

FC. 22. 9-75

CO 70 // AGIK



410933 - 10033

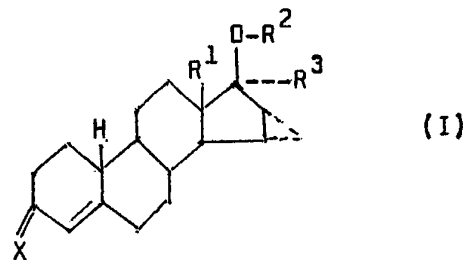
MEMORIA DESCRIPTIVA

de una Patente de Invención a nombre de:  
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-  
lidad alemana, domiciliada en l Berlin  
65, Müllerstrasse 170-172 y 4619  
Bergkamen, Waldstrasse 14, (Alemania);  
por: "Procedimiento para la preparación  
de 15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -metilen-4-estren-17 $\beta$ -oles".

.....ooo00000ooo.....

El invento concierne a un procedimiento para la pre-  
paración de 15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -metilen-4-estren-17 $\beta$ -oles de la fórmula  
general I

5



10

en donde R<sup>1</sup> significa un radical alcoholo inferior, R<sup>2</sup> signi-  
fica un átomo de hidrógeno o un radical acilo, R<sup>3</sup> significa  
un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior sustituí-  
do o no sustituído, saturado o insaturado, X significa un áto-



mo de oxígeno o la agrupación  $H,OR^A$ , en la que  $R^A$  representa un átomo de hidrógeno o un radical acilo.

Como radicales alcoholo inferior  $R^1$  entran en consideración radicales alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono.

5 Radicales alcoholo preferidos son el grupo metilo y el grupo etilo.

Como radicales acilo  $R^2$  o  $R^A$  entran en consideración radicales de ácido fisiológicamente compatibles, que se derivan de ácidos que se utilizan usualmente para la esterificación de alcoholes de esteroides. Entre éstos se cuentan, entre otros, los ácidos carboxílicos orgánicos con 1 a 18 átomos de carbono que pertenecen a las series alifática, alicíclica, aromática o heterocíclica y que pueden ser saturados o insaturados, ser monobásicos o polibásicos y/o estar sustituidos, pudiéndose citar como ejemplos de los sustituyentes grupos alcoholo, hidroxilo, oxo o amino, o también átomos de halógeno. Entre éstos se cuentan también los ácidos inorgánicos habituales.

En calidad de ácidos entran en consideración ácidos ácidos carboxílicos inferiores, medios y superiores, preferiblemente los que tienen hasta 15 átomos de carbono, de los cuales se pueden citar a modo de ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido caproico, ácido enántico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido laúrico, ácido tridecílico, ácido mirfístico, ácido pentadecílico, ácido trimetilacético, ácido dietilacético, ácido ter-butylacético, ácido ciclopentilacético, ácido ciclohe-



xilacético, ácido mono-, di- y tri-cloroacético, ácido aminoacético, ácido dietilaminoacético, ácido piperidinoacético, ácido morfolinoacético, ácido láctico, ácido succínico, ácido adípico, ácido benzoico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido furan-2-carboxílico.

Además entran en consideración los ácidos inorgánicos habituales, tales como por ejemplo ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

Para la producción de preparados solubles en agua entran en consideración los ésteres usualmente habituales. Se pueden citar a modo de ejemplo los ésteres del ácido succínico, del ácido adípico, del ácido sulfúrico y del ácido fosfórico, que eventualmente son transformados en las sales de metal alcalino.

Como radicales alcohol inferior  $R^3$  entran en consideración radicales alcohol con 1 a 5 átomos de carbono. A modo de ejemplo se pueden citar los radicales metilo, etilo, butilo, vinilo, etinilo o butadiinilo. Se prefiere el radical etinilo. El radical alcohol puede también estar sustituido de manera apropiada, prefiriéndose el radical cloroetinilo.

Ya que los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento tienen valiosas propiedades hormonales de esteroides, pueden ser empleados en calidad de agentes farmacéuticos. Por consiguiente también es objeto del invento la utilización de los compuestos de acuerdo con el invento como medicamentos o en los mismos.

Así, los esteroides de la fórmula I, en los que  $R^3$  significa entre otras cosas hidrógeno, poseen una actividad

410933 - 4 -



anabólica y andrógena muy intensa. Por ejemplo, la 18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor-testosterona (A) se manifiesta superior en el ensayo usual de la vesícula seminal, de la próstata y del musculus levator ani, al compuesto patrón, propionato de testosterona (B).

5 A partir de la Tabla 1, en la que se comparan entre sí los valores de dosis de los ensayos de la vesícula seminal, de la próstata y del musculus levator ani en el caso de administración por vía subcutánea de los compuestos A y B a ratas castradas, se deduce con claridad el superior efecto de los compuestos de acuerdo con el invento.

T A B L A 1

Compuesto	Dosis (mg/animal/día)	Peso de vesícula seminal (mg)	Peso de próstata (mg)	Peso de musculus levator ani (mg)
15 A 18-metil-15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -metilen-19-nor-testosterona	3	509	319	63
20 B Propionato de testosterona	10	456	298	68

Por otro lado, los esteroides de la fórmula I, en los cuales R<sup>3</sup> se presenta entre otras cosas con el significado de un radical alcohilo insaturado, se caracterizan por una actividad gestágena intensa. Por ejemplo, la 18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor-testosterona (C) se manifiesta en el ensayo de inhibición de la fecundación así como en el ensayo de

410933 - 5 -



5 Clauberg superior a la conocida 18-metil-17 $\alpha$ -etinil-19-nor-testosterona (D). En la Tabla 2 se indican los resultados en el caso de administraci3n por v $\acute$ ia subcut $\acute$ nea de (C) y (D) en conejos en el ensayo de inhibici3n de la fecundaci3n y en el ensayo de Clauberg.

