

NORETINDRONA

Nombre químico: 19-nor-17 α -etinilandrosteno-17 α -ol-3-ona

Es un progestágeno derivado de la 19-nortestosterona, constituye el primer anticonceptivo oral jamás sintetizado, llamada también “mini-píldora”, descrito el 22 de noviembre de 1951 por el norteamericano Carl Djerassi y los mexicanos: Luis Miramontes y George Rosenkranz en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) bajo los números de patente: 58545 y 58464 (patente de procedimiento: Método Para Preparar Derivados Del Ciclo Pentano Perhidrofenantreno). Posteriormente el 1 de mayo de 1956 se otorga protección bajo patente por la Oficina de Patentes de Estados Unidos: US 2744122, reclamando fecha de prioridad de la solicitud mexicana: 22 de noviembre de 1951 (patente de producto y procedimiento: Delta 4-19-nor-17alpha-ethinylandrosten-17beta-ol-3-one and process), todas ellas asignadas a Laboratorios Syntex S.A. Considerada como uno de los inventos más importantes de los últimos 2000 años por científicos y pensadores en Estados Unidos.

La noretindrona está indicada para prevenir la concepción (embarazo) por supresión de la ovulación, espesamiento del moco cervical para inhibir la penetración del espermatozoide, disminución de los picos de LDL y FSH, enlentecimiento del movimiento de las trompas de falopio y alterando el endometrio. El 11 de mayo de 1960 fue aprobado por el gobierno de Estados Unidos FDA (U.S. Food Drug Administration), cada año sucesivo, el número de mujeres que usaba la píldora aumentaba por millares. Para 1967, más de 12 millones de mujeres en todo el mundo estaban usando la píldora anticonceptiva.

Esta extraordinaria invención en la década de los 60 contribuyó al control de la natalidad y mejorar la salud reproductiva de miles de mujeres, ya que les brindó la oportunidad de decidir cuándo y cuántos hijos tener. Esto generó una serie de interrogantes éticas (ético-médicas) y discusiones en todas partes del mundo, denominada por conservadores políticos y religiosos como la “revolución sexual”.

Dra. Rocío Chenguayén Guevara.

Colegio Médico del Perú (CMP) N° 35433



Exp. 32543.

CLASE: 09--1.

PATENTE No. 58464.

INVENCIÓN: "MÉTODO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL CICLO
PENTANO PERHIDRO FENANTRENO".

FECHA LEGAL: NOVIEMBRE 22 DE 1951.

fto.

22 Noviembre 1951

EXP. - 32593.
Cl. 09-1
Pat. 58464.

METODO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL
CICLOPENTANO PERHIDRO FENANTRENO.

Inventores: CARL DJERASSI, de nacionalidad norteamericana, LUIS MIRAMONTES y JORGE ROSENKRANZ, ambos de nacionalidad mexicana, todos con residencia en la Ciudad de México, D. F., EE. UU. Mexicanos.

Propietaria: SYNTEX, S. A., Kilómetro 13 1/2 Carretera México-Toluca, México, D. F., México.

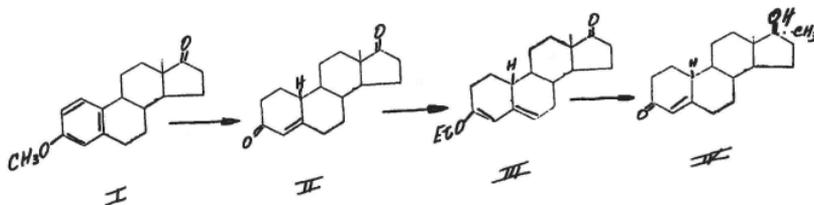
El presente invento se refiere a ciertos nuevos derivados del ciclo-pentano perhidro fenantreno y a un método para prepararlos.

En particular, se refiere a la preparación de los así llamados nor-compuestos esteroidales. En nuestra solicitud de patente mexicana, Expediente No. 31515 registrada en la Oficina Mexicana de Patentes el día 30 de mayo de 1951, hemos descrito un método para preparar la Δ^4 -19-nor-pregnen-3,20-diona (19-nor-progesterona) que es un homólogo de la progesterona diferenciándose de ésta por la falta del grupo metilo angular en posición 10 de la molécula. La actividad luteinizante de este compuesto es mucho mayor que la de la progesterona natural.

