de fórmula <u>Iw</u> , por ejemplo	
	17 $\alpha$ -(2',3'-butadien-2'-il)-estra-4-en-	2,5
	17 $\beta$ -ol-3-ona	
	tragacanto	2
	lactosa	87
30.	almidón de maíz	5



386530

Ingredientes

Partes por peso

talco	3
estearato de magnesio	0,5

- Los compuestos de fórmula Iw también poseen efectos anabólicos en animales. Por lo tanto su uso está indicado en la veterinaria, y pueden aplicarse en combinación con un diluyente o soporte, veterinariamente aceptable, en forma oral o parentérica, por ejemplo en los alimentos, en el agua de beber, como píldora o en otra forma de dosis única. La dosificación variará dependiendo del modo de aplicación usado y del compuesto particular que se emplee. Sin embargo, por lo general se obtienen resultados satisfactorios al aplicarse los compuestos a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 a 50 mg. Esta dosificación diaria se aplica preferentemente en dosis igualmente divididas, por ejemplo dos veces por día, o en forma retard. Las formas de dosificación adecuadas para aplicación interna comprenden de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg del compuesto en mezcla con un soporte o diluyente farmacéutico, sólido o líquido.
- Esta invención queda ilustrada pero no limitada por los Ejemplos siguientes en los que las temperaturas están indicadas en grados centígrados.
- EJEMPLO 1: 17 $\alpha$ -(Buta-1',2'-dien-3'-il)-17 $\beta$ -metoxi-7 $\alpha$ -metilestra-5(10)-en-3-ona
- Etapa a: A una suspensión agitada de 5,7 g de cinc en granos en 5,0 cc de tetrahidrofurano se le añade lentamente a 10°C 11,6 g de 3-bromo-1-butino, disuelto en 60 cc de tetrahidrofurano. Al reactivo de cinc así preparado se le añade una solución de 5,0 g de 3-metoxi-7 $\alpha$ -metilestra-2,5(10)-dien-17-ona, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante

POOR  
QUALITY



18 horas. Después de descomponer cuidadosamente con 100 cc de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 normal, se obtiene el producto de esta etapa a),

5.  $17\alpha$ -(1'-butin-3'-il)-3-metoxi-7 $\alpha$ -metilestra-2,5(10)-dien-17 $\beta$ -ol, en forma de espuma, extrayendo la mezcla de la reacción con acetato etílico (5 x 100 cc) y evaporando los extractos de acetato etílico lavados (3 x 20 cc de agua) y secados (sulfato sódico).

10. Etapa b: A una suspensión de amida de litio (preparada de 0,7 g de metal de litio, 150 cc de amoníaco líquido y una cantidad catalítica de nitrato férrico) se le añaden 3,54 g del producto arriba obtenido, disuelto en 150 cc de tetrahidrofurano. Después de 2 horas a  $-35^{\circ}\text{C}$ , se añaden 14,2 g de yoduro metílico; finalmente, después de otras 3 horas a  $-35^{\circ}\text{C}$ , se deja escapar el amoníaco. Se añade cuidadosamente 0,01 g de cresol dibutílico terc. y 200 cc de agua, y se concentra la mezcla en un vacío (30 mm de Hg,  $15^{\circ}\text{C}$ ) hasta que precipita el producto de esta etapa b), el  $17\alpha$ -(1'-butil-3'-il)-3,17 $\beta$ -dimetoxi-7 $\alpha$ -metilestra-2,5(10)-diene, en forma de sólido, y puede ser aislado mediante filtración.
- 15.
- 20.

- Etapa c: El producto de la etapa b) se somete a isomerización calentándolo durante 18 horas a  $70^{\circ}\text{C}$  con una solución de hidróxido de sodio/dimetilsulfóxido (preparada disolviendo 12 g de hidruro de sodio en 200 cc de dimetilsulfóxido seco a  $70^{\circ}\text{C}$ , y luego añadiendo con enfriamiento 8,55 g de agua). El producto de esta etapa c), un aceite, se obtiene vertiendo la mezcla sobre 500 g de hielo, extrayendo con benceno (5 x 50 cc) y evaporando la solución de benceno secada hasta sequedad. El producto de esta etapa c) es el  $17\alpha$ -(buta-1',2'-dien-3'-il)-3-17 $\beta$ -dimetoxi-7 $\alpha$ -metilestra-2,5(10)-diene.
- 25.
- 30.



