

42 1233



P.- 56.198

3.01.2 OA/6479-862-893

F.C-11-2-76

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre AKZO N.V.

C07J / A61K

entidad holandesa

establecida en IJssellaan 82, Arnhem, Holanda

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS

11,11-ALCOHILIDEN-ESTEROIDES"

(Clase Internacional C07c, A61k)

21-1-74.

421253



Esta invención se refiere a nuevos 11,11-
-alcoholiden-esteroides y más específicamente, se refie
re a nuevos 11,11-alcoholiden-esteroides que tienen un
enlace doble carbono-carbono que parte del átomo de car
5 bono 5 y a procedimientos para su preparación.

En la memoria descriptiva de la patente
británica 912.036 se da una descripción de 11,11-metil
len-5 α -esteroides, y en particular de 11,11-metilen-5 α -
-espirostanos, -5 α -pregnanos y -5 α -androstanos. Dichos
10 compuestos se preparan a partir de los 11 β -hidroxi-11 α -
-metil-5 α -esteroides correspondientes, por deshidrata
ción e isomerización de los mismos con un reactivo áci
do. Los 11 β -hidroxi-11 α -metil-5 α -esteroides se preparan
a partir de los 11-oxo-esteroides correspondientes por
15 una reacción con haluro de metil-magnesio, como se ha
descrito en la memoria descriptiva de la patente britá
nica 912.035.

De estos 11,11-metilen-5 α -esteroides cono
cidos, se ha descrito que los compuestos de 5 α -espiros
20 tano y 5 α -pregnano mencionados específicamente son úti
les como intermediarios en la preparación de derivados
11,11-metilénicos biológicamente activos, y que los com
puestos de 5 α -androstando mencionados específicamente son
valiosos por sus propiedades andrógenas y anabólicas.

25 Se ha preparado ahora un nuevo grupo de

21-1-74.

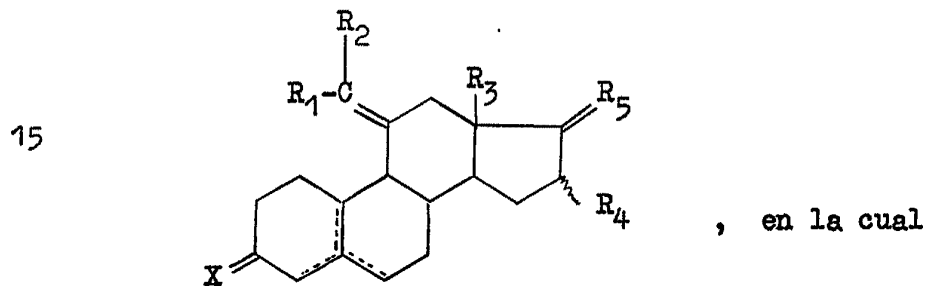
421253



11,11-alcoholiden-esteroides que tienen un enlace doble que termina en la posición 5, poseyendo dichos compuestos propiedades biológicas muy valiosas.

5 Así pues, la invención se refiere a nuevos 11,11-alcoholiden- Δ^4 (ó Δ^5 ó $\Delta^{5(10)}$ ó A-aromático)-esteroides, teniendo el grupo alcoholideno de la posición 11 la fórmula $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ C = \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$, en la cual R_1 y R_2 son hidrógeno o un grupo alcoholo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono.

10 Más particularmente, la invención se refiere a nuevos compuestos del tipo indicado arriba, que tienen la fórmula



20 R_1 y R_2 tienen los significados que se han dado anteriormente en esta memoria, y son preferiblemente hidrógeno, R_3 es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos C, preferiblemente metilo o etilo,

R_4 es hidrógeno o un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado,

25 R_5 es oxígeno, $\alpha H(\beta R_6)$ ó $\alpha R_7(\beta R_6)$, donde R_6 es un grupo

21-1-74.

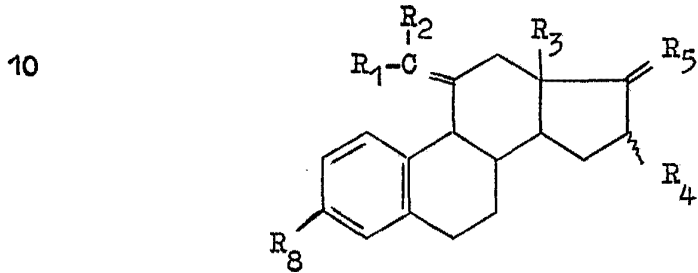
421253



hidroxilo libre, esterificado o eterificado y R_7 es un grupo alcohilo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos C,

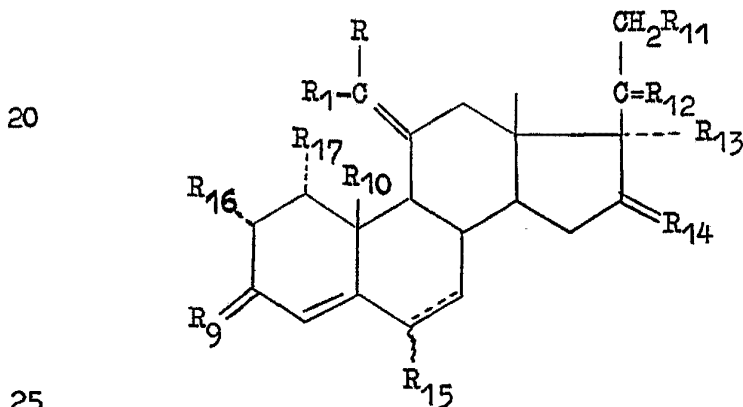
5 X es H_2 , oxígeno o $H(R_8)$, donde R_8 es un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado, y está presente un enlace doble que parte del átomo de carbono 5,

o la fórmula



, en la que

15 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_8 tienen los significados que se han indicado anteriormente en esta memoria, o la fórmula



, en la que

25

21-1-74.

421253



R_1 y R_2 tienen los significados que se han indicado anteriormente en esta memoria,

R_9 y R_{12} son oxígeno o $H(R_8)$, donde R_8 es un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado,

5 R_{10} es hidrógeno o metilo,

R_{11} es hidrógeno, R_8 o halógeno, preferiblemente F o Cl,

R_{13} es hidrógeno, R_8 o metilo,

R_{14} es H_2 , H(alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono) o metileno,

10 R_{15} es hidrógeno, metilo o halógeno, preferiblemente F o Cl,

R_{16} y R_{17} son hidrógeno o forman juntos un grupo metileno, y puede estar presente un enlace doble entre los átomos de carbono 6 y 7.

15 Se ha comprobado que los compuestos de acuerdo con la presente invención poseen actividades anabólicas, andrógenas, estrógenas, progestativas, anti-andrógenas, anti-estrógenas, inhibidoras de la ovulación e inhibidoras de las gónadas, muy valiosas. Adicionalmente, dichos compuestos son interesantes por sus actividades de antifertilización periférica, tales como, p. ej., la influencia contraceptiva sobre el transporte del óvulo y/o sobre la mucosidad cervical y la actividad anti-nidación. Adicionalmente, los nuevos compuestos son productos de partida útiles para la preparación

20

25

21-1-74.

421253



de 11-alcohol-esteroides biológicamente activos, en los cuales se pueden convertir por reducción del enlace doble exocíclico de la posición 11.

5 Los compuestos de tipo 11,11-alcoholideno que tienen un anillo A aromático son particularmente útiles por su actividad estrógena y su actividad colestrolémica. Los compuestos de 11,11-alcoholideno del tipo del estreno alcoholado en la posición 17 α son particularmente útiles por su actividad inhibidora de la ovulación y su actividad progestativa. Los compuestos de 10 11,11-alcoholideno del tipo de la 19-nor-testosterona, tales como, p.ej., el fenilpropionato de 11,11-metilen-19-nor-testosterona, poseen una actividad andrógena valiosa. Los compuestos de 11,11-alcoholideno de la serie del (19-nor-)pregnano son particularmente útiles 15 por su poderosa actividad progestativa con menores actividades estrógena y andrógena. Los compuestos de 1,2-metilen-11,11-alcoholideno de la serie del (19-nor-)pregnano son particularmente útiles por su actividad 20 anti-andrógena.

Los nuevos compuestos se pueden preparar a partir de un 11-oxo-esteroide, convirtiendo el grupo 11-oxo del mismo en el grupo 11,11-alcoholideno de un modo conocido per se, en tanto que otros grupos atacables, si se encuentran presentes, se protegen temporal-

25
21-1-74.

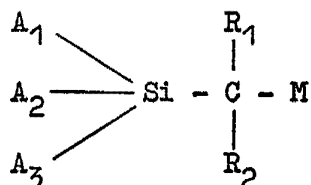


mente, e introduciendo subsiguientemente los sustituyentes deseados en otro punto de la molécula y que no están presentes todavía, por métodos conocidos per se.

5 Para la preparación de los nuevos 11,11-
-alcoholiden-esteroides de la serie del (19-nor-)pregna
no, el material de partida es usualmente un 3,11-dioxo-
 Δ^4 -esteroide de dicha serie o un 3-hidroxi-11-oxo- Δ^5 -
ó 3-aciloxi-11-oxo- Δ^5 -esteroide correspondiente, cuyo
grupo 3-hidroxi- Δ^5 - ó 3-aciloxi- Δ^5 - se convierte
10 después en el grupo 3-oxo- Δ^4 - de la forma usual, p.ej.,
por oxidación Oppenauer.

La conversión del grupo 11-oxo en el grupo
11,11-alcoholideno se puede llevar a cabo, por ejem-
plo, haciendo reaccionar el 11-oxo-esteroide con un si-
lano que tiene la fórmula general:

15



20

en la cual A_1 , A_2 y A_3 indican un radical alcoholo o arilo, por ejemplo un grupo metilo, etilo o fenilo, R_1 y R_2 tienen el significado que se ha mencionado arriba, y M es un radical de haluro de magnesio, por ejemplo
25 -MgCl, o litio, después de lo cual el β -silil-carbinol

21-1-74.

421253



así formado se descompone en un medio alcalino o ácido.