El presente invento se refiere a una extensión del método descrito en nuestra solicitud de patente antes mencionada a otros compuestos esteroidales, particularmente a compuestos de la serie del androstano. Hemos logrado preparar algunos 19-nor compuestos que son de interés no solamente como posibles substitutos mejorados de las hormonas conocidas sino también como intermediarios importantes para la preparación química de los 19-nor compuestos de la serie de las hormonas corticales.

- 2 -

Nuestro invento queda ilustrado por la siguiente serie de reacciones:



Partiendo del éter metílico de la estrona (fórmula I) y usando el método descrito en nuestra solicitud anterior (tratando el compuesto en amoníaco líquido con litio o sodio metálico, seguido por hidrólisis ácida y oxidación del 17-hidroxi compuesto resultante con ácido crómico) se preparó la Δ^4 -19-nor-androsten-3,17-diona (fórmula II). Con objeto de poder efectuar una reacción selectiva en el grupo cetónico en posición 17, este compuesto se trató primero con ortoformiato de etilo en presencia de clorhidrato de piridina, para formar un éter enol, esto es, la $\Delta^{3,5}$ -19-nor-3-etoxy-androstadien-17-ona (fórmula III) la cual se trató con bromuro de metil magnesio seguido por hidrólisis, para dar la Δ^4 -19-nor-17 α -metil-androsten-17 β -ol-3-ona (fórmula IV; nor-metil-testosterona). El compuesto expresado por la fórmula IV, es el 19-nor-análogo de la potente hormona de actividad oral; 17-metil-testosterona.

EJEMPLO No. 1

En un matras de fondo redondo con tres bocas aislado en una caja de cartón con algodón, se disolvieron 7,5 g. de 3-metoxi-estrone en 750 cc de dicxano anhidro. Enseguida se agregaron, con agitación mecánica, 2 l tros de amoníaco líquido anhidro, seguido de 15 g. de litio metálico en alambre. Esta adición duró 15 minutos. Se continuó la agitación y, después de 1 hora, se agregaron desde un embudo de separación, 150 cc. de alcohol absoluto con un velocidad tal que no provocara saltos: una vez

= 3 =

desaparecida la coloración azul, se agregaron en la misma forma 500 cc. de agua. Se evaporó el amoníaco al baño de vapor y se recogió el producto en 2 litros de agua. Se extrajo primero con éter y después con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron a neutralidad y se evaporaron a sequedad al vacío, dando un rendimiento de 7.4 g. de un aceite ligeramente amarillo.

El aceite así obtenido se disolvió en 400 cc. de metanol y se reflujo durante 1 hora con 150 cc. de ácido clorhídrico 4-normal. Se vertió en una solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó a neutralidad, se secó con sulfato de sodio y se evaporó a sequedad dejando un residuo de 7.2 g. de un aceite amarillo. Este compuesto tiene absorción selectiva en el espectro ultravioleta a $240\text{m}\mu$ ($\log \epsilon 4.31$), característica de la $\Delta^4\text{-3-cetona}$.

A una solución del producto así obtenido en 100 cc. de ácido acético, se le agregó, con agitación mecánica y manteniendo la temperatura a menos de 20°C , una solución de 2.7 g. de ácido crómico en 20 cc. de agua y 50 cc. de ácido acético. La mezcla se dejó reposando durante 90 minutos y se le agregaron 50 cc. de metanol. Se concentró al vacío (a una presión de 22 mm.). El residuo se extrajo con éter y se lavó la solución etérea a neutralidad. Después de secarla y concentrarla se obtuvieron 7 g. de cristales pastosos. El cromatograma de este producto sobre alúmina F-20 eluyendo con éter dió 3.2 g. de $\Delta^4\text{-19-nor-androsten-3,17-diona}$ con p.f. $163\text{-}167^\circ$.

EJEMPLO No. 2

Siguiendo el método descrito en el Ejemplo No. 1, pero utilizando 15 g. de sodio metálico en lugar de litio metálico, se obtuvo exactamente el mismo resultado.