T A B L A 2

	Compuesto	Ensayo de inhibici3n de la fecundaci3n		Ensayo de Clauberg	
		Dosis (mg)	Efecto	Dosis (mg)	Mc Phail
10	C 18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor-testosterona	0,3	Activo	0,01	2,2
15	D 18-metil-17 $\alpha$ -etinil-19-nor-testosterona	0,5	Inactivo	0,01	1,0

20 De esto se deduce inequ $\acute$ vocamente la actividad m $\acute$ s elevada, es decir el efecto superior de los compuestos de acuerdo con el invento.

Los  $\acute$ steres superiores de los compuestos de acuerdo con el invento se caracterizan adem $\acute$ s por una actividad prolongada.

25 Los compuestos andr3genos de acuerdo con el invento pueden ser aprovechados entre otras cosas para el tratamiento de enfermedades, que se deben a un d $\acute$ ficit andr3geno o en las cuales est $\acute$  indicada una administraci3n de agentes andr3genos.

410933

- 6 -



Los compuestos gestágenos pueden encontrar utilización, por ejemplo, en preparados anticonceptivos, empleándose como componente gestágeno en combinación con un componente hormonal de efecto estrógeno, tal como por ejemplo etinilestradiol, o como único componente activo. Los compuestos gestágenos pueden ser empleados por ejemplo también en preparados para el tratamiento de perturbaciones ginecológicas.

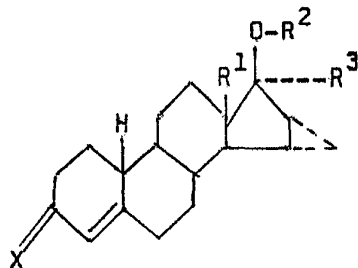
Para el uso, los nuevos compuestos son transformados con los aditivos, sustancias excipientes y agentes correctores del sabor usuales en la farmacia galénica, según métodos de por sí conocidos, para dar las formas medicamentosas usuales. Para la administración por vía oral entran en consideración especialmente tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, suspensiones o soluciones, y para la administración por vía parente-  
ral entran en consideración especialmente soluciones oleosas, tales como por ejemplo soluciones de aceite de sésamo o aceite de ricino, que eventualmente contienen además asimismo un agente diluyente, tal como por ejemplo benzoato de bencilo o alcohol bencílico. La concentración de la sustancia activa en los me-  
dicamentos formulados de este modo depende de la forma de administración.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento pueden ser también productos intermedios para dichos esteroides farmacológicamente valiosos, que se obtienen mediante procedimientos de transformación de por sí conocidos, tales como por ejemplo transposición, hidrogenación, deshidrogenación, etc.



El presente invento concierne a un procedimiento para la preparaci3n de los  $15\alpha,16\alpha$ -metil3n-4-estr3n-17 $\beta$ -oles de la f3rmula general I

5



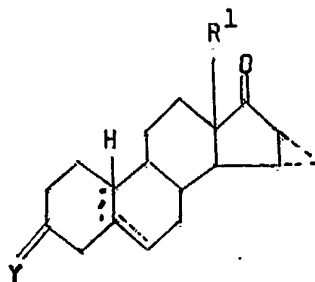
(I),

en donde  $R^1$  significa un radical alcoholo inferior,  $R^2$  significa un 3tomo de hidr3geno o un radical acilo,  $R^3$  significa un 3tomo de hidr3geno o un radical alcoholo inferior sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, X significa un 3tomo de ox3geno o la agrupaci3n  $H,OR^4$ , en la que  $R^4$  representa un 3tomo de hidr3geno o un radical acilo, el cual procedimiento est3 caracterizado porque de acuerdo con m3todos de por s3 conocidos se reduce un  $15\alpha,16\alpha$ -metilen-17-oxo-5(6)- o 5(10)-estreno de la f3rmula general II

10

15

20



(II),

en donde  $R^1$  posee los significados arriba indicados e Y significa un grupo ceto preferiblemente protegido en forma de cetal, en caso deseado se hidrogena un radical  $17\alpha$ -alcoholo insaturado y se separa un grupo protector de ceto introducido de modo

410933

- 8 -



primario y, dependiendo del significado a fin de cuentas deseado para X, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, eventualmente a continuación de manera de por sí conocida, se esterifica el grupo 17-hidroxi y/o se reduce el grupo 3-ceto y se esterifican grupos hidroxilo libres presentes en la molécula.

La reducción del grupo 17-ceto puede efectuarse por hidrogenación en presencia de un catalizador usual, que en presencia de hidrógeno produce la reducción de cetonas del anillo de cinco miembros. Además de ello el hidrógeno puede ser transferido en forma de hidruro metálico a la 17-cetona de la fórmula II. Como agentes donadores de hidrógeno se han acreditado especialmente hidruros complejos, tales como por ejemplo hidruro-borato de sodio, hidruro-aluminato de litio, hidruro-trimetoxoborato de sodio e hidruro-tri-ter-butoxo-aluminato de litio.

La reducción se puede llevar a cabo también, según métodos conocidos, con un compuesto órgano-metálico, en el que el radical orgánico significa R<sup>3</sup> y en el cual éste puede consistir en un halogenuro de alcoholmagnesio, tal como por ejemplo bromuro o yoduro de metilmagnesio, un halogenuro de alquenilmagnesio y/o alquenil-zinc, tal como por ejemplo bromuro de vinilmagnesio o bromuro de alilmagnesio, un halogenuro de alquilmagnesio, tal como bromuro de etinilmagnesio, bromuro de propinil-magnesio o bromuro de propinil-zinc, o una acetilida de metal alcalino, tal como acetilida potásica. El compuesto órgano-metálico utilizado como agente reductor puede también ser formado "in situ" y llevado a reacción con la 17-cetona de la fórmula II. Así, por ejemplo, para la reacción con compuestos

410933

- 9 -



5 alquínfilicos organo-metálicos se puede hacer actuar sobre la cetona, en un disolvente apropiado, un alquino, cloroalquino o alcadiino y un metal alcalino, preferiblemente en presencia de un alcohol terciario o de amoníaco, eventualmente bajo presión elevada.

10 La reducción del grupo 17-ceto se lleva a cabo, en una forma de realización preferida, en presencia de un grupo 3-ceto protegido, por ejemplo, en forma de cetal. Los radicales cetal se derivan de los alcoholes utilizados usualmente para la protección de grupos oxo libres; a modo de ejemplo se pueden citar etilenglicol y 2,2-dimetil-1,3-propandiol.