La conversión de un grupo carbonilo en un grupo alcoholideno por reacción con un silano, arriba mencionada, ha sido descrita, entre otros lugares, en un artículo firmado por Chan, T.H., y otros, en "Tetrahedron Letters", Núm. 14 (1970), páginas 1137-1140. Se hace también referencia a "Journal of Organic Chemistry", 33 (1968), páginas 782, y siguientes. Durante la reacción del compuesto organometálico sustituido con trialcoholo o con triaril-sililo con el grupo carbonilo, se forma como compuesto intermedio el M-alcóxido sustituido en β con sililo o el β -silil-carbinol, el cual se descompone con facilidad en la olefina deseada bajo la influencia de un ácido o de una base.

Con el fin de introducir el grupo 11,11-metileno, el 11-oxo-esteroide se hace reaccionar con cloruro de trialcohol- o triarilsilil-metil-magnesio, p.ej., con cloruro de trimetil-silil-metil-magnesio, el cual se obtiene por la reacción de magnesio con cloruro de trimetil-silil-metilo en un disolvente, p.ej., éter. A partir de la mezcla de reacción se puede aislar el 11-hidroxi-trialcohol-(ó -triaril-)silil-metil-esteroide. Dicho compuesto se descompone en un disolvente, p.ej. acetona o tetrahidrofurano, con ayuda de un ácido, p.ej. ácido clorhídrico, o de una base, p.ej. hidruro

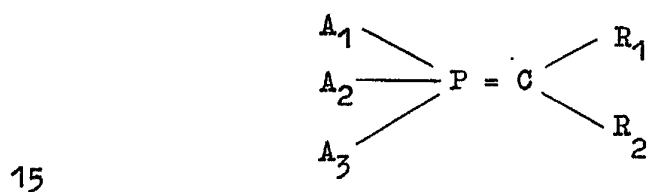
25
21-1-74.

421253



de sodio o tert.butóxido de potasio, con lo cual se obtiene el 11,11-metilen-esteroide. Con el fin de preparar un 11,11-etiliden-esteroide, se hace reaccionar un 11-oxo-
 5 -esteroide con cloruro de trialcohol- ó -trialril-silil-etil-magnesio, p.ej. cloruro de trimetil-silil-etil-magnesio, o con trialcohol- ó trialril-silil-etil-litio, p. ej. trimetil-silil-etil-litio.

Para la preparación de los 11,11-alcoholid_uden-esteroides a partir de los 11-oxo-esteroides se puede utilizar también un fosforano que tiene la fórmula
 10 general:



en la cual A_1 , A_2 , A_3 , R_1 y R_2 tienen los mismos significados que se han indicado arriba (reactivo de Wittig). Preferiblemente se utilizan los compuestos de trifenil-fosforil-alcoholideno.

20 Dichos fosforanos se obtienen por la reacción de una trialril- ó trialcohol-fosfina con un haluro de alcohol, con lo cual se forma el correspondiente haluro de trialril- ó -trialcohol-fosfonio-alcohol. El último compuesto se puede convertir en el trialril- ó trialcohol-fosforil-alcoholideno deseado, bajo la influencia
 25

21-1-74.

421253



de una base.

Como los últimos compuestos no son estables, y dado que los mismos se transforman con facilidad bajo la influencia del aire o de la humedad, se pre
fiere, sin embargo, preparar tales compuestos in situ y
no aislarlos. De acuerdo con la invención, la reacción
se lleva a cabo, por esta razón, usualmente añadiendo
el 11-oxo-esteroide o una solución del mismo a una mezcla
de una trialcohol- ó de una triaril-fosfina y un
haluro de alcoholo, junto con una base apropiada en pre
sencia de un disolvente orgánico apropiado, en ausencia
total de oxígeno, por ejemplo en atmósfera de nitrógeno.

Como bases adecuadas, se pueden citar los
compuestos de metal alcalino de los hidrocarburos alifáticos,
aromáticos o aralifáticos, p.ej. butil-litio, fenil-litio
o trifenilmetil-sodio; haluros de alcoholo-magnesio,
p.ej. bromuro de etil-magnesio; amidas de metales
alcalinos, alcoholatos de metales alcalinos, y "dimetilsodio"
(el producto de la reacción de hidruro de sodio y sulfóxido
de dimetilo).

Como disolventes, se utilizan sulfóxido de dimetilo,
éteres alifáticos, p.ej. éter dimetílico, éter dietílico,
dioxano o tetrahidrofurano, e hidrocarburos aromáticos,
p.ej. benceno o tolueno.

21-1-74.

421253

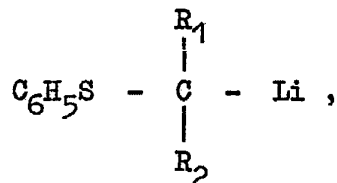


El grupo oxo de la posición 11 se puede convertir también en el grupo 11,11-alcoholideno por reacción del 11-oxo-esteroide con un reactivo de Grignard, p.ej. con bromuro de metil- o de etil-magnesio, o con los yoduros correspondientes, o bien con un compuesto de metal-alcoholo, p.ej. metil-litio o etil-litio, y deshidratación del 11-alcohol-11-hidroxi-esteroide así obtenido, o conversión del mismo en el 11-alcohol-11-halo-esteroide, en particular el 11-alcohol-11-cloro- o el 11-alcohol-11-bromo-esteroide, y deshidrohalogenación de este último. La deshidratación se puede efectuar tratando el 11-alcohol-11-hidroxi-esteroide con un ácido, p.ej. ácido fórmico o ácido acético, en presencia de trazas de ácido perclórico, o con otro agente deshidratante, tal como cloruro de tionilo. Para la deshidrohalogenación del 11-alcohol-11-halo-esteroide, se utiliza como agente de deshidrohalogenación, p.ej., un carbonato de metal alcalino o un carbonato de metal alcalinotérreo, posiblemente en presencia de un haluro de metal alcalino, tal como bromuro de litio, u otra base, tal como colidina o hidróxido de potasio.

El 11-oxo-esteroide se puede convertir también en el 11,11-alcoholiden-esteroide por una reacción de adición con un litio-alcohol-éter de tiofenol que tiene la fórmula general:

21-1-74.

421253



5 en la cual R_1 y R_2 tienen los mismos significados que se han mencionado arriba, y descomposición subsiguiente del 11-hidroxi-11-fenil-tioalcohol-esteroide así formado, después de la esterificación del grupo hidroxilo a, p.ej., el acetato o el benzoato, en condiciones reducto

10 ras por medio de litio en amoníaco líquido, formándose así el esteroide deseado (J.A.C.S., 94, Núm. 13 (1972), 4758-4759).

Los sustituyentes deseados en otros lugares en los productos finales pueden estar presentes en

15 el esteroide de partida o bien se pueden introducir después de la introducción del grupo 11,11-alcoholideno, o bien sustituyentes que están ya presentes en el esteroide de partida se pueden convertir en los sustituyentes deseados en los productos finales después de la introducción del grupo 11,11-alcoholideno.

20

El sustituyente R_3 está presente preferiblemente en el 11-oxo-esteroide de partida. Ejemplos de R_3 son los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, y butilo. R_3 es preferiblemente metilo o etilo. Un grupo

25 hidroxilo en la posición 16, si se desea en el producto

21-1-74.



421253

final, está preferiblemente ya presente también en el esteroide de partida y se esterifica o eterifica, si se desea, después de la introducción del grupo 11,11-alcoholilideno.

5 En los compuestos de la serie del (19-nor-) pregnano, el sustituyente R_{10} (H ó CH_3) está preferiblemente presente en el 11-oxo-esteroide de partida. Preferiblemente, el sustituyente R_{14} está presente también en el 11-oxo-esteroide de partida, es decir, que la posición 16 está, o bien insustituida ($R_{14} = H_2$), o sustituida con metileno o con un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. En el último caso, el sustituyente de la posición 16 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, y preferiblemente es etilo.

10 Durante la conversión del grupo oxo de la posición 11 en el grupo 11,11-alcoholilideno, los grupos oxo de las posiciones 3, 17 y/o 20, si están presentes, están protegidos preferiblemente contra la influencia del agente de alcoholenación, p.ej., por formación de un cetal, tal como el etilén cetal o el dimetil-cetal, o de un tiocetal, tal como el dimetil-tiocetal, o por formación de un enol-éter o de una enamina. Después de la 11,11-alcoholenación, estos grupos protectores se separan de nuevo de la manera usual, p.ej., por hidrólisis con ácido.

25
21-1-74.

421253



Los grupos hidroxilo de las posiciones 3, 16, 17, 20 y/o 21, si están presentes, pueden esterificarse o eterificarse, si se desea, antes de llevarse a cabo la reacción de 11,11-alcoholenación. Si se desea preparar un producto final que tenga un grupo hidroxilo esterificado, usualmente es ventajoso en la alcoholenación partir de un esteroide, en el que esté ya presente el grupo éter deseado en el producto final, p.ej. un grupo 3-metil-éter en un esteroide que tenga un anillo A aromático. Como regla general, no puede hacerse esto en el caso de un grupo éster, por hidrolizarse la función éster en las condiciones de reacción básicas o ácidas que reinan durante la alcoholenación, obteniéndose así un 11,11-alcoholiden-esteroide que tiene un grupo hidroxilo libre. No obstante, la protección de un grupo hidroxilo en la forma de un éster, p.ej. el acetato o el benzoato, ofrece la posibilidad todavía de preparar un producto final que tenga un grupo hidroxilo libre. Si se requiere, dicho grupo hidroxilo puede esterificarse o eterificarse después de ello con el fin de preparar, p.ej., el fenil-propionato o el éter ciclo-pentílico.

El grupo éter utilizado para la protección de un grupo hidroxilo puede ser el grupo éter terc.butílico o el grupo éter de tetrahidropiraniilo; el

21-1-74.

427253



grupo éster protector puede ser carbonato, acetato, tri
metil-acetato o benzoato.