- 4 -

EJEMPLO No. 3

A una solución de 2 g. de Δ^4 -19-nor-androsten-3,17-diona en 50 cc. de bencol libre de tiofeno, se agregaron 0.4 g. de clorhidrato de piridina. Se destiló una pequeña porción del solvente para eliminar huellas de humedad. Se agregaron 4 cc. de alcohol absoluto y 4 cc. de ortofor-miato de etilo y se refluó la mezcla durante 3 horas. Se destilaron 5 cc. de la mezcla y se agregaron 4 cc. adicionales de ortoformiato de etilo y se continuó el reflujo por 2 horas más. Se evaporó al vacío a sequedad y se recogió el residuo en éter. La solución etérea se lavó, se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó de hexano-acetona y luego de éter, para dar la $\Delta^{3,5}$ -19-nor-3-etoxi-androstadien-17-ona (III), con p.f. 140-142°C, $[\alpha]_D^{25}$ -83.05° y máximo de absorción ultravioleta a 242m μ (log e 4.4).

Una solución de 1 g. de $\Delta^{3,5}$ -19-nor-3-etoxi-androstadien-17-ona en 10 cc. de éter anhidro se agregó a una solución de 10 g. de bromuro de metil magnesio disuelto en 25 cc. de éter anhidro. La mezcla se refluó durante 2 horas y se vertió en hielo; se aciduló con ácido clorhídrico al 50% hasta llegar a un pH igual a 1, se dejó en reposo durante 1 hora y se extrajo con éter. El extracto se lavó a neutralidad, se secó y se evaporó a sequedad. Por cristalizaciones de éter-hexano se obtuvo la Δ^4 -19-nor-17 α -metil-androsten-17 β -ol-3-ona (IV), con p.f. 154-156°C, $[\alpha]_D^{25}$ +30.3° con máximo de absorción ultravioleta a 240m μ (log e 4.32).

NOVEDAD DEL INVENTO.

Habiendo descrito nuestro invento, consideramos como una novedad y por tanto reclamamos de nuestro derecho lo contenido en las siguientes cláusulas:

I.- El método para preparar la 17 α -metil-19-nor-testosterona, método que consiste en a) reducir un éter de la estrona por reacción con un

- 5 -

metal alcalino en solución de amoníaco líquido en presencia de un alcohol, hidrolizar en medio ácido el grupo éter en el producto de esta reducción, así como reoxidar su grupo oxhidrilo en C-17 al grupo ceto, para producir la 19-nor- Δ^4 -androstén-3,17-diona, b) proteger selectivamente el grupo 3-ceto, por formación de la 3-etoxi-19-nor- $\Delta^{3,5}$ -androstadién-17-ona, c) convertir el grupo 17-ceto en el agrupamiento 17 α -metil-17 β -hidroxi, y d) regenerar el agrupamiento Δ^4 -3-ceto, para obtener la 17 α -metil-19-nor-testosterona.

II.- El método según reivindicación I, en que en el paso a) se parte de una solución del éter metílico de la estrona en dioxano, el metal alcalino es el litio y el alcohol es el etanol absoluto; se hidroliza el grupo éter por reflujo con ácido clorhídrico diluido en solución metanólica y se oxida el grupo oxhidrilo en C-17 por reacción con trióxido cromo en solución de ácido acético acuoso; en el paso b) se refluja la 19-nor- Δ^4 -androstén-3,17-diona resultante con ortoformiato de etilo en mezcla con benceno y en presencia de piridina en condiciones anhidras para formar la 3-etoxi-19-nor- $\Delta^{3,5}$ -androstadién-17-ona; en el paso c) se trata este último compuesto con bromuro de metil magnesio en solución etérea; y en el paso d) se regenera el agrupamiento Δ^4 -3-ceto por hidrólisis con ácido clorhídrico, para obtener la 17 α -metil-19-nor-testosterona.

En testimonio de lo cual, firmo por poder de SYNTEX, S. A., en la Ciudad de México, D. F., a los quince días del mes de noviembre de mil novecientos cincuenta y uno.

"SYNTEX," S. A.

LIC. LICO LLANOS
PRESENTE



218716

EXPEDIENTE:	49414
PATENTE:	58545
CLASE:	09-1

TITULO

METODO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL CICLOPENTANO PERHIDRO
FENANTERNO.