5. Etapas d: El producto de la última etapa c) se deja reaccionar con una solución de 5,0 g de ácido oxálico en 100 cc de metanol al 90 %. Después de 12 horas a 30°C, se añade una cantidad adicional de agua y se extrae el producto 5 veces con 20 cc de cloruro metilénico cada vez. Las capas de cloruro metilénico lavadas y secadas se evaporan para proporcionar el producto del título, la  $17\alpha$ -(buta-1',2'-dien-3'-il)- $17\beta$ -metoxi- $7\alpha$ -metilestra-5(10)-en-3-ona.

10. EJEMPLO 2:  $17\alpha$ -(Hexa-1',2'-dien-3'-il)- $6\alpha$ -metil-androst-4-en- $17\beta$ -ol-3-ona

15. Sustituyendo 3-metoxi- $7\alpha$ -metilestra-2,5(10)-dien-17-ona del Ejemplo 1, etapa a), por 3-etilenodioxo- $6\alpha$ -metil-androst-5-en-17-ona, preparando en la misma etapa a) el reactivo orgánico de cinc a partir de 3-bromo-1-hexino (en lugar de 3-bromo-1-butino) y finalmente sometiendo el material así obtenido a los tratamientos descritos en el Ejemplo 1, etapas b), c) y d), se obtiene el producto del título, la  $17\alpha$ -(hexa-1',2'-dien-3'-il)- $6\alpha$ -metil-androst-4-en- $17\beta$ -ol-3-ona. Esta se purifica mediante cromatografía de columna sobre 60 g de gel de sílice con benceno/cloroformo 1:4 como eluyente, y se recristaliza de acetona/metanol.

20.

EJEMPLO 3:  $17\alpha$ -(Buta-1',2'-dien-3'-il)-estra-4,9-dien- $17\beta$ -ol-3-ona

25. Sustituyendo 3-metoxi- $7\alpha$ -metilestra-2,5(10)-dien-17-ona del Ejemplo 1 por 3-etilenodioxiestra-5(10),9(11)-dien-17-ona, y trabajando en forma análoga a la indicada en las etapas a), b), c) y d) del Ejemplo 1 se obtiene el producto del título, la  $17\alpha$ -(buta-1',2'-dien-3'-il)-estra-4,9-dien-3-ona.

30. EJEMPLO 4:  $17\alpha$ -(Buta-1',2'-dien-3'-il)-6-fluoroandrost-4,6-dien- $17\beta$ -ol-3-ona

386530



5. Sustituyendo 3-metoxi-7 $\alpha$ -metilestra-2,5(10)-dien-17-ona del Ejemplo 1, etapa a), por éter 3-enol-etílico de 6-fluoroandrosta-4,6-dien-3,17-diona y trabajando en forma análoga a la indicada en las etapas b), c) y d) del Ejemplo 1 se obtiene el producto del título, la 17 $\alpha$ -(buta-1',2'-dien-3'-il)-6-fluoroandrosta-4,6-dien-17 $\beta$ -ol-3-ona.

EJEMPLO 5: 17 $\alpha$ -(Buta-1',2'-dien-3'-il)-6-cloroandrosta-4,6-dien-17 $\beta$ -ol-3-ona

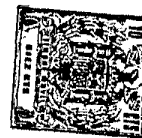
10. Sustituyendo 3-metoxi-7 $\alpha$ -metilestra-2,5(10)-dien-17-ona del Ejemplo 1, etapa a), por 6-cloroandrosta-4,6-dien-3,17-diona y trabajando en forma análoga a la indicada en las etapas b), c) y d) de dicho Ejemplo, se obtiene el producto del título, la 17 $\alpha$ -(buta-1',2'-dien-3'-il)-6-cloroandrosta-4,6-dien-17 $\beta$ -ol-3-ona.