5 Para la preparación de un 11,11-alcohili-
den-3-desoxoesteroide de la serie del estrano, o bien
se puede utilizar como material de partida un 11-oxo-3-
desoxo-esteroide correspondiente y dicho esteroide se
somete a alcohilenación en la posición 11, o bien se
puede utilizar como material de partida un 3,11-dioxo-
10 -esteroide correspondiente, el grupo oxo de la posición
3 se protege, p.ej., por formación de cetal, el grupo
oxo de la posición 11 se convierte en el grupo 11,11-al-
coholideno y subsiguientemente la función oxígeno de la
posición 3 se elimina de acuerdo con un método conocido
per se, p.ej. por tiocetalización del grupo oxo de la
15 posición 3 por medio de una reacción con un mercaptano
o un ditioalcohol en presencia de BF_3 o del eterato del
mismo o en presencia de cloruro de zinc, o de ácido
clorhídrico en presencia de un agente deshidratante, tal
como sulfato de sodio, seguido por disociación reductora
20 del grupo 3-tiocetal cíclico o no cíclico así obtenido,
en un disolvente apropiado, p.ej. dioxano o tetrahidro-
furano, con un metal alcalino, p.ej. litio, en presencia
de amoníaco líquido o de una amina alifática primaria
inferior, p.ej. metil-amina o etil-amina.

25 Un 11,11-alcoholideno-esteroide con un ani
21-1-74.

421253



llo aromático A se prepara preferiblemente a partir de un material de partida que tenga ya un anillo aromático A. Después de la introducción del grupo 11,11-alcoholideno, un anillo aromático A que lleve un grupo metiléter en la posición 3 se puede convertir en el grupo 3-oxo- Δ^4 de acuerdo con el método de reducción de Birch (reducción con un metal alcalino en amoníaco líquido) y conversión del $\Delta^{2,5(10)}$ -3-enoléter así obtenido por calentamiento con ácido fuerte diluido. La hidrólisis del $\Delta^{2,5(10)}$ -3-enoléter a la temperatura ambiente con un ácido débil, p.ej. ácido acético o ácido oxálico, produce el compuesto 3-oxo- $\Delta^{5(10)}$.

Los sustituyentes en la posición 17 de los 11,11-alcoholiden-esteroides de la serie del estrano, con inclusión de los compuestos A-aromáticos, pueden estar presentes en los compuestos de partida para la reacción de 11,11-alquencilación o bien se pueden introducir después de la 11,11-alquencilación. Se prefiere la introducción después de la alquencilación en el caso de que haya de introducirse un grupo alcohol saturado o insaturado en la posición 17 α .

La introducción de un grupo alcohol saturado o insaturado en la posición 17 α se efectúa haciendo reaccionar el 11,11-alcoholiden-17-oxo-esteroide, que puede haberse obtenido por oxidación del compuesto

25
21-1-74.

421253



11,11-alcoholiliden-17 β -hidroxilado correspondiente de acuerdo con el método de Oppenauer o con trióxido de cromo, con un derivado metálico de un hidrocarburo alifático saturado o insaturado.

5 Los derivados metálicos pueden ser un compuesto de Grignard, p.ej. el bromuro de magnesio del hidrocarburo correspondiente, o un compuesto de alcoholil-litio. Una realización especial de la reacción de condensación para la preparación de los compuestos de 17-hi
10 droxi-17-alquinilo es la reacción del 17-oxo-esteroide con un hidrocarburo insaturado que tiene un enlace triple en presencia de un metal alcalino de un compuesto de un metal alcalino, tal como una amida de metal alcalino o un alcoholato de metal alcalino, o con un com-
15 puesto de metal alcalino o un compuesto de metal alcali notérreo de un hidrocarburo insaturado que tiene un enlace triple.

La alcoholilación en la posición 17 se puede efectuar también en dos fases, preparando en la pri-
20 mera fase el compuesto de 17 β -hidroxi-17 α -alquinilo por una reacción de condensación y convirtiendo dicho compuesto en el compuesto de 17 α -alquenilo o de 17 α -alcoholi lo correspondiente por reducción, p.ej. por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como ní-
25 quel o Pd/BaSO₄.

21-1-74.

421253



5 El sustituyente R_7 de la posición 17 es, p.ej., metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, vinilo, propenilo, isopropenilo, alilo, metalilo, etinilo, propinilo, propargilo, butinilo, butadienilo, butadiinilo, propadienilo o buteninilo.

El grupo 17α -metilo de los 11,11-alcoholideno-esteroides de la serie del (19-nor-)pregnano está preferiblemente ya presente en el esteroide de partida para la reacción de 11,11-alquenilación.

10 El grupo hidroxilo de las posiciones 3, 17, 20 y/o 21 se puede introducir también después de la introducción del grupo 11,11-alcoholideno. El grupo hidroxilo de la posición 3 ó 20 se obtiene usualmente por reducción del grupo oxo presente en dicha posición, p.
15 ej. con LiAlH_4 ó NaBH_4 .

20 En los 11,11-alcoholideno- Δ^4 -(19-nor-)pregnenos de acuerdo con la invención, se puede introducir un grupo 17α -hidroxilo por el método de oxidación con O_2 de acuerdo con Barton, en el cual el 3-enoléter de una Δ^4 -3,20-dicetona se trata con oxígeno en medio alcalino fuerte y el compuesto 17α -perhidroxilado así formado se trata con un agente reductor, tal como zinc y ácido clorhídrico.

25 Se puede introducir un grupo hidroxilo en la posición 21 de los compuestos de 11,11-alcoholideno
21-1-74.

421253



de la serie del (19-nor-)pregnano, por ejemplo por reac-
ción con yodo en presencia de óxido de calcio y trata-
miento del compuesto 21,21-di-yodado, así obtenido, con
una sal de metal alcalino de un ácido graso alifático
5 inferior, tal como acetato de potasio, e hidrólisis del
acetato que ocupa la posición 21 al compuesto hidroxila-
do en la posición 21. Es también posible una acetoxila-
ción directa en la posición 21 por medio de tetraaceta-
to de plomo en presencia de trifluoruro de boro, des-
10 pués de lo cual se obtiene, por hidrólisis del acetato
en la posición 21 así formado, el compuesto hidroxilado
en la posición 21.

El grupo 21-hidroxilo se puede convertir
en el sustituyente fluorado en la posición 21 tratándo-
15 lo, por ejemplo, con un cloruro de un ácido sulfónico
orgánico, tal como cloruro de metanosulfonilo o cloruro
de toluensulfonilo, tratando el 21-sulfonato así obteni-
do con un yoduro de metal alcalino, tal como yoduro de
sodio, y haciendo reaccionar el compuesto yodado en la
20 posición 21 así formado, con un fluoruro metálico, tal
como fluoruro de plata o fluoruro de potasio. El compues-
to yodado en la posición 21 se puede obtener también
por bromación directa en la posición 21 con bromo en
presencia de cupribromuro, seguida por un tratamiento
25 del compuesto bromado en la posición 21 así formado con
21-1-74.

424253



un yoduro de metal alcalino tal como yoduro de sodio.

El 21-sulfonato, p.ej. el 21-tosilato ó el 21-mesilato, se pueden convertir también en el 21-fluoruro directamente por tratamiento con un fluoruro metálico, tal como fluoruro de plata o fluoruro de pota
5 sio.

El compuesto clorado en la posición 21 se puede obtener por tratamiento del compuesto que contiene el grupo sulfonato en la posición 21 con un cloruro de metal alcalino, tal como cloruro de litio.
10

Un grupo metilo en la posición 6 de los 11,11-alcoholiden-esteroides de la serie del (19-nor-) pregnano puede estar presente en el esteroide de partida o se puede introducir después de la introducción del grupo 11,11-alcoholideno de acuerdo con métodos conocidos per se. Un método conocido consiste en que se hace reaccionar el 3-enoléter del compuesto 3-oxo- Δ^4 con formalina y N-metilanilina, y el sustituyente 6-CH₂-N-metilanilina así obtenido se convierte en el grupo me
15 tileno en posición 6 con ácido, p.ej. ácido clorhídrico. El grupo metileno de la posición 6 se reduce después de ello al grupo 6 α -CH₃, p.ej. con H₂ y Pt ó Pd sobre carbono como catalizador.
20

El 3-enoléter se puede hacer reaccionar también con reactivo de Vilsmeier, seguido por hidrólisis.
25
21-1-74.

421253



sis del producto de la reacción. El reactivo de Vilsmeier se compone de una formamida, preferiblemente dimetilformamida, y un haluro de ácido, tal como oxicloloruro de fósforo o fosgeno. De este modo se obtiene el 6-formil- $\Delta^{3,5}$ - β -etiléter, cuyo grupo formilo en la posición 6 se puede convertir en el grupo 6-hidrometilo por una reducción suave, p.ej. con $\text{LiAl}(\text{OC}(\text{CH}_3)_3)_3\text{H}$ en tetrahidrofurano a la temperatura ambiente. Por deshidratación con, p.ej., ácido fórmico, el grupo 6-hidrometilo se puede convertir en el grupo 6,6-metileno, durante cuya conversión el β -enoléter se hidroliza al grupo β -oxo- Δ^4 . Por isomerización bajo la influencia de alcohol bencílico en presencia de Pd ó Pt sobre carbono, el compuesto β -oxo-6,6-metileno- Δ^4 se puede convertir en el compuesto β -oxo-6-metil- $\Delta^{4,6}$. El compuesto β -oxo-6,6-metileno- Δ^4 se puede reducir también con H_2 y Pd ó Pt sobre carbono como catalizador al compuesto β -oxo-6 α -metil- Δ^4 . El grupo 6-formilo puede reducirse también en una sola etapa al grupo 6-metilo por tratamiento con un catalizador de metal noble, tal como Pt ó Pd sobre carbono, en presencia de ciclohexeno como donador de hidrógeno.

Se puede introducir halógeno en la posición 6 de los (19-nor-)pregnanos, por ejemplo Cl, haciendo reaccionar el β -enoléter del compuesto β -oxo- Δ^4

25
21-1-74.