FECHA:

28 DE NOVIEMBRE DE 1951.

Nov 22 de 1951

Exp. 49414
Exp. 49414
Pat. - 58546

MÉTODO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL

CICLOPENTANO PERHIDRO FENANTRENO.

Pat. 58545
Pat. - 09.1

Inventores: CARL DJERASSI, de nacionalidad norteamericana, LUIS MIRAMONTES y JOHNE ROSENKRANZ, ambos de nacionalidad mexicana, todos con residencia en la Ciudad de México, D. F., EE. UU. Mexicanos.

Propietaria: SYNTEX, S. A., Kilómetro 13 1/2 Carretera México-Toluca, México, D. F., México.

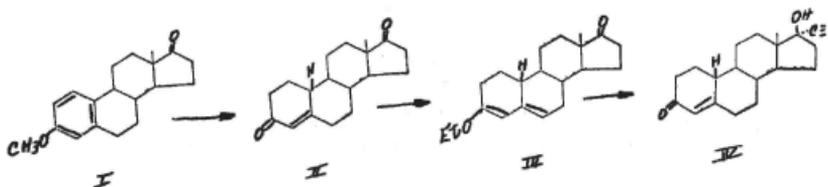
El presente invento se refiere a ciertos nuevos derivados del ciclo-pentano perhidro fenantreno y a un método para prepararlos.

En particular, se refiere a la preparación de los así llamados nor-compuestos esteroidales. En nuestra solicitud de patente mexicana, Expediente No. 31515 registrada en la Oficina Mexicana de Patentes el día 30 de mayo de 1951, hemos descrito un método para preparar la Δ^4 -19-nor-pregnen-3,20-diona (19-nor-progesterona) que es un homólogo de la progesterona diferenciándose de ésta por la falta del grupo metilo angular en posición 10 de la molécula. La actividad luteinizante de este compuesto es mucho mayor que la de la progesterona natural.

El presente invento se refiere a una extensión del método descrito en nuestra solicitud de patente antes mencionada a otros compuestos esteroidales, particularmente a compuestos de la serie del androstano. Hemos logrado preparar algunos 19-nor-compuestos que son mejores no solamente como posibles substitutos mejorados de las hormonas conocidas sino también como intermediarios importantes para la preparación química de los 19-nor-compuestos de la serie de las hormonas



Nuestro invento queda ilustrado por la siguiente serie de reacciones:



Partiendo del éter metílico de la estrona (fórmula I) y usando el método descrito en nuestra solicitud anterior (tratando el compuesto en amoniaco líquido con litio o sodio metálico, seguido por hidrólisis ácida y oxidación del 17-hidroxi compuesto resultante con ácido crómico) se preparó la Δ^4 -19-nor-androst-3,17-diona (fórmula II). Con objeto de poder efectuar una reacción selectiva en el grupo cetónico en posición 17, este compuesto se trató primero con ortoformato de etilo en presencia de clorhidrato de piridina, para formar un éter enol, esto es, la $\Delta^{3,5}$ -19-nor-3-etoxi-androstadien-17-ona (fórmula III), la cual se trató con acetileno en presencia de alóxido de potasio, seguido por hidrólisis ácida, para dar la Δ^4 -19-nor-17 α -etilil-androst-3,17-diol-3-ona (fórmula IV; nor-etinil-testosterona). El compuesto expresado por la fórmula IV, es el 19-nor-análogo de la potente hormona de actividad oral; 17-etinil-testosterona.

EJEMPLO No. 1

En un matraz de fondo redondo con tres bocas aislado en una caja de cartón con algodón, se disolvieron 7,5 g. de 3-metoxi-estrona en 750 cc. de dioxano anhidro. Enseguida se agregaron, con agitación mecánica, 2 litros de amoniaco líquido anhidro, seguido de 15 g. de litio metálico en alambre. Esta adición duró 15 minutos. Se continuó la agi-

- 3 -

tación y, después de 1 hora, se agregaron desde un embudo de separación, 150 cc. de alcohol absoluto con una velocidad tal que no provocara saltos; una vez desaparecida la coloración azul se agregaron en la misma forma 500 cc. de agua. Se evaporó el amoníaco al baño de vapor y se recogió el producto en 2 litros de agua. Se extrajo primero con éter y después con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron a neutralidad y se evaporaron a sequedad al vacío, dando un rendimiento de 7.4 g. de un aceite ligeramente amarillo.