15 Los radicales 17 $\alpha$ -alcohilo insaturados pueden ser transformados por hidrogenación en los correspondientes 17 $\alpha$ -alquenil-esteroides o 17 $\alpha$ -alcohol-esteroides. Esta hidrogenación se lleva a cabo, tal como es sabido, preferiblemente haciendo reaccionar esteroides con un radical 17 $\alpha$ -alcohilo insaturado con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación. En calidad de catalizadores de hidrogenación pueden utilizarse por ejemplo catalizadores de paladio o catalizadores de óxido de platino, eventualmente sobre soportes.

20 La reducción del grupo 3-ceto puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos conocidos para el técnico en la materia. Puede efectuarse, por ejemplo, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador usual, el cual en presencia de hidrógeno produce la reducción de cetonas insaturadas del anillo de seis miembros. No obstante, puede efectuarse también  
25 con hidruros metálicos o compuestos complejos de hidruros, a

410933

- 10 -



modo de ejemplo se pueden citar hidruro-borato de sodio, hidru-  
ro-aluminato de litio, hidruro-trimetoxoborato de sodio e  
hidruro-tri-ter-butoxoaluminato de litio.

5 Para la subsiguiente esterificación entran en consi-  
deración los procedimientos usualmente utilizados en la quími-  
ca de los esteroides para la esterificación de alcoholes este-  
roides. Para la acilación de un grupo hidroxí en posición 3 se  
puede citar a modo de ejemplo la reacción con un anhídrido de  
ácido en presencia de una amina terciaria a la temperatura  
10 ambiente. Para la esterificación de un grupo 17 $\beta$ -hidroxí se  
puede citar a modo de ejemplo la reacción con anhídridos de áci-  
do en presencia de ácidos fuertes, tal como ~~pr~~ ejemplo ácido  
para-toluensulfónico, o la reacción con un anhídrido de ácido  
en presencia de una amina terciaria en caliente. Los métodos  
15 citados en último lugar pueden ser utilizados también con el  
fín de transformar 3,17-dihidroxí-esteroides en el diacilato.

La separación del grupo protector de ceto se lleva  
a cabo de acuerdo con métodos conocidos para el técnico en la  
materia. Para la descetalización entran en consideración por  
20 ejemplo ácidos minerales, tales como por ejemplo ácido percló-  
rico, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, o ácidos orgánicos,  
tales como ~~pr~~ ejemplo ácido oxálico.

La preparación de los 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-17-oxo-5(6)- ó  
-5(10)-estrenos de la fórmula II utilizados como compuestos de  
25 partida se describe en forma de los cetales con ayuda de los  
Ejemplos A y B.

410933

- 11 -



A. 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilén-5(6)-6-5(10)-estren-17-ona.

5 46,2 g de 18-metil-19-nor-4,16-pregnadien-3,20-diona natural son calentados a reflujo durante 6 horas con separador de agua en 2,5 litros de benceno con 37,1 g de 2,2-dimetil-1,3-propandiol y 2,7 g de ácido para-toluensulfónico. Después del enfriamiento la solución de reacción es lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua, es secada sobre sulfato de sodio y concentrada  
10 hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo obtenido de este modo es cromatografiado sobre gel de sílice y, recristalizando en diisopropiléter, se obtienen 28,6 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-19-nor-5,16-6-5(10),16-pregnadien-20-ona natural de punto de fusión 145-155°C.

15

UV :  $\epsilon_{243} = 8530$ .

38,2 g de 3,3(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-19-nor-5,16-6-5(10),16-pregnadien-20-ona natural disueltos en 229 ml de tetrahidrofurano son añadidos gota a gota en el espacio de 30 minutos, haciendo pasar oxígeno a su través a una solución enfriada a -20°C de 29,2 g de ter-butilato de potasio en 343 ml de dimetilformamida, 57 ml de ter-butanol absoluto, 22,9 ml de fosfito de trimetil. A continuación se agita posteriormente, haciendo pasar oxígeno a su través, durante una hora más a -20°C. Luego la  
20 solución de reacción es incorporada con agitación en agua  
25

410933 - 12 -



helada con débil concentración de ácido acético, el precipitado separado es filtrado, bien lavado con agua, disuelto en cloruro de metileno y secado sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de la concentración por evaporación es cromatografiado sobre gel de sílice y, recristalizando en diisopropiléter/  
5 cloruro de metileno, se obtienen 15,5 g de 17-hidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-19-nor-5,15-6-5(10),15-pregnadien-20-ona natural de punto de fusión 202-214°C.

14,0 g de 17-hidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-19-nor-5,15-6-5(10),15-pregnadien-20-ona natural son disueltos en 140 ml de tetrahidrofurano absoluto, son mezclados con 14,0 g de tri-ter-butoxialanato de litio y son dejados reposar a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción es incorporada con agitación en agua helada,  
15 es acidificada con ácido sulfúrico diluido y es extraída con cloruro de metileno. El producto bruto obtenido después del secado y de la concentración por evaporación es cromatografiado sobre gel de sílice y se obtienen 13,0 g de 17,20 ξ-dihidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-19-nor-5,15-6-5(10),15-pregnadieno natural.  
20

10,4 g de 17,20 ξ-dihidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-19-nor-5,15-6-5(10),15-pregnadieno natural son calentados a reflujo durante 5 horas en 185 ml de éter absoluto y 185 ml de etilenglicoldimetiléter absoluto con  
25 16,8 ml de yoduro de metileno y 20,8 g de zinc-cobre. Luego se diluye con cloruro de metileno, se lava con solución saturada de cloruro de amonio y con agua, se seca sobre sulfato de amonio y



se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice y se obtienen 6,8 g de 17,20  $\xi$ -dihidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor-5- o -5(10)-pregneno natural.