421253



con N-cloro-succinimida. El compuesto 3-oxo-6 β -cloro- Δ^4 así formado se puede isomerizar al compuesto 6 α -cloro correspondiente con ácido, después de lo cual se puede introducir el Δ^6 con una quinona apropiada, tal como clorranilo, produciéndose así el compuesto 3-oxo-6-cloro- $\Delta^{4,6}$. El compuesto 3-oxo-6 β -cloro- Δ^4 puede convertirse también en el 3-enoléter correspondiente, después de lo cual dicho 3-enoléter se convierte en el compuesto 3-oxo-6-cloro- $\Delta^{4,6}$ por medio de MnO₂ y ácido acético o de una quinona apropiada, tal como DDQ.

El doble enlace entre los átomos de carbono 6 y 7 se puede introducir en el compuesto 3-oxo- Δ^4 por reacción de dicho compuesto con una quinona apropiada, tal como clorranilo o DDQ, o por reacción del 3-enol-acetato de dicho compuesto con N-bromosuccinimida y deshidrobromación del compuesto 6 β -bromo así obtenido.

El grupo 1,2-metileno se puede introducir haciendo reaccionar una 11,11-alcoholiden- $\Delta^{4,6}$ -3,20-diona de la serie del (19-nor-)pregnano con DDQ para obtener el compuesto $\Delta^{1,4,6}$ correspondiente, después de lo cual el compuesto $\Delta^{1,4,6}$, previa cetalización del grupo 20-oxo, se convierte en el compuesto 1,2-metilen- $\Delta^{4,6}$ correspondiente por medio de, p.ej. dimetilsulfoxoniometiluro.

25
21-1-74.

Los grupos éster en las posiciones 3, 16,

42:253

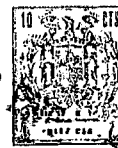


17, 20 y/o 21 de los productos finales de la presente invención, si están presentes, se pueden derivar de ácidos inorgánicos, tales como ácidos fosfóricos, o de ácidos orgánicos carboxílicos saturados o insaturados que tienen de 1 a 18 átomos de carbono. La preparación de los ésteres se puede llevar a cabo por un método conocido per se, p.ej. por una reacción del hidroxí-esteroide con el ácido correspondiente o con un derivado funcional del mismo, tal como el anhídrido o el haluro, en presencia de ácido p-toluensulfónico o de ácido perclórico, o por reacción del producto de la reacción de condensación del 17-oxo-esteroide con un derivado metálico de un grupo hidrocarbilo insaturado, sin ninguna hidrólisis precedente, con el ácido correspondiente o con un derivado funcional del mismo. La esterificación puede tener lugar también, p.ej., haciendo reaccionar el esteroide con un anhídrido de ácido carboxílico, tal como anhídrido del ácido acético, en presencia de 4-dimetilaminopiridina, y preferiblemente en presencia de una amina terciaria, tal como trimetil-amina.

Como ejemplo de los ácidos orgánicos carboxílicos a utilizar para la esterificación, pueden citarse los ácidos siguientes: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido enántico, ácido caprílico, ácido

25
21-1-74.

421253



pelargónico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido
láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pen-
ta decílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico,
5 ácido adamantano-carboxílico, ácido trimetil-acético,
ácido dietil-acético, ácido ciclohexano-carboxílico,
ácido ciclopentil-propiónico, ácido ciclohexil-butírico,
ácido ciclohexil-propiónico, ácido undecilénico, ácido
benzoico, ácido fenil-acético, ácido fenil-propiónico,
ácido fenil-butírico, ácido fenoxi-acético, ácido ace-
10 til-acético, ácido malónico, ácido succínico, ácido glu-
tárico, ácido pimélico y ácido tartárico.

Los grupos éter situados en los productos
finales en las posiciones 3, 16, 17, 20 y/o 21, si es-
tán presentes, se pueden derivar de un hidrocarburo ali-
15 fático, aromático, aralifático o heterocíclico. Ejemplos
de tales grupos éter son los grupos éter metílico, éter
butílico, éter ciclopentílico, éter tetrahidropiraníli-
co, éter ciclohexílico y éter viniletílico.

Los 11-oxo-esteroides utilizados como ma-
20 terias de partida para el procedimiento de acuerdo con
la invención se pueden preparar por oxidación de los
11 α - u 11 β -hidroxi-esteroides correspondientes en la po-
sición 11 de acuerdo con un método conocido per se, por
ejemplo con ácido crómico o con N-bromo-acetamida en pi-
25 ridina y t-butanol exento de agua. En los esteroides no
21-1-74.

42,253



sustituidos en la posición 11, puede introducirse un grupo 11α -hidroxilo por medio de un micro-organismo, p.ej., *Aspergillus Ochraceus*, *Rhizopus Nigricans* y *Pestalotia Royena*, después de lo cual se oxida el grupo 11α -hidroxilo.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con el procedimiento de la invención se pueden administrar por vía parenteral o por vía oral, usualmente después de mezclarlos con sustancias auxiliares y, si se desea, con otros componentes activos, en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o de unidades de dosificación farmacéutica sólidas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas.

La invención se ilustra por medio de los ejemplos que siguen.

Ejemplo I

a) 65 g de 11α -hidroxi- Δ^5 -estreno-3,17-diona-3,17-dietilén-cetal, obtenido de la manera convencional por reacción de 50 g de 11α -hidroxi- Δ^4 -estreno-3,17-diona en cloruro de metileno con etilenglicol bajo la influencia de ortoformiato de trietilo y una cantidad menor de ácido para-toluensulfónico, se disolvieron en 3,6 l. de acetona. A esta solución se añadieron gota a gota 54 ml de una solución 8N de CrO_3 durante 5 minutos a $-10^{\circ}C$, y la mezcla se agitó posteriormente durante 21-1-74.

421253



rante 15 minutos más a la misma temperatura. Se eliminó un exceso de CrO_3 con bisulfito de sodio, y se separó luego la acetona por destilación a vacío después de completar con agua. El precipitado formado se separó por
5 filtración y se cristalizó en cloruro de metileno/éter. De este modo se obtuvieron 39,7 g de Δ^5 -estreno-3,11,17-triona-3,17-dietilen-cetal, que tenía un punto de fusión de 181 a 185°C.

b) Una solución de 39,7 g de Δ^5 -estreno-3,
10 11,17-triona-3,17-dietilen-cetal en 400 ml de benceno se añadió a reactivo de Wittig, obtenido por tratamiento de 230 g de bromuro de trifenilmetil-fosfonio en 1 litro de sulfóxido de dimetilo con 28 g de NaH (suspensión en aceite al 50%) en 480 ml de sulfóxido de dimetilo a la temperatura ambiente. En una atmósfera de N_2 , la
15 mezcla de reacción se agitó subsiguientemente durante 3,5 horas a 70°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y el precipitado formado se separó por filtración. Por medio de extracción de distribución, se separó el óxido de trifenil-fosfina formado. La fase que contenía el esteroide se evaporó a sequedad y se cristalizó en metanol que contenía una pequeña cantidad de piridina.

25 De este modo se obtuvieron 35 g de 11,11-
-metilen- Δ^5 -estreno-3,17-diona-3,17-dietilen-cetal,
21-1-74.

421253



que tenía un punto de fusión de 205 a 208°C y un valor de $[\alpha]_D$ de +51° (CHCl₃).

5 c) 35 g de 11,11-metilen- Δ^5 -estreno-3,17-diona-3,17-etilen-cetal se suspendieron en 700 ml de acetona y se agitaron con 3,5 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 2 horas en una atmósfera de N₂.

10 La mezcla de reacción se vertió subsiguientemente sobre agua y se trató por extracción con cloruro de metileno. Después de la cristalización en éter, se obtuvieron 23 g de 11,11-metilen- Δ^4 -estreno-3,17-diona con un punto de fusión de 200-201°C y un $[\alpha]_D$ de +296° (CHCl₃).

Ejemplo II

15 a) 4,4 g de Δ^4 -estreno-11,17-diona, obtenida por oxidación con ácido crómico del compuesto 11 α -hidroxilado correspondiente, se calentaron a reflujo en una mezcla de 74 ml de tolueno, 4 ml de etilenglicol, 4 ml de ortoformiato de etilo y 0,13 g de ácido p-tolueno-sulfónico durante 3 horas.

20 Después de tratar por extracción, se obtuvieron 4,9 g de Δ^4 -estreno-11,17-diona-17-etilen-cetal, que se utilizaron para la reacción de Wittig sin ninguna purificación ulterior.

25 b) Se añadió una solución de 4,9 g de Δ^4 -estreno-11,17-diona-17-etilen-cetal en 33 ml de benceno al

21-1-74.

421253



reactivo de Wittig, que se había obtenido por adición de 33 g de bromuro de trifenilmetil-fosfonio en 120 ml de sulfóxido de dimetilo a 4 g de NaH en suspensión en aceite al 50% en 70 ml de sulfóxido de dimetilo. La mezcla de reacción se agitó durante 22 horas a 60°C en una atmósfera de N₂. Después del tratamiento, se obtuvieron 4,7 g de 11,11-metilen- Δ^4 -estren-17-ona-17-etilen-cetal bruto.

5
10
15
c) Se hidrolizaron 4,7 g de 11,11-metilen- Δ^4 -estren-17-ona-17-etilen-cetal bruto en 100 ml de acetona y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después del tratamiento y la cristalización, se obtuvieron 2,2 g de 11,11-metilen- Δ^4 -estren-17-ona con un punto de fusión de 140 a 143°C y un $[\alpha]_D$ de +244° (CHCl₃).

Ejemplo III

20
25
21-1-74.
a) Una solución de 11 g de Δ^4 -estreno-11,17-diona-17-etilen-cetal en 190 ml de benceno se añadió a una solución de bromuro de metil-magnesio en éter. Después de 3 horas de ebullición a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió, se vertió en una solución de NH₄Cl y se trató por extracción. El residuo obtenido se puso en digestión en 240 ml de acetona y se hidrolizó con 0,6 g de ácido clorhídrico concentrado a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después del tratamiento por

421253



extracción y cristalización en una pequeña cantidad de cloruro de metileno, se obtuvieron 6 g de 11 α -metil-11 β -hidroxi- Δ^4 -estren-17-ona con un punto de fusión de 157 a 160 $^{\circ}$ C y un $[\alpha]_D$ de +7,5 $^{\circ}$ (CHCl $_3$).