El aceite así obtenido se disolvió en 400 cc. de metanol y se refinó durante 1 hora con 150 cc. de ácido clorhídrico 4-normal. Se vertió en una solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó a neutralidad, se secó con sulfato de sodio y se evaporó a sequedad dejando un residuo de 7.2 g. de un aceite amarillo. Este compuesto tiene absorción selectiva en el espectro ultravioleta a $240\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.31), característica de la Δ^4 -3-cetona.

A una solución del producto así obtenido en 100 cc. de ácido acético se le agregó, con agitación mecánica y manteniendo la temperatura a menos de 20°C , una solución de 2.7 g. de ácido crómico en 20 cc. de agua y 50 cc de ácido acético. La mezcla se dejó reposando durante 90 minutos y se le agregaron 50 cc. de metanol. Se concentró al vacío (a una presión de 22 mm). El residuo se extrajo con éter y se lavó la solución etérea a neutralidad. Después de secarla y concentrarla se obtuvieron 7 g. de cristales pastosos. El cromatograma de este producto sobre alúmina F-20 eluyendo con éter, dió 3.2 g. de Δ^4 -19-nor-androsten-3,17-diona con p.f. 163 - 167°C .

EJEMPLO No. 2

Siguiendo el método descrito en el Ejemplo No. 1, pero utilizando 15 g. de sodio metálico en lugar de litio metálico, se obtuvo exactamente el mismo resultado.

EjemPlo No. 3

A una solución de 2 g. de Δ^4 -19-nor-androsten-3,17-diona en 50 cc. de benzol libre de tiofeno, se agregaron 0,4 g. de clorhidrato de piridina. Se destiló una pequeña porción del solvente para eliminar huellas de humedad. Se agregaron 4 cc. de alcohol absoluto y 4 cc. de ortoformiato de etilo y se refluxó la mezcla durante 3 horas. Se destilaron 5 cc. de la mezcla y se agregaron 4 cc. adicionales de ortoformiato de etilo y se continuó el reflujo por 2 horas más. Se evaporó al vacío a sequedad y se recogió el residuo en éter. La solución etérea se lavó, se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó de hexano-acetona y luego de éter, para dar la $\Delta^{3,5}$ -19-nor-3-etoxi-androstadien-17-ona (III), con p.f. 140-142°C, $[\alpha]_D^{20}$ -83,05° y máximo de absorción ultravioleta a 242m μ (log e 4,4).

Se disolvió un gramo de potasio metálico en 25 cc. de alcohol amílico terciario anhidro en atmósfera de nitrógeno con calentamiento. Se agregó 1 g. de $\Delta^{3,5}$ -19-nor-3-etoxi-androstadien-17-ona disuelto en 25 cc. de toluol anhidro, se pasó corriente de nitrógeno durante 15 minutos y enseguida acetileno puro y seco durante la noche a temperatura ordinaria y con agitación mecánica (14 horas). Se vertió en agua y se agregó ácido clorhídrico diluido hasta llegar a un pH igual a 1, se calentó en baño de vapor durante 30 minutos y enseguida se arrastró con vapor para quitar los solventes orgánicos. El residuo del arrastre se filtró, se secó y se cristalizó varias veces con acetato de etilo. La Δ^4 -19-nor-17 α -etilnil-androsten-17 β -ol-3-ona (V) así obtenida tiene p.f. 198-200°C, (en ácido sulfúrico); 200-204° (Kofler); $[\alpha]_D^{20}$ -31,73° y un máximo de extinción ultravioleta a 240 m μ (log e 4,38).

- 5 -

NOVEDAD DEL INVENTO.