5                    9,0 g de 17,20  $\xi$ -dihidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor-5-  $\delta$  5(10)-pregneno natural son mezclados en 360 ml de cloruro de metileno con 27 g de complejo de piridina y ácido crómico (preparado por reacción de óxido de cromo hexavalente en piridina y aislamiento del complejo precipitado), y son agitados a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción es filtrada a través de una frita y el producto filtrado es concentrado hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice, y se obtienen 3,9 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5-  $\delta$  -5(10)-estren-17-ona natural.

10

15

B. 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5(6)-  $\delta$  5(10)-estren-17-ona.

5,0 g de 19-nor-4,16-pregnadien-3,20-diona son calentados a reflujo durante 2 horas con separador de agua en 250 ml de benceno con 4,0 g de 2,2-dimetil-1,3-propandiol y 300 mg de ácido para-toluensulfónico. Se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo A. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 4,9 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-19-nor-5,16-  $\delta$  -5(10),16-pregnadien-20-ona.

20

25

UV :  $\epsilon_{239} = 9,200$ .

410933

- 14 -



5,0 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-19-nor-5,16- ó -5(10),16-pregnadien-20-ona son hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo A con solución de ter-butolato de potasio, oxígeno y fosfito de trimetilo a -5°C. Después de cromatografía sobre gel de sílice, cristalizando en diisopropiléter/cloruro de metileno, se obtienen 1,5 g de 17-hidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-19-nor-5,15- ó -5(10),15-pregnadien-20-ona de punto de fusión 241-249°C.

44,5 g de 17-hidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-19-nor-5,15- ó -5(10),15-pregnadien-20-ona son hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo A en 440 ml de tetrahidrofurano absoluto con 45 g de tri-ter-butoxi-alanato de litio. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 37,6 g de 17,20  $\xi$ -dihidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-19-nor-5,15- ó -5(10),15-pregnadieno.

35,6 g de 17,20  $\xi$ -dihidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-19-nor-5,15- ó -5(10),15-pregnadieno son calentados a reflujo con agitación durante 6,5 horas en 475 ml de éter absoluto y 475 ml de etilenglicoldimetiléter absoluto con 57,3 ml de yoduro de metileno y 71,2 g de cobre-zinc. Se trata tal como se describe en el Ejemplo A. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 17,7 g de 17,20  $\xi$ -dihidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor-5- ó -5(10)-pregneno.

410933

- 15 -



17 g de 17,20  $\xi$ -dihidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor-5- $\delta$ -5(10)-pregneno son hechos reaccionar a la temperatura ambiente durante 1 hora en 1,35 ml de cloruro de metileno con 51 g de complejo de piridina-ácido crómico, y son tratados tal como se describe en el Ejemplo A. Después de cromatografía sobre gel de sílice, se obtienen 7,4 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ -5(10)-estrén-17-ona. Una muestra recristalizada en hexano funde a 173-177°C.

10 A partir de los cetales pueden prepararse, de acuerdo con métodos conocidos, los compuestos oxo libres.

Los siguientes ejemplos explican el invento pero sin limitarlo.

#### EJEMPLO 1

15 12,0 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ -5(10)-estrén-17-ona natural son mezclados en 200 ml de tetrahidrofurano absoluto con 12,0 g de tri-ter-butoxi-alanato de litio y son agitados a la temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se incorpora con agitación en agua helada, se acidifica con ácido sulfúrico diluido, se extrae con cloruro de metileno y la fase en cloruro de metileno se lava a neutralidad. Después de secar y concentrar por evaporación y de cromatografiar sobre gel de sílice se obtienen 11,5 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-  
20 metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ -5(10)-estrén-17 $\beta$ -ol natural.  
25

410933 - 16 -



EJEMPLO 2

11,5 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-  
18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ -5(10)-estrán-17 $\beta$ -ol natural son  
calentados a reflujo durante 2,5 horas en 414 ml de metanol  
5 con 8,3 g de ácido oxálico en 83 ml de agua. Luego se incor-  
pora con agitación en agua helada, el precipitado separado es  
filtrado y es disuelto en cloruro de metileno. El residuo ob-  
tenido después del secado y de la concentración por evapora-  
ción es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 7,0  
10 g de 17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estrán-3-ona na-  
tural.  
UV :  $\epsilon_{240} = 16200$ .

EJEMPLO 3

2,0 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-  
15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ -5(10)-estren-17-ona son hechos reaccionar  
15 y tratados, tal como se describe en el Ejemplo 1, en 30 ml de  
tetrahidrofurano absoluto con 2,0 g de tri-ter-butoxi-alanato  
de litio. Se obtienen 1,95 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-pro-  
pilendioxi)-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ -5(10)-estren-17 $\beta$ -ol.

20 EJEMPLO 4

1,95 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-  
15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ -5(10)-estren-17 $\beta$ -ol son calentados a  
reflujo durante 3 horas en 70 ml de metanol con 1,4 g de áci-  
do oxálico en 14 ml de agua. Después de tratamiento tal como

410933

- 17 -



se describe en el Ejemplo 1, tras cromatografía sobre gel de sílice, se obtienen 1,5 g de 17 $\beta$ -hidroxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona.

UV:  $\epsilon_{239} = 17.500$

5      EJEMPLO 5

900 mg de virutas de Mg son hechos reaccionar en 13 ml de tetrahidrofurano absoluto con 2,93 ml de bromuro de etilo para formar bromuro de etilmagnesio. Esta solución es añadida gota a gota, mientras se enfría con hielo, en 26 ml de tetrahidrofurano absoluto, a través del cual se hace pasar acetileno. En esta solución de bromuro de etinilmagnesio se vierte una solución de 900 mg de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ -5(10)-estren-17-ona natural en 25 ml de tetrahidrofurano absoluto y se agita ulteriormente durante 3 horas a la temperatura ambiente. El reactivo de Grignard en exceso es mezclado luego con solución saturada de cloruro de amonio y la fase acuosa es extraída con éter. Después del secado y la extracción por evaporación se obtienen 910 mg de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ -5(10)-estren-17 $\beta$ -ol natural.

15  
20  
EJEMPLO 6

900 mg de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ -5(10)-estren-17 $\beta$ -ol natural bruto son calentados a reflujo durante 45 minutos en

410933 - 18 -



10 ml de metanol con 1,00 g de ácido oxálico en 2,5 ml de agua. Luego se diluye con éter, se lava con agua a neutralidad, se seca y se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Recristalizando en diisopropiléter se obtienen 500 mg de 17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-17 $\alpha$ -etnil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona natural de punto de fusión 189,5-191°C.