15. EJEMPLO 6: 17 $\alpha$ -(Buta-1',2'-dien-3'-il)-6-metilandrosta-4,6-dien-17 $\beta$ -ol-3-ona

20. Sustituyendo 3-metoxi-7 $\alpha$ -metilestra-2,5(10)-dien-17-ona del Ejemplo 1, etapa a), por 6-metilandrosta-4,6-dien-3,17-diona, y trabajando en forma análoga a la indicada en las etapas b), c) y d) de dicho Ejemplo, se obtiene el producto del título, la 17 $\alpha$ -(buta-1',2'-dien-3'-il)-6-metilandrosta-4,6-dien-17 $\beta$ -ol-3-ona.

EJEMPLO 7: 17 $\alpha$ -(Buta-1',2'-dien-3'-il)-6 $\alpha$ -metilestra-4-en-17 $\beta$ -ol-3-ona

25. Sustituyendo el material inicial del Ejemplo 1, por 3-etileno-dioxi-6 $\alpha$ -metilestra-5(10)-en-17-ona y ejecutando las etapas a), b), c) y d) de dicho Ejemplo, se obtiene el producto del título, la 17 $\alpha$ -(buta-1',2'-dien-3'-il)-6 $\alpha$ -metilestra-4-en-17 $\beta$ -ol-3-ona.

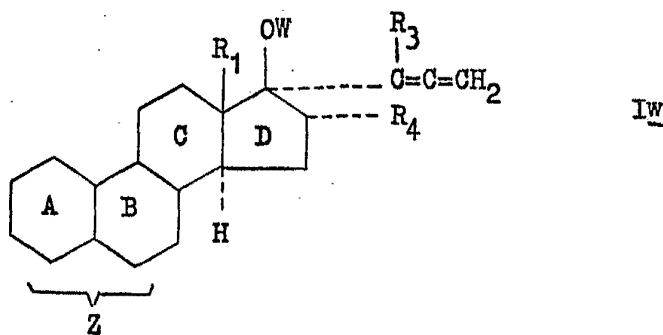


NOTA

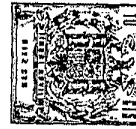
**386530**

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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 dos solicitudes de patente presentadas en Norteamérica con los nos. y fechas: 720.342 de 10 de abril de 1968 y 759.516 de 12 de septiembre de 1968 y a una solicitud de patente presentada en Suiza con el nº 4684/69 de 27 de marzo de 1969, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:

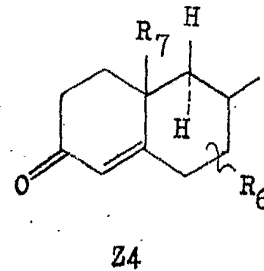
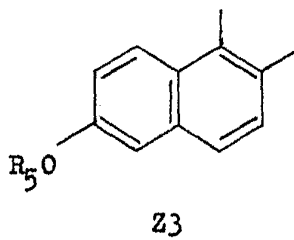
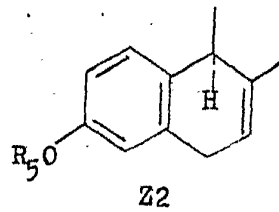
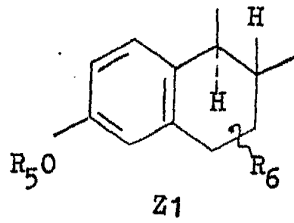
5. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTEROIDES SUSTITUIDOS; ca-  
racterizándose por lo siguiente:
10. 1.- Procedimiento para la obtención de esteroides sustituidos de fórmula Iw:
- 15.



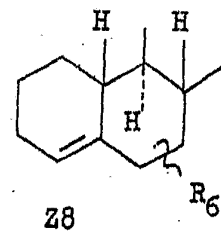
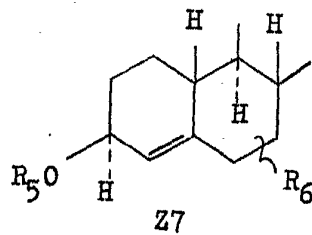
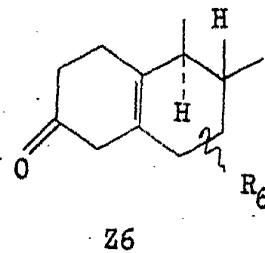
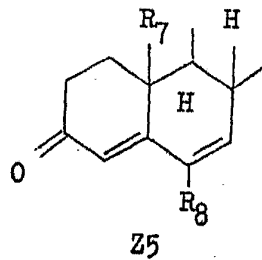
20. en la que W significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y cada una de  $R_1$  y  $R_3$ , que pueden ser iguales o diferentes, representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono,  $R_4$  representa hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcanciloxi conteniendo de 2 a 4 átomos de carbono, Z, que