Habiendo descrito nuestro invento, consideramos como una novedad y por tanto reclamamos de nuestro derecho lo contenido en las siguientes cláusulas;

I.- El método para preparar la 17α -etinil-19-nor-testosterona, método que consiste en a) reducir un éter de la estrona por reacción con un metal alcalino en solución de amoniaco líquido en presencia de un alcohol, hidrolisar en medio ácido el grupo éter en el producto de esta reducción, así como oxidar su grupo oxhidrilo en C-17 al grupo ceto, para producir la 19-nor- Δ^4 -androsteh-3,17-diona, b) proteger selectivamente el grupo 3-ceto por formación de la 3-etoxi-19-nor- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-17-ona, c) convertir el grupo ceto en C-17 de este último compuesto en el agrupamiento 17α -etinil-17 β -hidroxi, y d) regenerar el agrupamiento Δ^4 -3-ceto, para obtener la 17α -etinil-19-nor-testosterona;

II.- El método según reivindicación I, en que en el paso a) se parte de una solución de éter metílico de la estrona en dioxano, el metal alcalino es el litio y el alcohol es el etanol absoluto, se hidroliza el grupo éter por reflujo con ácido clorhídrico diluido en solución metanólica y se oxida el grupo oxhidrilo en C-17 por reacción con trióxido cromo en solución de ácido acético acuoso; en el paso b) se refluja la 19-nor- Δ^4 -androsteh-3,17-diona resultante con ortoformiato de etilo en mezcla con benceno y en presencia de piridina en condiciones anhidras para formar la 3-etoxi-19-nor- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-17-ona; en el paso c) se trata este último compuesto en solución toluénica con una solución de potasio metílico en alcohol amílico terciario y luego con acetileno; y en el paso d) se regenera el agrupamiento Δ^4 -3-ceto por hidrólisis con ácido clorhídrico, para obtener la 17α -etinil-19-nor-testosterona.

"SYNTEX S. A.

LIC. LIC. J. LAGOS
PRESIDENTE

En testimonio de lo cual, firmo por poder de SYNTEX, S. A., en la Ciudad de México, D. F., a los 15 días del mes de noviembre de 1951.

United States Patent Office

2,744,122
Patented May 1, 1956

1

2,744,122

 Δ^4 -19-NOR-17 α -ETHINYLANDROSTEN-17 β -OL-3-ONE AND PROCESS

Carl Djerassi, Birmingham, Mich., and Luis Miramontes and George Rosenkranz, Mexico City, Mexico, assignors, by mesne assignments, to Syntex S. A., Mexico City, Mexico, a corporation of Mexico

No Drawing. Application November 12, 1952, Serial No. 320,154

Claims priority, application Mexico November 22, 1951

4 Claims. (Cl. 260—397.4)

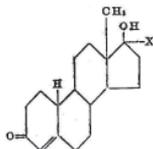
The present invention relates to cyclopentanophenanthrene derivatives and to a process for the preparation thereof.

More particularly the present invention relates to Δ^4 -19-nor-androsten-17 β -ol-3-one compounds, having 17 α -methyl or ethinyl substituents and to a process for producing these compounds.

In United States application of Djerassi, Rosenkranz and Miramontes, Serial Number 250,036, filed October 5, 1951, there is disclosed a novel process for the production of 19-norprogesterone. As set forth in this application, 19-norprogesterone has been found to be even stronger in its progestational effect than progesterone itself.

In accordance with the present invention, it has been found that the method described in detail in the aforementioned application may be applied to produce compounds of the androsten series, namely, Δ^4 -19-norandrosten-3,17-dione. By protecting the 3-keto group of this compound, as by the formation of a suitable enol ether as hereinafter set forth in detail and reacting the resultant 3 enol ether with suitable reagents, there may then be produced Δ^4 -19-nor-17 α -methylandrosten-17 β -ol-3-one or Δ^4 -19-nor-17 α -ethinylandrosten-17 β -ol-3-one. The first of these compounds exhibits more pronounced androgenic effects than its homologue methyltestosterone and the second of these compounds exhibits more pronounced progestational effects than its homologue ethinyltestosterone.

Certain of the novel compounds of the present invention may therefore be represented by the following structural formula:

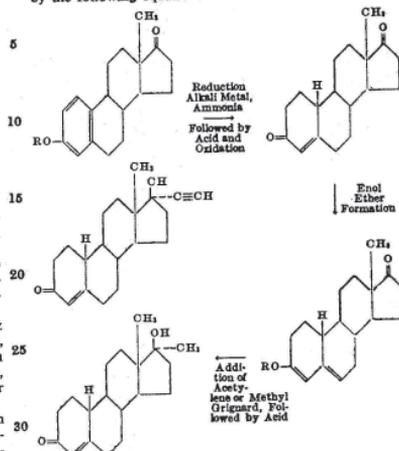


In the above formula X is selected from the group consisting of C \equiv CH and CH₃.