5 b) Se agitaron 6 g de 11 α -metil-11 β -hidroxi- Δ^4 -estren-17-ona en 250 ml de ácido fórmico durante 24 horas. Se vertió luego la solución en agua y se extrajo con cloruro de metileno. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, que se había impregnado con nitrato de plata, y esto dio como resultado el aislamiento de la 11,11-metilen- Δ^4 -estren-17-ona, que tenía un punto de fusión de 140-142 $^{\circ}$ C.

10 c) De un modo análogo a como se ha descrito en a) y b), 10 g de Δ^5 -estreno-3,11,17-triona-3,17-dietilen-cetal se convirtieron en 2,4 g de 11,11-metilen- Δ^4 -estreno-3,17-diona, que tenía un punto de fusión de 200-201 $^{\circ}$ C y un $[\alpha]_D$ de +296 $^{\circ}$ en CHCl $_3$.

15 d) De un modo análogo a como se ha descrito en a) y b), pero utilizando isopropil-litio en vez de bromuro de metil-magnesio, 10 g de los compuestos de partida, mencionados en a) y c), se convirtieron en 2,2 g de 11,11-isopropiliden- Δ^4 -estren-17-ona y 2,3 g de 11,11-isopropiliden- Δ^4 -estreno-3,17-diona, respectivamente.

21-1-74.

42,253



Ejemplo IV

De la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo II, se convirtió Δ^5 -estreno-11,17-diona en 11,11-metilen- Δ^5 -estren-17-ona con un punto de fusión de 126 a 129°C y un $[\alpha]_D$ de +170° (CHCl₃) y se convirtió $\Delta^{5(10)}$ -estreno-11,17-diona en 11,11-metilen- $\Delta^{5(10)}$ -estren-17-ona.

Ejemplo V

a) Una solución de 5,5 g de 3-hidroxi- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno-11,17-diona-3-metiléter-17-etilen-cetal en 55 ml de una mezcla tetrahidrofurano-éter, se añadió gota a gota a una solución de cloruro de trimetil-silil-metil-magnesio, obtenida por reacción de 7,8 g de magnesio en 625 ml de éter con 42 ml de cloruro de trimetil-silil-metilo. Después de un período de ebullición de 2,5 horas y agitación durante 24 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución de NH₄Cl y se trató por extracción. Después de cristalización en etanol, se obtuvieron 3,8 g de 3,11-dihidroxi-11-trimetil-silil-metil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona-3-metiléter-17-etilen-cetal, con un punto de fusión de 144 a 148°C.

b) 3,8 g de 3,11-dihidroxi-11-trimetil-silil-metil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona-3-metiléter-17-etilen-cetal se agitaron en 65 ml de acetona y 0,15 ml de

21-1-74.



ácido clorhídrico concentrado durante 16 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con acetato de potasio y se evaporó a un volumen pequeño bajo vacío, con lo cual cristalizó el esteroide. De este modo se obtuvieron 2,3 g de 3-hidroxi-11,11-metilen- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona-3-metiléter, con un punto de fusión de 173 a 179°C y un $[\alpha]_D$ de +426° (CHCl₃).

c) 2,3 g de 3-hidroxi-11,11-metilen- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona-3-metiléter se disolvieron en 85 ml de tetrahidrofurano y se añadieron a una solución de acetiluro de potasio en tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. Después de agitar a 0-5°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se trató y se cristalizó en metanol.

De este modo se obtuvieron 1,4 g de 11,11-metilen-17 α -etenil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17 β -diol-3-metiléter con un punto de fusión de 194 a 198°C y un $[\alpha]_D$ de +232° (CHCl₃). Reemplazando la solución de acetiluro de potasio por una solución de vinil-acetiluro de sodio, obtenida por una reacción de vinil-acetileno con amida de sodio en amoníaco líquido, se obtuvo el correspondiente compuesto de 17 α -buteninil-17 β -hidroxilo de una manera similar a partir de 3-hidroxi-11,11-metilen- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona-3-metiléter.

21-1-74.

421253



Ejemplo VI

De un modo análogo al descrito en el Ejemplo V, se hizo reaccionar 3,16 α -17 β -trihidroxi- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona-3-metiléter con cloruro de trimetilsilil-metilmagnesio. Se terminó la reacción vertiendo la mezcla de reacción en una solución de cloruro de amonio. Después de tratar por extracción, cromatografía y destilación, se obtuvo 11,11-metilen- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,16 α ,17 β -triol-3-metiléter.

5

Ejemplo VII

Al reactivo etiluro de trifenil-fosfonio, obtenido por reacción de 180 g de yoduro de trifeniletíl-fosfonio en 800 ml de sulfóxido de dimetilo con 21 g de NaH (suspensión en aceite al 50%) en 360 ml de sulfóxido de dimetilo, se añadieron 30 g de Δ^5 -estreno-3,11,17-triona-3,17-dietilen-cetal en 300 ml de benceno. Se agitó luego durante 22 horas a 60 $^{\circ}$ C. Después de tratamiento y cromatografía sobre gel de sílice, se obtuvieron 8,4 g de 11,11(E)-etiliden- Δ^5 -estreno-3,17-diona-3,17-dietilen-cetal con un punto de fusión de 172 a 175 $^{\circ}$ C y un $[\alpha]_D^{25}$ de +4,7 $^{\circ}$ (CHCl₃), a partir del cual, por hidrólisis en acetona con ácido clorhídrico a la temperatura ambiente, se obtuvo cuantitativamente 11,11-(E)-etiliden- Δ^4 -estreno-3,17-diona, con un punto de fusión de 191-193 $^{\circ}$ C y un $[\alpha]_D^{25}$ de +268 $^{\circ}$ (CHCl₃).

10

15

20

25
21-1-74.

421253



De un modo análogo, Δ^5 -estreno-11,17-diona-17-etilen-cetal y $\Delta^{5(10)}$ -estreno-11,17-diona-17-etilen-cetal se convirtieron en 11,11-(E)-etiliden- Δ^5 -estren-17-ona y 11,11-(E)-etiliden- $\Delta^{5(10)}$ -estren-17-ona, respectivamente.

Ejemplo VIII

a) A una suspensión de 5 g de 11,11-(E)-etiliden- Δ^4 -estreno-3,17-diona en 55 ml de metanol a 0°C, se añadieron subsiguientemente 5 ml de etano-ditíol y 5 ml de eterato de BF_3 . La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más a esta temperatura, y después de ello el precipitado formado se separó por filtración, se lavó con metanol frío y se secó a vacío.

De este modo se obtuvieron 5,0 g de 11,11-(E)-etiliden- Δ^4 -estreno-3,17-diona 3-etilen-ditiocetal con un punto de fusión de 204-206°C y un $[\alpha]_D$ de +234° (CHCl_3).

b) 5,0 g de 11,11-(E)-etiliden- Δ^4 -estreno-3,17-diona-3-etilen-ditiocetal se agitaron en 42 ml de etanol con 1,2 g de NaBH_4 a la temperatura ambiente durante 2 horas. El exceso de NaBH_4 se descompuso con ácido acético al 50%. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado se separó por filtración. De este modo se obtuvieron 5,0 g de 11,11-(E)-etiliden-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona-3-etilen-ditiocetal, con un pun-

21-1-74.

421253



to de fusión de 189-190°C y un $[\alpha]_D$ de +187° (CHCl₃).

5 c) 5,0 g de 11,11-(E)-etiliden-17β-hidroxi-
Δ⁴-estren-3-ona-3-etilen-ditiocetal se disolvieron en
25 ml de tetrahidrofurano y se añadieron a una solución
de 3,5 g de sodio en 125 ml de NH₃ líquido a -40°C. Des-
pués de 30 minutos de agitación a esta temperatura, se
destruyó el exceso de sodio añadiendo etanol con precau-
ción. Se evaporó el amoníaco. Después de tratamiento y
cristalización en etanol, se obtuvieron 3,0 g de 11,11-
10 -(E)-etiliden-Δ⁴-estren-17β-ol, con un punto de fusión
de 139-141°C y un $[\alpha]_D$ de +170° (CHCl₃).

15 d) 3,0 g de 11,11-(E)-etiliden-Δ⁴-estren-
-17β-ol se disolvieron en 150 ml de acetona. Gota a go-
ta y con agitación, se añadieron 4,8 ml de CrO₃ 8N, a
-10°C.

Se vertió luego la mezcla de reacción en
agua, se filtró y se cristalizó en etanol. De este modo
se obtuvieron 2,5 g de 11,11-(E)-etiliden-Δ⁴-estren-17-
-ona, con un punto de fusión de 92-93°C y un $[\alpha]_D$ de
20 +226° (CHCl₃).

Ejemplo IX

25 a) A una solución de 0,5 g de 11,11-meti-
len-Δ⁴-estreno-3,17-diona en 20 ml de metanol y 8 ml
de cloruro de metileno, se añadió una solución de 75 mg
de NaBH₄ y 120 mg de NaOH en 6 ml de metanol, en atmós-

21-1-74.



fera de nitrógeno durante aproximadamente 30 minutos a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. Después de 1 hora más de agitación a 0-5°C y tratamiento, se obtuvieron 1,5 g de 11,11-metilen-17β-hidroxi-Δ⁴-estren-3-ona.

5

b) 1,5 g de 11,11-metilen-17β-hidroxi-Δ⁴-estren-3-ona se disolvieron en una mezcla de 6 ml de acetona y 2 ml de piridina, y se agitaron a la temperatura ambiente durante 3 horas con 1,2 ml de cloruro del ácido fenil-propiónico. Esta mezcla de reacción se vertió luego en una solución acuosa de bicarbonato de sodio y, después de 2 horas de agitación, se trató por extracción. Después de un tratamiento cromatográfico sobre gel de sílice y cristalización en hexano, se obtuvieron 1,1 g de 11,11-metilen-17β-hidroxi-Δ⁴-estren-3-ona-17β-fenil-propionato con un punto de fusión de 121-123°C y un $[\alpha]_D$ de +138° (CHCl₃).