UV :  $\epsilon_{240} = 17.200$ .

#### EJEMPLO 7

2,0 g de virutas de Mg son hechos reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 5, para formar bromuro de etnil magnesio, y son mezclados con 2,0 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- o -5(10)-estren-17-ona en 20 ml de tetrahidrofurano absoluto y son agitados a la temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de tratamiento se obtienen 2,0 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-17 $\alpha$ -etnil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- o -5(10)-estren-17 $\beta$ -ol.

#### EJEMPLO 8

2,0 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-17 $\alpha$ -etnil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- o -5(10)-estren-17 $\beta$ -ol bruto son mezclados en 20 ml de metanol con 2,0 g de ácido oxálico en 2,2 ml de agua y son calentados a reflujo durante 2 horas. Se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 6. Después de cromatografía sobre gel de sílice, recristalizando en diisopropiléter/cloruro de metileno, se obtienen 1,2 g de 17 $\beta$ -hidroxi-



17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona de punto de fusión  
145-146°C.

UV :  $\epsilon_{239} = 17.700.$

#### EJEMPLO 9

5                   5,0 g de 17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-  
estren-3-ona natural son dejados reposar a la temperatura am-  
biente durante 18 horas en 20 ml de piridina y 10 ml de anhí-  
drido acético. Luego se incorpora con agitación en agua helada,  
se filtra el precipitado separado y se disuelve en cloruro  
10 de metileno. La fase en cloruro de metileno es lavada suce-  
sivamente con ácido clorhídrico diluido, con agua, con solución  
de bicarbonato de sodio y con agua. Después del secado y la  
concentración por evaporación se obtienen 5,5 g de 17 $\beta$ -aceto-  
xi-18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona natural.  
15 U.V. :  $\epsilon_{240} = 17.100.$

#### EJEMPLO 10

1,0 g de 17 $\beta$ -hidroxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona  
son hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en el  
Ejemplo 9, en 4 ml de piridina con 2 ml de anhídrido acético.  
20 Recristalizando en hexano, se obtienen 820 mg de 17 $\beta$ -acetoxi-  
15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona de punto de fusión 139,5 - 140,5°C.  
UV. :  $\epsilon_{239} = 18.000.$

#### EJEMPLO 11

600 mg de 17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -

410933

- 20 -



metilen-4-estren-3-ona natural son calentados a reflujo durante 10 horas en una corriente de nitrógeno en 2 ml de anhídrido acético y 2 ml de piridina. Luego se incorpora con agitación en agua helada, se filtra el precipitado separado, se lava con agua y se seca. Para el desdoblamiento del 3-enolacetato que resulta en este caso se recoge en 30 ml de metanol y se calienta a reflujo durante 15 minutos con 0,3 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de precipitación con agua helada, el precipitado es separado por filtración, lavado con agua y secado. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 510 mg de 17 $\beta$ -acetoxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona natural. Una muestra recristalizada en diisopropiléter funde a 167,5 - 169,5°C,  
UV :  $\epsilon_{240} = 17.600$ .

15 EJEMPLO 12

500 mg de 17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona natural son calentados a 160°C en corriente de nitrógeno durante 10 horas en 2 ml de anhídrido de ácido butírico y 2 ml de piridina. Luego se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 11 y se desdobla el 3-enoléster. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 450 mg de 17 $\beta$ -butiriloxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona natural. Una muestra recristalizada en pentano funde a 118-122°C.  
25 UV :  $\epsilon_{240} = 16.900$ .

EJEMPLO 13

500 mg de  $17\beta$ -hidroxi- $18$ -metil- $17\alpha$ -etinil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen- $4$ -estre- $3$ -ona natural son calentados a  $170^{\circ}\text{C}$  en corriente de nitrógeno durante 17 horas en 2 ml de anhídrido de ácido enántico y 2 ml de piridina. Luego se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 11 y se desdobla el  $3$ -enoléster. El ácido enántico en exceso es eliminado mediante destilación con vapor de agua. El producto obtenido después de extracción con éter es cromatografiado sobre gel de sílice y se obtienen 380 mg de  $17\beta$ -heptanoiloxi- $18$ -metil- $17\alpha$ -etinil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen- $4$ -estren- $3$ -ona natural en forma de aceite.

UV :  $\xi_{240} = 17.000$ .

EJEMPLO 14

400 mg de  $17\beta$ -hidroxi- $17\alpha$ -etinil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen- $4$ -estren- $3$ -ona son hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en el Ejemplo 11, en 2 ml de anhídrido acético y 2 ml de piridina. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 390 mg de  $17\beta$ -acetoxi- $17\alpha$ -etinil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen- $4$ -estren- $3$ -ona.

UV :  $\xi_{240} = 17.100$ .

EJEMPLO 15

150 mg de  $17\beta$ -hidroxi- $17\alpha$ -etinil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen- $4$ -estren- $3$ -ona son hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en el Ejemplo 11, en 1 ml de anhídrido de ácido butírico y 1 ml de piridina. Después de cromatografía sobre gel

410933

- 22 -



de sílice se obtienen 130 mg de 17 $\beta$ -butiriloxi-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona-

UV:  $\xi_{239} = 17.400$ .

#### EJEMPLO 16

5                    150 mg de 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona son hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en el Ejemplo 11, en 1 ml de anhídrido de ácido enántico y 1 ml de piridina. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 140 mg de 17 $\beta$ -heptanoiloxi-17 $\alpha$ -etinil-10 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona en forma de aceite.

UV:  $\xi_{239} = 17.200$ .

#### EJEMPLO 17

15                    250 mg de 17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona natural son mezclados en 20 ml de tetrahidrofurano absoluto con 800 mg de tri-ter-butoxi-alanato de litio y son agitados durante 1 hora a la temperatura ambiente. Luego se incorpora con agitación en agua helada, se acidifica con ácido sulfúrico diluído, se extrae con cloruro de metileno y la fase en cloruro de metileno se lava a neutralidad. Después del secado y de la concentración por evaporación 20 se obtienen 240 mg de producto bruto. Después de recristalización en diisopropiléter se obtienen 140 mg de 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estreno natural de punto de fusión 183-187°C.