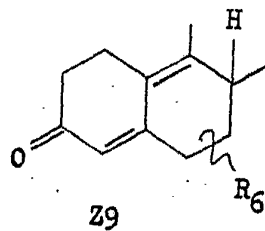
abarca los anillos A y B y los sustituyentes en los mismos, representa



5.



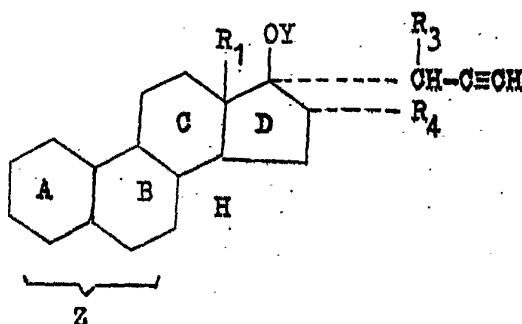
6



POOR QUALITY



5. en las que  $R_5$  representa hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono o un grupo alcancilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono,  $R_6$  representa hidrógeno, un grupo  $6\alpha$ -metilo o un grupo  $7\alpha$ -metilo,  $R_7$  representa hidrógeno o un grupo metilo, y  $R_8$  representa hidrógeno, halógeno con un peso atómico de 19 a 36, o un grupo metilo, y (i) cuando los anillos A y B están representados por Z1, en donde  $R_6$  representa hidrógeno y  $R_5$  representa hidrógeno o un grupo alcancilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, entonces
10. 6 a) R significa hidrógeno, 6 b) W representa un grupo metilo; (ii) cuando W representa hidrógeno,  $R_3$  representa un grupo metilo,  $R_4$  representa hidrógeno y los anillos A y B están representados por A) Z7, en donde  $R_6$  representa hidrógeno, entonces
15.  $R_5$  representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono, 6 por B) Z8, entonces  $R_6$  representa un grupo  $6\alpha$ -metilo o un grupo  $7\alpha$ -metilo; (iii) cuando cada una de  $R_4$  y  $R_6$  representa hidrógeno,  $R_3$  representa un grupo metilo y los anillos A y B están representados por Z4, entonces
20. a) W representa metilo, o b) cuando W representa hidrógeno,  $R_7$  representa hidrógeno; (iv) cuando cada una de  $R_4$  y  $R_6$  representa hidrógeno, W representa hidrógeno y los anillos A y B están representados por Z1, entonces  $R_3$  representa un grupo alquilo que contiene 2 ó 3 átomos de carbono, caracterizado porque se isomeriza un compuesto de fórmula Q,
- 25.





- en la que Y significa un grupo metilo o un grupo protector tal como un grupo tetrahidropirranilo estable bajo condiciones básicas, preferentemente en una solución de hidróxido sódico/dimetilsulfóxido y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y Z tienen los significados arriba indicados, con la condición de que cuando Z representa Z<sub>4</sub>, Z<sub>5</sub>, Z<sub>6</sub> ó Z<sub>9</sub>, entonces la estructura Z tiene la forma protegida, y cuando la estructura Z contiene un grupo -OH en la posición 3, entonces la estructura Z tiene facultativamente la forma protegida, sometiendo el compuesto de fórmula Q a condiciones básicas fuertes en un disolvente, y convirtiendo cualquier forma protegida de la estructura Z en una forma no protegida de la misma, y cuando Y significa un grupo protector estable bajo condiciones básicas disociando tal grupo protector en el compuesto resultante para formar un compuesto de fórmula IV, en la que W significa un átomo de hidrógeno.
- 5.
- 10.
- 15.

2.- Procedimiento para la obtención de esteroides sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

14 ABR. 1973

Madrid,

SANDOZ A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MUÑOZ  
c/ El Encanto, 1, Costa Fernández