10

15

20

De un modo análogo, se convirtió 11,11-metilen-17β-hidroxi-Δ⁴-estren-3-ona en el 17β-acilado correspondiente, derivado de ácido acético, ácido butírico, ácido valérico, ácido undecilénico, ácido adamantano-carboxílico, ácido fenoxi-acético, ácido benzoico y ácido láurico.

Ejemplo X

25

a) 3,5 g de 11,11-metilen-Δ⁴-estreno-3,17-

21-1-74.

421253



-diona se hirvieron en 14 ml de metanol con 1,5 ml de pirrolidina durante 5 minutos. Después de enfriar, el precipitado se separó por filtración y se lavó con metanol frío. De este modo se obtuvieron 4,0 g de 3-N-pirrolidinil-11,11-metilen- $\Delta^{3,5}$ -estradien-17-ona.

4,0 g de 3-N-pirrolidinil-11,11-metilen- $\Delta^{3,5}$ -estradien-17-ona se añadieron a una solución de acetiluro de potasio, que se preparó haciendo pasar acetileno a través de una suspensión de 6,2 g de terc.butilato de potasio en 190 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 45 minutos a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C, la mezcla de reacción se vertió en agua, se separó por filtración y se puso en digestión en una mezcla de ácido acético, agua, metanol y acetato de sodio con el fin de disociar el grupo 3-pirrolidino.

Después del tratamiento por filtración, tratamiento cromatográfico sobre gel de sílice y cristalización en hexano, se obtuvieron 3,0 g de 11,11-metilen-17 α -etinil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona que tenía un punto de fusión de 212-213°C y un $[\alpha]_D^{25}$ de +103° (CHCl₃).

b) El compuesto de 17 α -etinilo obtenido en el Ejemplo X a), se hidrogenó selectivamente por medio de Pd previamente hidrogenado sobre sulfato de bario (5%) a 11,11-metilen-17 α -vinil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-21-1-74.



-3-ona. Después de reducción ulterior, hasta que se asimilaron 2 moles de hidrógeno, se obtuvo la 11,11-metilen-17 α -etil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona.

5 c) Por esterificación de los compuestos obtenidos en los Ejemplos X a) y b), se obtuvieron los 17 β -acilatos de los mismos, los cuales se derivaban del ácido acético, ácido enántico, ácido cáprico y ácido fenil-propiónico.

10 d) De un modo análogo al descrito en el Ejemplo X a), 1 g de 11,11-isopropiliden- Δ^4 -estreno-3,17-diona se convirtió en 0,6 g de 11,11-isopropiliden-17 α -etinil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona.

15 e) De un modo análogo al descrito en el Ejemplo X a), y utilizando butil-litio en lugar de acetiluro de potasio, 2 g de 11,11-metilen- Δ^4 -estreno-3,17-diona se convirtieron en 1,2 g de 11,11-metilen-17 β -butil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona.

20 f) 2 g de 11,11-metilen-17 α -etinil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona-17 β -acetato, obtenido en el Ejemplo X c), se redujeron en la posición 3 con NaBH₄ en medio alcalino a 11,11-metilen-17 α -etinil- Δ^4 -estreno-3 β ,17 β -diol-17 β -acetato, después de lo cual el grupo 3 β -hidroxilo del mismo se acetiló con anhídrido del ácido acético y piridina para dar 1,6 g de 11,11-metilen-17 α -etinil- Δ^4 -estreno-3 β ,17 β -diol-3 β ,17 β -diacetato.

25
21-1-74.

421253



Ejemplo XI

2,0 g de 11,11-metilen- Δ^4 -estren-17-ona que se habían disuelto en 11 ml de tetrahidrofurano, se añadieron a una solución de acetiluro de potasio en tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. Después de 45 minutos de agitación a esta temperatura, se trató la mezcla de reacción por extracción. La purificación por medio de cromatografía de columna y cristalización en metanol, produjo 1,7 g de 11,11-metilen-17 α -etinil- Δ^4 -estren-17 β -ol, que tenía un punto de fusión de 143-145°C y un $[\alpha]_D$ de +74° (CHCl₃).

De un modo análogo, partiendo de 11,11-(E)-etiliden- Δ^4 -estren-17-ona, se obtuvo el 11,11-(E)-etiliden-17 α -etinil- Δ^4 -estren-17 β -ol puro en forma de un aceite que tenía un $[\alpha]_D$ de +54° (CHCl₃); a partir de 11,11-metilen- Δ^5 -estren-17-ona, se obtuvo el 11,11-metilen-17 α -etinil- Δ^5 -estren-17 β -ol puro, que tenía un punto de fusión de 155-157°C y un $[\alpha]_D$ de +1° (CHCl₃); y a partir de 11,11-metilen- $\Delta^{5(10)}$ -estren-17-ona, se obtuvo el 11,11-metilen-17 α -etinil- $\Delta^{5(10)}$ -estren-17 β -ol puro.

De un modo análogo al descrito en el Ejemplo X b), se obtuvieron los compuestos siguientes por una reducción selectiva del grupo 17 α -etinilo:

11,11-metilen-17 α -vinil- Δ^4 -estren-17 β -ol,

21-1-74.



- 11,11-metilen-17 α -etil- Δ^4 -estren-17 β -ol,
 11,11-metilen-17 α -vinil- Δ^5 -estren-17 β -ol,
 11,11-metilen-17 α -etil- Δ^5 -estren-17 β -ol,
 11,11-(E)-etiliden-17 α -vinil- Δ^4 -estren-17 β -ol, y
 5 11,11-(E)-etiliden-17 α -etil- Δ^4 -estren-17 β -ol.

Los compuestos 17 β -hidroxilados obtenidos arriba, se convirtieron por esterificación con anhídrido del ácido acético en presencia de piridina, en los 17 β -acetatos.

10

Ejemplo XII

a) 3,0 g de 11,11-metilen- Δ^4 -estren-17-ona se disolvieron en 40 ml de tetrahidrofurano y se añadieron a una solución de bromuro de alil-magnesio en éter.

15 Al cabo de 2 horas de agitación a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua de hielo que contenía ácido sulfúrico. Después de tratamiento por extracción, tratamiento cromatográfico sobre gel de sílice, y cristalización en hexano, se obtuvieron 2,7 g de 11,11-metilen-17 α -alil- Δ^4 -estren-17 β -
 20 -ol, que tenía un punto de fusión de 38 a 43 $^{\circ}$ C y un $[\alpha]_D$ de +62 $^{\circ}$ (CHCl₃).

25
 21-1-74.

Reemplazando el bromuro de alil-magnesio por bromuro de propil-magnesio, bromuro de butenil-magnesio y bromuro de propargil-magnesio, se obtuvieron los correspondientes derivados de 17 α -propilo, 17 α -bu-

421253



tenilo y 17 α -propargilo, respectivamente.

5 b) De un modo similar al descrito en el Ejemplo XII a), a partir de 11,11-metilen-18-metil- Δ^4 -estreno-17-ona y utilizando bromuro de alil-magnesio, bromuro de propinil-magnesio, bromuro de propadienil-magnesio y bromuro de butadienil-magnesio, respectivamente, se prepararon los compuestos siguientes:

11,11-metilen-17 α -alil-18-metil- Δ^4 -estren-17 β -ol,
11,11-metilen-17 α -propinil-18-metil- Δ^4 -estren-17 β -ol,
10 11,11-metilen-17 α -propadienil-18-metil- Δ^4 -estren-17 β -ol, y
11,11-metilen-17 α -butadienil-18-metil- Δ^4 -estren-17 β -ol, respectivamente.

15 c) Los compuestos 17 β -hidroxilados obtenidos en los Ejemplos XII a) y XII b) se convirtieron por esterificación en los 17 β -ésteres, los cuales se derivaban de ácido acético, ácido propiónico, ácido fenil-propiónico y ácido palmítico, y por eterificación en los éteres 17 β -metílico, 17 β -butílico, 17 β -tetrahidropiránico y 17 β -etilvinílico, respectivamente.

20

Ejemplo XIII

Se añadió una solución de etil-litio en una mezcla de tetrahidrofurano y éter, gota a gota a una temperatura comprendida entre -5 $^{\circ}$ y -10 $^{\circ}$ C, a una solución de 2,8 g de 11,11-metilen- Δ^4 -estren-17-ona en

25
21-1-74.

42,253



32 ml de benceno y 40 ml de éter.

Después de agitar durante 30 minutos a una temperatura comprendida entre -5° y -10°C , la mezcla de reacción se acidificó con H_2SO_4 2N, se vertió luego en agua y se sometió a extracción. Por un tratamiento cromatográfico sobre gel de sílice y cristalización en metanol, se obtuvieron 2,2 g de 11,11-metilen-17 α -etil- Δ^4 -estren-17 β -ol, que tenía un punto de fusión de 83 a 87°C y un $[\alpha]_D$ de $+126^{\circ}$ (CHCl_3).

De un modo similar, a partir de 11,11-(E)-etiliden- Δ^4 -estren-17-ona, se obtuvo 11,11-(E)-etiliden-17 α -etil- Δ^4 -estren-17 β -ol.

Por una esterificación, los compuestos obtenidos se convirtieron en los 17 β -acilatos, los cuales se derivan de ácido acético, ácido fenil-propiónico, ácido cáprico y ácido succínico.

Ejemplo XIV

a) De un modo análogo al descrito en el Ejemplo I, se convirtió 11 α -hidroxi-18-metil- Δ^4 -estreno-3,17-diona en 11,11-metilen-18-metil- Δ^4 -estreno-3,17-diona que tenía un punto de fusión de $153-154^{\circ}\text{C}$ y un $[\alpha]_D$ de $+233^{\circ}$ (CHCl_3).

b) De un modo análogo al descrito en el Ejemplo VIII a), 2,4 g de 11,11-metilen-18-metil- Δ^4 -estreno-3,17-diona se convirtieron en 2,5 g de 11,11-metilen-

25
21-1-74.