Compounds as exemplified by the foregoing formula

2

may be produced in accordance with the process outlined by the following equation:



In the above equation R represents a lower alkyl radical, as for example methyl or ethyl, and R¹ represents a lower alkyl radical such as ethyl or methyl or a benzyl radical or any of the other groups which are customarily used as part of an enol ether customarily used for the protection of the 3-keto group of steroids. Thus, in the alternative rather than an alkyl or benzyl enol ether as shown benzyl thioethers may be utilized in the present reaction or other thioethers.

In practicing the process of the present invention, a suitable 3 lower alkyl ether as for example 3-methoxyestrone is dissolved in a suitable solvent such as anhydrous dioxane. Thereafter anhydrous liquid ammonia and an alkali metal, such as lithium or sodium metal, are added to the mechanically stirred solution. The stirring is continued for a short period, as for example one hour, and a quantity of ethanol is then added. When the reaction is complete and the blue color produced disappears, water is then added. The ammonia is then evaporated on a steam bath and the product collected with 2 l. of water. Extraction with a suitable solvent, such as ether, and ethyl acetate followed by evaporation to dryness under vacuum, produced a yellow oil. The oil thus obtained was then dissolved in a suitable solvent, such as methanol, and refluxed with a mineral acid, such as hydrochloric acid, for approximately one hour. After purification, extraction and so forth, the product obtained was a yellow oil having an ultraviolet absorption maximum characteristic of a Δ^4 -3-ketone. The last-mentioned yellow oil was then oxidized as by adding chromic acid in acetic acid to a

2,744,123

3

stirred solution of the oil in acetic acid at a temperature below 20° C. Purification of the oxidation product produced Δ^4 -19-norandrostren-3,17-dione, which was a valuable intermediate for the further steps of the present process.

The 3-keto group of the Δ^4 -19-norandrostren-3,17-dione could be protected for further steps in the present process by forming a suitable enol ether thereof. For example, by treating the compound with ethyl orthoformate, the Δ^4 -19-nor-3-ethoxy-androstadien-17-one was formed. If the 3 enol ether thus formed is then treated with a suitable methyl Grignard reagent, such as methyl magnesium bromide in a suitable solvent, such as anhydrous ether, followed by acidification with a suitable mineral acid, such as hydrochloric acid, there is then produced a novel Δ^4 -19-nor-17 α -methyl-androstren-17 β -ol-3-one. If, on the other hand, the 3 enol ether is treated with acetylene in the presence of an alkali metal alkoxide, such as potassium tertiary amyloxide, there is formed Δ^4 -19-nor-17 α -ethinyl-androstren-17 β -ol-3-one.

The following specific examples serve to illustrate but are not intended to limit the present invention:

Example I

7.5 g. of 3-methoxyestrone were dissolved in 750 cc. of anhydrous dioxane in a three-neck flask, placed in a box and insulated with cotton wool. 2 l. of anhydrous liquid ammonia and 15 g. of lithium metal in the form of wire were added to the mechanically stirred solution. After stirring for one hour, 150 cc. of absolute ethanol were added at such speed that no bumping occurred; when the blue color had disappeared, 500 cc. of water were added in the same way. The ammonia was evaporated on the steam bath and the product collected with 2 l. of water. It was extracted with ether and then with ethyl acetate and the combined extract was washed to neutral and evaporated to dryness under vacuum, leaving 7.4 g. of a slightly yellow oil.

The oil thus obtained was dissolved in 400 cc. of methanol and refluxed during one hour with 150 cc. of 4-normal hydrochloric acid. The mixture was poured in a sodium chloride solution and extracted with ethyl acetate, washed to neutral, dried and evaporated to dryness. The product was a yellow oil which showed an ultraviolet absorption maximum at 240 μ (log ϵ 4.31), characteristic of a Δ^4 -3-ketone.