#### 25                    EJEMPLO 18

300 mg de 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-

410933-23 -



estren-3-ona son mezclados en 25 ml de tetrahidrofurano absoluto con 950 mg de tri-ter-butoxi-alanato de litio y son agitados a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 17. Después de  
5 cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 250 mg de 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estreno.

#### EJEMPLO 19

300 mg de 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estreno natural son dejados reposar durante 18 horas  
10 a la temperatura ambiente en 1 ml de piridina con 0,5 ml de anhídrido acético. Se incorpora con agitación en agua helada, el precipitado separado es filtrado, lavado con agua y secado. Se obtienen 320 mg de 17 $\beta$ -hidroxi-3 $\beta$ -acetoxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estreno natural de punto de fusión 117-118,5°C.

#### EJEMPLO 20

250 mg de 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estreno son hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en el Ejemplo 19, en 1 ml de piridina con 0,5 ml de anhídrido acético. Se obtienen 260 mg de 17 $\beta$ -hidroxi-3 $\beta$ -acetoxi-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estreno.  
20

#### EJEMPLO 21

100 mg de 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estreno natural son calentados a reflujo en corriente de nitrógeno durante 10 horas en 1 ml de piridina y 1  
25 ml de anhídrido de ácido acético. Luego se incorpora con agita-

410933 - 24 -



ción en agua helada, el precipitado separado es filtrado, lavado con agua y secado. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 60 mg de  $3\beta,17\beta$ -diacetoxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha,16\alpha$ -metilen-4-estreno natural.

5 EJEMPLO 22

125 mg de  $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha,16\alpha$ -metilen-4-estreno son calentados a reflujo en corriente de nitrógeno durante 10 horas en 1 ml de piridina y 1 ml de anhídrido de ácido acético. Se somete a tratamiento tal como se describe en el  
10 Ejemplo 21. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 70 mg de  $3\beta,17\beta$ -diacetoxi-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha,16\alpha$ -metilen-4-estreno.

EJEMPLO 23

200 mg de  $17\beta$ -acetoxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha,16\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona natural son mezclados en 20 ml de tetra-  
15 hidrofurano absoluto con 670 mg de tri-ter-butoxialanato de litio y son agitados a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 17. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 160 mg  
20 de  $3\beta$ -hidroxi-17 $\beta$ -acetoxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha,16\alpha$ -metilen-4-estreno natural.

EJEMPLO 24

150 mg de  $17\beta$ -acetoxi-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha,16\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona son mezclados en 15 ml de tetrahidrofurano absoluto



con 500 mg de tri-ter-butoxi-alanato de litio y son agitados a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 17. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 105 mg de 3 $\beta$ -hidroxi-17 $\beta$ -acetoxi-  
5 17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estreno.

#### EJEMPLO 25

1,0 g de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ -5(10)-estren-17-ona son disueltos en 30 ml de tetrahidrofurano absoluto y son incorporados en una  
10 solución de Grignard (preparada a partir de 1 g de virutas de Mg, 3,25 ml de bromuro de etilo y 15 ml de tetrahidrofurano absoluto) y son agitados a la temperatura ambiente durante cuatro horas. Luego la mezcla de reacción es mezclada con solución saturada de cloruro de amonio, se separa la fase acuosa y se la extrae con  
15 éter. Las fases orgánicas reunidas son lavadas con agua, secadas y concentradas. Se obtienen 950 mg de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-17 $\alpha$ -etil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ -5(10)-estren-17 $\beta$ -ol natural bruto.

#### EJEMPLO 26

20 300 mg de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-17 $\alpha$ -etil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ -5(10)-estren-17 $\beta$ -ol natural bruto son calentados a reflujo durante 45 minutos en 10 ml de metanol con 300 mg de ácido oxálico en 1,5 ml de agua. Se somete a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 6. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 130 mg de  
25 17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-17 $\alpha$ -etil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona

410933

- 26 -



natural.

UV :  $\epsilon_{240} = 16.900.$

#### EJEMPLO 27

A una solución de metil-litio preparada a partir de  
5 185 mg de litio y 0,83 ml de yoduro de metilo en 15 ml de éter  
absoluto se añaden 670 mg de trans-dicloroetileno en 3 ml de éter  
absoluto y se agita ulteriormente durante 1,5 horas a la tempe-  
ratura ambiente. A esta solución de cloroacetilida de litio se  
añaden gota a gota, en el espacio de 15 minutos, 500 mg de  
10 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-  
5- $\delta$ -5(10)-estren-17-ona natural en 20 ml de tolueno absoluto,  
y a continuación se calienta a reflujo durante 2,5 horas. El  
reactivo en exceso es descompuesto luego bajo enfriamiento con  
solución de cloruro de amonio, se le diluye con éter y se le la-  
15 va con agua a neutralidad. Después de la concentración por eva-  
poración se obtienen 520 mg de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilen  
dioxo)-18-metil-17 $\alpha$ -cloroetinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ -5(10)-estren-  
17 $\beta$ -ol natural bruto.

#### EJEMPLO 28

20 520 mg de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-  
metil-17 $\alpha$ -cloroetinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ -5(10)-estren-17 $\beta$ -ol  
natural bruto son calentados a reflujo durante 45 minutos en 20  
ml de metanol con 500 mg de ácido oxálico en 2,5 ml de agua. Se  
somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 6. Des-  
25 pués de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 280 mg de  
17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-17 $\alpha$ -cloroetinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-  
ona natural.

410933

- 27 -



UV :  $\xi_{240} = 17.200.$

EJEMPLO 29

300 mg de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-  
18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ -5(10)-estren-17 $\beta$ -  
5 ol natural son hidrogenados en 50 ml de benceno libre de tio-  
feno con 200 mg de catalizador de Lindlar hasta la absorción  
de 2 equivalentes de hidrógeno. Se separa por filtración del  
catalizador y se concentra hasta sequedad por evaporación  
en vacío. Se obtienen 300 mg de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-pro-  
10 pilendioxi)-18-metil-17 $\alpha$ -etil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ -5(10)-  
estren-17 $\beta$ -ol natural bruto.