19253



5 -18-metil- Δ^4 -estreno-3,17-diona-3-etilen-ditiocetal que tenía un punto de fusión de 185-187°C y un $[\alpha]_D$ de +188° (CHCl₃), y de un modo análogo al descrito en el Ejemplo VIII b) a d), los 2,5 g de este compuesto se convirtieron en 1,2 g de 11,11-metilen-18-metil- Δ^4 -estreno-17-ona que tenía un punto de fusión de 96 a 99°C y un $[\alpha]_D$ de +166° (CHCl₃).

Ejemplo XV

10 a) Una solución de 1,0 g de 11,11-metilen-18-metil- Δ^4 -estren-17-ona en 33 ml de tetrahidrofurano se añadió a una solución de acetiluro de potasio en tetrahidrofurano.

15 Al cabo de 2 horas de agitación a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C, la mezcla de reacción se acidificó con H₂SO₄ 2N y se trató ulteriormente. Por un tratamiento cromatográfico sobre gel de sílice y cristalización en pentano, se obtuvieron 0,7 g de 11,11-metilen-17 α -etinil-18-metil- Δ^4 -estren-17 β -ol con un punto de fusión de 109-110°C y un $[\alpha]_D$ de +55° (CHCl₃).

20 Reemplazando el acetiluro de potasio por etil-litio, se obtuvo de un modo análogo el 11,11-metilen-17 α -etil-18-metil- Δ^4 -estren-17 β -ol.

b) De un modo análogo al descrito en el Ejemplo X a), la 11,11-metilen-18-metil- Δ^4 -estreno-3,17-diona se convirtió en 11,11-metilen-17 α -etinil-17 β -hidroxi-

25
21-1-74.



-18-metil- Δ^4 -estren- β -ona, que tenía un punto de fusión de 197-198°C y un $[\alpha]_D$ de +87,5° en CHCl_3 .

Ejemplo XVI

5 a) Una suspensión de 10 g de β -hidroxi-11,11-
-metilen- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona- β -metiléter en
150 ml de tolueno, 6,5 ml de etilenglicol, 8 ml de orto
formiato de etilo y 0,3 g de ácido p-toluensulfónico se
calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar,
se neutralizó la mezcla con una solución 2N de NaOH y
10 se lavó con agua. La evaporación del tolueno produjo un
residuo de 11 g de 17-etilen-cetal bruto.

15 b) A una suspensión de 3,3 g de litio en 300
ml de NH_3 líquido a -60°C, se añadió una solución de 10
g de β -hidroxi-11,11-metilen- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-
-ona- β -metiléter-17-etilen-cetal en 150 ml de tetrahi-
drofurano seco. Después de agitar durante 1 hora a
-60°C, se añadieron cuidadosamente, gota a gota, 100 ml
de alcohol etílico absoluto. Después de la evaporación
del NH_3 , se vertió la mezcla sobre agua. La extracción
20 con cloruro de metileno y evaporación del extracto a va-
cío produjeron un residuo de 10,2 g de β -metoxi-11,11-
metilen- $\Delta^{2,5(10)}$ -estren-17-ona-17-etilen-cetal. El re-
siduo se disolvió en 1 litro de metanol y se trató con
12,5 g de ácido oxálico en 200 ml de agua. Después de
25 agitar durante 1 hora a la temperatura ambiente, la mez-
21-1-74.

421253



cla se neutralizó con una solución de NaHCO_3 y se vertió en agua. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 9,5 g de 11,11-metilen- $\Delta^{5(10)}$ -estreno-3,17-diona.

5 c) 6 g de 11,11-metilen- $\Delta^{5(10)}$ -estreno-3,17-diona se añadieron a una solución de 0,024 ml de etera to de BF_3 en 50 ml de metanol. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4,5 horas y se llevó luego a un pH de 7,8 con una solución de NaHCO_3 . La mezcla se
10 vertió en agua de hielo que contenía 0,5% de piridina. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó y se secó, produciendo 6,5 g de 11,11-metilen- $\Delta^{5(10)}$ -estreno-3,17-diona-3-dimetil-cetal.

15 d) 5 g del 3-dimetil-cetal, obtenido en la etapa c), se disolvieron en 140 ml de etanol, que contenía 1 ml de piridina. Después de la adición de 4 g de NaBH_4 , la mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de N_2 durante 30 minutos. Después de enfriar, se añadió una solución de 1,6 g de KOH en 10 ml de agua,
20 y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 minutos. Después de enfriar de nuevo la mezcla, se vertió ésta sobre agua de hielo, y el precipitado formado se separó por filtración. El precipitado (4,2 g de 11,11-metilen- $\Delta^{5(10)}$ -17 β -hidroxi-estren-3-ona-3-dimetil-cetal) se
25 disolvió en 180 ml de metanol. A esta solución se aña-

21-1-74.

42 253



dieron 1,62 g de ácido oxálico dihidratado en 50 ml de agua. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente bajo N_2 durante 1,5 horas. Después de verter sobre agua de hielo, separar por filtración el precipitado formado, y lavar y secar el precipitado, se obtuvieron 3,3 g de 11,11-metilen-17 β -hidroxi- $\Delta^{5(10)}$ -estren-3-ona.

5 e) De un modo análogo al descrito en el Ejemplo XI, se convirtió el 11,11-metilen- $\Delta^{5(10)}$ -estreno-3,17-diona-3-dimetil-cetal, obtenido en el Ejemplo XVI c), en 11,11-metilen-17 α -etinil-17 β -hidroxi- $\Delta^{5(10)}$ -estren-3-ona-3-dimetil-cetal, después de lo cual el grupo 3-dimetil-cetal se hidrolizó con ácido oxálico, como se ha descrito en el Ejemplo XVI d) para dar la 3-cetona libre.

15 f) De un modo análogo al descrito en el Ejemplo IX c), los compuestos 17 β -hidroxilados, obtenidos en los Ejemplos XVI d) y e), se convirtieron en los 17 β -fenil-propionatos de los mismos, y de un modo análogo, utilizando anhídrido del ácido acético en lugar del cloruro del ácido fenil-propiónico, se obtuvieron los 20 17 β -acetatos correspondientes.

Ejemplo XVII

a) Se disolvieron 5 g de Δ^4 -19-nor-pregnen-3,11,20-triona en 100 ml de etilenglicol y 50 ml de cloruro de metileno. Se añadieron a la solución 15 ml

25
21-1-74.



421253

de ortoformiato de trietilo y 0,05 g de ácido p-toluen sulfónico.

5 La mezcla de reacción se calentó subsiguientemente a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se añadió piridina, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se trató después por extracción. De este modo se obtuvieron 6,4 g de Δ^5 -19-nor-pregneno-3,11,20-triona-3,20-dietilen-cetal, los cuales se utilizaron para la reacción de Wittig sin purificación ulterior alguna.

10 b) Una solución de 6,4 g de Δ^5 -19-nor-pregneno-3,11,20-triona-3,20-dietilen-cetal en 65 ml de benceno se añadió al reactivo de Wittig que se había obtenido por adición de 44 g de bromuro de trifenilmetil-fosfonio en 160 ml de sulfóxido de dimetilo a 5,3 g de NaH (suspensión al 50% en aceite) en 93 ml de sulfóxido de dimetilo a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó luego durante 5 horas a 65°C. Después de enfriar, se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo con cloruro de metileno. Después del tratamiento y de someter a cromatografía sobre gel de sílice, se recogieron las fracciones que mostraban una sola mancha en el cromatograma de capa delgada. El 11,11-metilen- Δ^5 -19-nor-pregneno-3,20-diona-3,20-dietilen-cetal obtenido se utilizó en la etapa inmediata-

25
21-1-74.



42253

mente siguiente sin purificación ulterior alguna.

5 c) 3,5 g de 11,11-metilen- Δ^5 -19-nor-pregne
no-3,20-diona-3,20-dietilen-cetal se suspendieron en
70 ml de acetona, y se agitaron con 0,3 ml de ácido
clorhídrico concentrado durante 3 horas a la temperatu-
ra ambiente en una atmósfera de N_2 . Después de ello, la
mezcla de reacción se vertió sobre agua, se extrajo con
cloruro de metileno y se lavó hasta neutralidad. Des-
pués de la evaporación del extracto a sequedad bajo va-
cío, el residuo se sometió a tratamiento cromatográfico
10 en una mezcla de tolueno y acetato de etilo sobre gel de
sílice, y se cristalizó. De este modo se obtuvieron 2,3
g de 11,11-metilen- Δ^4 -19-nor-pregneno-3,20-diona, que
tenía un punto de fusión de 167,5 a 169°C y un $[\alpha]_D$
de +289° en $CHCl_3$.

15 d) De un modo similar, se transformaron la
20-hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregneno-3,11-diona y la 17 α -hi-
droxi- Δ^4 -19-nor-pregneno-3,11,20-triona en los corres-
pondientes compuestos de 11,11-metileno. La 11,11-meti-
len-17 α -hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregneno-3,20-diona tiene
20 un punto de fusión de 188-189°C y un $[\alpha]_D$ de +155°
en $CHCl_3$. Por esterificación de los grupos 20-hidroxilo
y 17 α -hidroxilo, respectivamente, se obtuvieron los aci-
latos correspondientes, que se derivaron de ácido fórmico,
ácido acético, ácido valérico, ácido enántico, áci-

25
21.1.74.

421253



do caproico y ácido fenil-propiónico. El compuesto 11,11-metilen-17 α -hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregneno-3,20-diona-17-acetato tiene un punto de fusión de 195-197 $^{\circ}$ C y un $[\alpha]_D$ de +132 $^{\circ}$ (CHCl $_3$).

- 5 e) De una manera análoga a la descrita en el Ejemplo XVI a) a c), utilizando yoduro de trifeniletilfosfonio en lugar de bromuro de trifenilmetilfosfonio, se convirtió Δ^4 -19-nor-pregneno-3,11,20-triona en 11,11-(E)-etiliden- Δ^4 -19-nor-pregneno-3,20-diona.