A solution of 2.7 g. of chromic acid in 20 cc. of water and 50 cc. of acetic acid was added to the stirred solution of the above oil in 100 cc. of acetic acid, maintaining the temperature below 20° C. After 90 minutes standing, 50 cc. of methanol were added and the mixture concentrated under vacuum (20 mm.). The residue was extracted with ether, washed to neutral and evaporated to dryness. The residual semi-crystalline product (7 g.) was chromatographed over alumina and the fractions eluted with ether yielded 3.2 g. of Δ^4 -19-norandrostren-3,17-dione having a melting point of 163°-167° C.

Example II

Following the method described in Example I, but using 15 g. of sodium instead of lithium, exactly the same results were obtained.

Example III

A solution of 2 g. of Δ^4 -19-norandrostren-3,17-dione and 0.4 g. of pyridine hydrochloride in 50 cc. of benzene free of thiophene was made free of moisture by distilling a small portion 4 cc. of absolute alcohol and 4 cc. of ethyl orthoformate were added and the mixture was refluxed during 3 hours. 5 cc. of the mixture were then distilled and after adding an additional 4 cc. of ethyl orthoformate the refluxing was continued for two hours longer. The mixture was evaporated to dryness under vacuum and the residue was taken up in ether, washed, dried and evaporated to dryness. The residue was crystallized from

4

hexane-acetone and then from ether to give Δ^4 -19-nor-3-ethoxy-androstadien-17-one with a melting point of 140°-142° C., $[\alpha]_D^{25} = -83.05^\circ$, ultraviolet absorption maximum at 242 μ (log ϵ 4.4).

Example IV

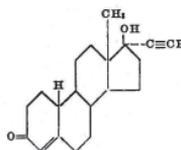
A solution of 1 g. of Δ^4 -19-nor-3-ethoxy-androstadien-17-one in 10 cc. of anhydrous ether was added to a solution of 10 g. of methyl magnesium bromide in 25 cc. of anhydrous ether and the mixture was refluxed during two hours and then poured in water, acidified with 50% hydrochloric acid to pH 1 and left standing for one hour. The product was extracted with ether, washed to neutral, dried and evaporated to dryness. Several crystallizations from ether-hexane yielded Δ^4 -19-nor-17 α -methyl-androstren-17 β -ol-3-one with a melting point of 154°-156° C., $[\alpha]_D^{25} = +30.3^\circ$, ultraviolet absorption maximum at 240 μ (log ϵ 4.32).

Example V

1 g. of potassium metal was dissolved in 25 cc. of tertiary amyl alcohol by heating under an atmosphere of nitrogen. 1 g. of Δ^4 -19-nor-3-ethoxyandrostadien-17-one in 25 cc. of anhydrous toluene was added and nitrogen was passed during 15 minutes. Then acetylene (especially dried and purified) was passed during 14 hours through the mechanically stirred solution, at room temperature. The mixture was poured in water, acidified to pH 1 with dilute hydrochloric acid, heated on the steam bath for 30 minutes and then subjected to steam distillation to remove the organic solvents. The residue was filtered, dried and recrystallized several times from ethyl acetate. The Δ^4 -19-nor-17 α -ethinyl-androstren-17 β -ol-3-one thus obtained had a melting point of 198°-200° C. (in sulphuric acid bath), 200°-204° C. (Kofler), $[\alpha]_D^{25} = -31.73^\circ$, ultraviolet absorption maximum at 240 μ (log ϵ 4.38).

We claim:

1. A process for the production of a compound having the following formula:



which comprises reducing a lower alkyl ether of estrone with an alkali metal in liquid ammonia followed by hydrolysis with a mineral acid and oxidation with chromic acid to form Δ^4 -19-norandrostren-3,17-dione, selectively forming a 3-enol ether of said dione and treating said ether with acetylene in the presence of an alkali metal alkoxide, followed by hydrolysis with a mineral acid.

2. The process of claim 1 wherein the alkali metal is lithium.

3. The process of claim 1 wherein the alkali metal is sodium.

4. Δ^4 -19-nor-17 α -ethinyl-androstren-17 β -ol-3-one.

References Cited in the file of this patent

UNITED STATES PATENTS

2,374,369 Miescher Apr. 24, 1945

FOREIGN PATENTS

211,488 Switzerland Dec. 2, 1940

211,653 Switzerland Jan. 16, 1941

OTHER REFERENCES

Jones et al.: JACS, 72, 956-61 (1950).

Birch: Jour. Chem. Soc., 1950, 367-68.