EJEMPLO 30

500 mg de 17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-  
estren-3-ona natural son calentados a ebullición bajo nitrógeno  
15 durante 5 horas en 15 ml de colidina con 5 ml de anhídrido de  
ácido láurico. Luego se somete a tratamiento del modo que se  
describe en el Ejemplo 13. Después de cromatografía sobre gel  
de sílice se obtienen 392 mg de 17 $\beta$ -dodecanoiloxi-18-metil-  
15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona en forma de aceite viscoso dé-  
20 bilmente coloreado de amarillo.

UV :  $\xi_{240} = 16.600.$

EJEMPLO 31

150 mg de 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-  
15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estreno natural son dejados reposar durante

15 horas a la temperatura ambiente con 1 ml de anhídrido de ácido enántico y 0,5 ml de piridina. Después de tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 19, se obtienen 100 mg de 17 $\beta$ -hidroxi-3 $\beta$ -heptanoiloxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estreno natural en forma de aceite.

EJEMPLO 32

250 mg de 3 $\beta$ -hidroxi-17 $\beta$ -acetoxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estreno natural son dejados reposar durante 18 horas a la temperatura ambiente con 2,5 ml de colidina y 1,5 ml de anhídrido de ácido caprílico. Después de tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 19, se obtienen 180 mg de 17 $\beta$ -acetoxi-3 $\beta$ -octanoiloxi-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estreno en forma de aceite.

EJEMPLO 33

En aproximadamente 30 ml de amoníaco líquido se incorporan en pequeños trozos 1,4 g de sodio a -80°C hasta -60°C después de haber añadido unas pizcas de nitrato de hierro trivalente, esperándose antes de cada adición a la desaparición del color azul. Después de la adición de metal alcalino se añaden gota a gota con lentitud 2,5 g de 1,4-dicloro-butino-(2) y se agita ulteriormente durante 30 minutos. Después de esto se añaden 500 mg de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$ '-5(10)-estren-17-ona natural en 10 ml de tetrahidrofurano absoluto y se agita durante 2 horas a -40°C. Después se descompone con cloruro de amonio y el amoníaco se evapora a la temperatura ambiente. El residuo es recogido en



cloruro de metileno, la solución es lavada con agua, secada y concentrada por evaporación. Se obtienen 350 mg de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-17 $\alpha$ -butadiinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- ó -5(10)-estren-17 $\beta$ -ol,

5 EJEMPLO 34

350 mg de 3,3-2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi-18-metil-17 $\alpha$ -butadiinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- ó -5(10)-estren-17 $\beta$ -ol natural bruto son calentados durante 45 minutos en 15 ml de metanol con 350 mg de ácido oxálico en 2 ml de agua. Se somete a tratamiento del modo que se describe en el Ejemplo 6. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 150 mg de 17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-17 $\alpha$ -butadiinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-3-ona natural.

UV:  $\epsilon_{239} = 16.600$ .

15 EJEMPLO 35

400 mg de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- ó 5(10)-estren-17 $\beta$ -ol natural son hidrogenados en 50 ml de benceno libre de tiofeno con 250 mg de catalizador de Lindlan hasta la absorción de 1 equivalente de hidrógeno. Se separa por filtración del catalizador y se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. Se obtienen 350 mg de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-18-metil-17 $\alpha$ -vinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- ó -5(10)-estren-17 $\beta$ -ol natural bruto.

410933

- 30 -



EJEMPLO 36

350 mg de 3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-  
18-metil-17 $\alpha$ -vinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5- $\delta$  5(10)-estren-17 $\beta$ -ol  
natural bruto son calentados a reflujo durante 35 minutos en 15  
5 ml de metanol con 350 mg de ácido oxálico en 2,0 ml de agua. Luego  
se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo  
6. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen  
230 mg de 17 $\beta$ -hidroxi-18-metil-17 $\alpha$ -vinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-es-  
tren-3-ona natural.  
10 UV :  $\epsilon_{240} = 16.500$ .

EJEMPLO 37 (Ampollas con 20 mg de sustancia activa)

2 g de 18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor testosterona  
son disueltos en aceite de sésamo hasta 100 ml. Luego se carga  
en ampollas cada una de 1 ml y se esteriliza durante 1 hora  
15 a 120°C.

EJEMPLO 38 (Ampollas con 50 mg de sustancia activa)

5 g de 18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor-testosterona  
son disueltos en aceite de ricino/benzoato de bencilo (6 : 4)  
hasta 100 ml. Luego se carga en ampollas cada una de 1 ml y se  
20 esteriliza durante 1 hora a 120°C.

EJEMPLO 39 (Composición de una tableta)

410933

- 31 -



25,000 mg de 18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor-testosterona  
85,000 mg de lactosa (DAB 6)  
8,000 mg de fécula de maíz (USP XVI)  
1,000 mg de estearato de magnesio (USP XVI)  
5     1,000 mg de talco (DAB 6)  
120.000 mg de peso total de la tableta  
=====

EJEMPLO 40 (Composición de una tableta)

5,000 mg de 18-metil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor-testosterona  
105,000 mg de lactosa (DAB 6)  
10     8,000 mg de fécula de maíz (USP XVI)  
1,000 mg de estearato de magnesio (USP XVI)  
1,000 mg de talco (DAB 6)  
120,000 mg de peso total de la tableta  
=====

EJEMPLO 41 (Ampollas con 0,250 mg de sustancia activa)

15                   250 mg de 18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-  
nor-testosterona son disueltos en una mezcla de aceite de rici-  
no/benzoato de bencilo (6:4) y luego la solución es completada  
a 1.000 ml. La solución filtrada de modo estéril es cargada de  
manera usual en condiciones asépticas en ampollas de 1 ml. Fi-  
20                   nalmente, las ampollas son esterilizadas ulteriormente a 120°C  
durante 2 horas.

410933

- 32 -



EJEMPLO 42 (Composición de una tableta)

0,450 mg de 18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor-testos-  
terona

63,250 mg de lactosa

5 15,000 mg de Avicel<sup>®</sup>

1,000 mg de talco

0.300 mg de estearato de magnesio

80,000 mg de peso total de la tableta

=====

EJEMPLO 43 (Composición de una cápsula enchufable)

10 0,250 mg de 18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor-testos-  
terona son mezclados con 200-210 mg de lactosa y son  
cargados en cápsulas enchufables de tamaño 3.

EJEMPLO 44 (Composición de una gragea)

15 0,250 mg de 18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor-testos-  
terona

31,748 mg de lactosa

18,425 mg de fécula de maíz

2,060 mg de polivinilpirrolidona 25

0,011 mg de éster metílico de ácido para-oxibenzoico

20 0,006 mg de éster propílico de ácido para-oxibenzoico

2.500 mg de talco

55,000 mg de peso total de la tableta, que es grageada hasta

===== aproximadamente 90 mg con una mezcla usual de azúcares.

EJEMPLO 45 (Composición de una tableta)



0,030 mg de 18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor-testosterona

63,670 mg de lactosa

15,000 mg de Avicel <sup>®</sup>

5 1,000 mg de talco

0,300 mg de estearato de magnesio

80,000 mg de peso total de la tableta

=====

EJEMPLO 46 (Composición de una gragea)

0,250 mg de 18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor-testosterona

10

0,050 mg de 17 $\alpha$ -etinil-estradiol

31,700 mg de lactosa

18,425 mg de fécula de maíz

2,060 mg de polivinilpirrolidona 25

15

0,010 mg de éster metílico de ácido para-oxibenzoico

0,005 mg de éster propílico de ácido para-oxibenzoico

2,500 mg de talco

55,000 mg de peso total de la tableta, que es grageada hasta

=====

aproximadamente 90 mg con una mezcla usual de azúcares.

20

EJEMPLO 47 (Composición de una tableta)



0,300 mg de 18-metil-17 $\alpha$ -etinil-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor-testos-  
terona

0,050 mg de 17 $\alpha$ -etinilestradiol

63,350 mg de lactosa

5 15,000 mg de Avicel<sup>R</sup>

1,000 mg de talco

0,300 mg de estearato de magnesio

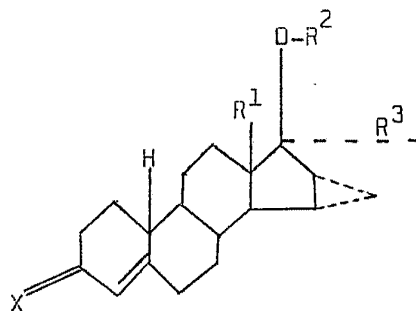
80,000 mg de peso total de la tableta

=====

----- N O T A -----

10 Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la preparación de 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -me-  
tilen-4-estren-17 $\beta$ -oles de la fórmula general



(I)

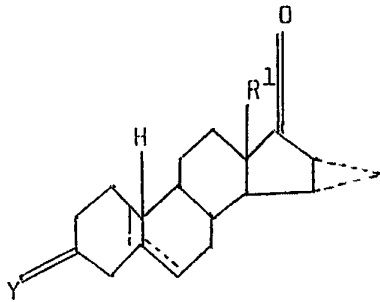
15

en donde R<sup>1</sup> significa un radical alcohilo inferior, R<sup>2</sup> signi-  
fica un átomo de hidrógeno o un radical acilo; R<sup>3</sup> significa -  
un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior saturado  
o insaturado, sustituido o no sustituido; X significa un át-  
mo de oxígeno o la agrupación H,OR<sup>4</sup>, en la que R<sup>4</sup> representa  
20 un átomo de hidrógeno o un radical acilo, caracterizado porque

*Re*

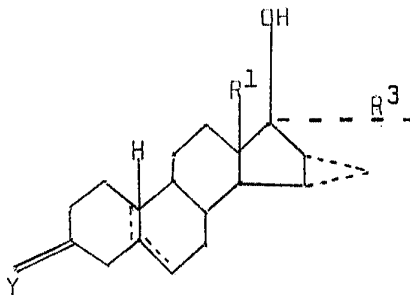


se reduce un 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-17-oxo-5(6)- ó -5(10)-estreno de la fórmula general



(II)

en donde R<sup>1</sup> tiene los significados arriba indicados e Y significa un grupo ceto, protegido preferiblemente en forma de cetal, con hidrógeno o agentes donadores de hidrógeno, para formar un 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5(6)- ó 5(10)-estren-17 $\beta$ -ol (R<sup>3</sup>=H) o con un compuesto órgano metálico R<sup>3</sup>-metal para formar un 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-5(6)- ó 5(10)-estren-17 $\beta$ -ol (R<sup>3</sup> = alcoholo saturado o insaturado) de la fórmula general



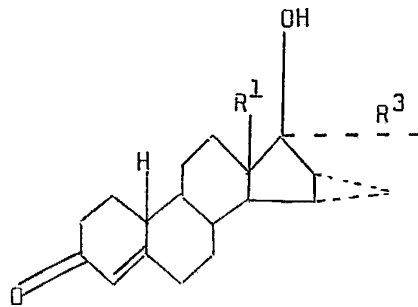
(III)

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> e Y tienen los significados arriba indicados, en caso deseado se elimina un grupo protector introducido al principio, con formación de una 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-4-estren-17 $\beta$ -ol-3-ona de la fórmula general

*re*

410933

- 36 -



(IV)

5 en donde  $R^1$  y  $R^3$  tienen los significados arriba indicados, y, dependiendo de los significados a fin de cuentas deseados de  $X$ ,  $R^2$  y  $R^4$ , eventualmente, se esterifica el grupo 17-hidroxi y/o se reduce el grupo 3-ceto con hidrógeno o donadores de hidrógeno, y se esterifican grupos hidroxilo libres presentes en la molécula.

10 2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -METILEN-4-ESTREN-17 $\beta$ -OLES.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de treinta y seis hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 Enero 1973

CARLOS FERNANDEZ DE ALBA  
P P