10 Ejemplo XVIII

- a) 5 g de Δ^4 -pregneno-3,11,20-triona se disolvieron en 100 ml de etilenglicol y 50 ml de cloruro de metileno. Se añadieron a esta solución 15 ml de ortoformiato de trietilo y 0,05 g de ácido p-toluensulfónico. La mezcla de reacción se hirvió a reflujo durante 4 horas. Después de ello, se enfrió la mezcla a la temperatura ambiente y se añadió piridina. Después de diluir con agua, la mezcla se trató por extracción. De este modo se obtuvieron 6,3 g de Δ^5 -pregneno-3,11,20-triona-3,20-dietilen-cetal, el cual se utilizó para la reacción de Grignard sin purificación ulterior.

- 20 b) 40 ml de metil-litio 2M se añadieron a una solución de 6,3 g de Δ^5 -pregneno-3,11,20-triona-3,20-dietilen-cetal en 150 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 2 horas a la temperatura ambien

25
21-1-74.

421253



te. La mezcla de reacción se vertió después sobre agua de hielo y los disolventes orgánicos se separaron por destilación a vacío. El precipitado obtenido se separó por filtración y se cristalizó en acetona. De este modo se obtuvieron 4,8 g de 11α -metil- 11β -hidroxi- Δ^5 -pregne-3,20-diona-3,20-dietilen-cetal puro.

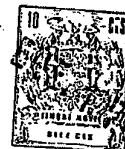
5 c) 4,8 g de 11α -metil- 11β -hidroxi- Δ^5 -pregne-3,20-diona-3,20-dietilen-cetal se agitaron en ácido fórmico a 50°C durante 24 horas. La mezcla se concentró por evaporación a aproximadamente 50 ml y se diluyó luego con agua y se extrajo con cloroformo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice impregnado con nitrato de plata, obteniéndose así $11,11$ -metilen- Δ^4 -pregneno-3,20-diona.

15 Ejemplo XIX

a) 480 mg de $11,11$ -metilen- Δ^4 -pregneno-3,20-diona se suspendieron en una mezcla de 2,2 ml de etanol (100%) y 0,37 ml de ortoformiato de trietilo. La mezcla se agitó después de la adición de 6 mg de ácido p-toluensulfónico a 0°C durante dos horas. Se interrumpió la reacción con piridina, y los cristales obtenidos se filtraron con succión. De este modo se obtuvieron 430 mg de 3-hidroxi- $11,11$ -metilen- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-ona-3-etiléter.

25 b) A una solución de 0,7 g de t-butanolato de
21-1-74.

421253



5 potasio y 6 ml de t-butanol seco saturado con oxígeno, se añadieron 430 mg de 3-hidroxi-11,11-metilen- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-ona-3-etiléter, a -10°C. Después de hacer pasar oxígeno a través de la mezcla durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se vertió sobre agua de hielo que contenía 3 ml de ácido acético. El precipitado obtenido se separó por filtración, se disolvió en 10 ml de etanol y 10 ml de ácido acético, y la solución se agitó con 1,3 g de zinc en polvo a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se separó por filtración el zinc, y se vertió el filtrado sobre agua. Después de extracción con acetato de etilo, el residuo se sometió a cromatografía y se cristalizó, obteniéndose 110 mg de 17 α -hidroxi-11,11-metilen- Δ^4 -pregneno-3,20-diona.

15

Ejemplo XX

2,6 g de 17 α -hidroxi-11,11-metilen- Δ^4 -pregneno-3,20-diona se suspendieron en una solución de 99 mg de ácido p-toluensulfónico en 13 ml de anhídrido del ácido acético. La mezcla se calentó a 80°C y se mantuvo a 80°C durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua de hielo y se extrajo luego con cloruro de metileno. El residuo se tomó en 40 ml de metanol y se agitó con 0,5 g de carbonato de potasio en 1,8 ml de agua a la temperatura ambiente durante 45 minutos.

25

21-1-74.



Después de verter en agua la mezcla de reacción, se extrajo ésta con cloruro de metileno y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice. La elución con tolueno-acetato de etilo (1:1) y la cristalización de las fracciones puras en éter dietílico produjeron 1,3 g de 17α -hidroxi-11,11-metilen- Δ^4 -pregnen-3,20-diona- 17α -acetato puro.

Ejemplo XXI

a) Una suspensión de 5 g de 17α -hidroxi-11,11-metilen- Δ^4 -pregnen-3,20-diona- 17α -acetato en 25 ml de etanol (100%) se agitó con 7 ml de ortoformiato de trietilo en presencia de 40 mg de ácido p-toluensulfónico, a la temperatura ambiente, durante 2 horas. Se interrumpió la reacción con piridina y se separó el precipitado por filtración. De este modo se obtuvieron 4,8 g de $3,17\alpha$ -dihidroxi-11,11-metilen- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-ona-3-etiléter- 17α -acetato.

b) 4,8 g de $3,17\alpha$ -dihidroxi-11,11-metilen- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-ona-3-etiléter- 17α -acetato se disolvieron en 100 ml de cloruro de metileno. Por separado, se mezclaron 3,8 ml de cloruro de fosforilo, 11 ml de dimetilformamida y 33 ml de cloruro de metileno para obtener el reactivo de Vilsmeier. Se mezclaron una con otra las dos soluciones, con agitación a 0°C, y se agitaban a dicha temperatura durante 1 hora. Después de

25
21-1-174.

421253



ello se diluyó la mezcla de reacción con 55 ml de una solución acuosa que contenía 20% en peso de acetato de sodio, y la mezcla diluida se extrajo con acetato de etilo.

5 El residuo obtenido, que estaba constituido por 5,1 g de 3,17 α -dihidroxi-6-formil-11,11-metilen- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-ona-3-etiléter-17 α -acetato bruto, se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 c) El residuo obtenido en la etapa b) se disolvió en 150 ml de tetrahidrofurano. Se mezcló la solución con 5,8 g de $\text{LiAl}(\text{OC}(\text{CH}_3)_3)_3$ y se agitó a la temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió luego en ácido sulfúrico 0,5 N y el precipitado formado se separó por filtración. Rendimiento: 15 4,9 g de 3,17 α -dihidroxi-6-hidroximetil-11,11-metilen- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-ona-3-etiléter-17 α -acetato bruto.

d) La cetona obtenida en la etapa c) se mezcló con 50 ml de ácido fórmico y la mezcla se agitó a 20 la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de ello, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con cloroformo. El extracto se sometió a evaporación del cloroformo, y el residuo restante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice. De este modo se obtuvieron 1,8 g de 6,6;11,11-dimetilen-17 α -hidroxi- Δ^4 -

25
21-1-74.

421253



-pregneno-3,20-diona-17-acetato.

Ejemplo XXII

A una solución de 2 g de 6,6;11,11-dimeti
len-17 α -hidroxi- Δ^4 -pregneno-3,20-diona-17 α -acetato en
5 40 ml de etanol, se añadió 1 g de acetato de sodio anhi
dro y luego 0,6 g de un catalizador de Pd al 5% sobre
carbono. A la temperatura de ebullición, se añadieron
gota a gota 13 ml de una solución al 5% de alcohol ben-
cílico en etanol, en el curso de 40 minutos. Después de
10 ello se filtró con succión el catalizador y se evaporó
el filtrado a sequedad bajo vacío. Se cristalizó el re-
siduo, y se obtuvieron 1,3 g de 6-metil-11,11-metilen-
-17 α -hidroxi- Δ^4 -pregneno-3,20-diona-17-acetato ($E_m =$
24500 a $\lambda_{m\acute{a}x} = 287$ nm).

15

Ejemplo XXIII

Una mezcla de 1 g de 6,6;11,11-dimetilen-
-17 α -hidroxi- Δ^4 -pregneno-3,20-diona-17 α -acetato, 3 ml
de ciclohexanona y 200 mg de un catalizador de Pd al 5%
sobre carbono en 50 ml de etanol al 100% se calentó a
20 reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a la tempera
tura ambiente, se separó el catalizador por filtración,
y se evaporó el filtrado a sequedad. Por cristalización,
se obtuvieron 0,75 g de 6 α -metil-11,11-metilen-17 α -hidro
xi- Δ^4 -pregneno-3,20-diona-17 α -acetato ($E_m = 15100$ a
25 $\lambda_{m\acute{a}x} = 240$ nm).

21-1-74.

421253



Ejemplo XXIV

- a) De un modo análogo al descrito en el Ejemplo XVIII, utilizando en lugar de metil-litio, etil-litio y propil-litio, respectivamente, se convirtió
- 5 Δ^4 -pregneno-3,11,20-triona en 11,11-(E)-etiliden-
 Δ^4 -pregneno-3,20-diona y 11,11-(E)-propiliden- Δ^4 -pregneno-3,20-diona, respectivamente.
- b) El mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo XVIII, llevado a cabo con 6 α -metil- Δ^4 -pregneno-3,11,20-triona; 17 α -acetoxi- Δ^4 -pregneno-3,11,20-
- 10 -triona; 16 α ,17 α -dimetil- Δ^4 -pregneno-3,11,20-triona; 6 α -metil-17 α -acetoxi- Δ^4 -pregneno-3,11,20-triona y 16,16-metilen-17 α -acetoxi- Δ^4 -pregneno-3,11,20-triona, dio 6 α -metil-11,11-metilen- Δ^4 -pregneno-3,20-diona;
- 15 11,11-metilen-17 α -acetoxi- Δ^4 -pregneno-3,20-diona; 11,11-metilen-16 α ,17 α -dimetil- Δ^4 -pregneno-3,20-diona; 6 α -metil-11,11-metilen-17 α -acetoxi- Δ^4 -pregneno-3,20-diona y 11,11;16,16-dimetilen-17 α -acetoxi- Δ^4 -pregneno-3,20-diona, respectivamente.

20

Ejemplo XXV

De un modo análogo al descrito en el Ejemplo XX, se convirtió 17 α -hidroxi-11,11-metilen- Δ^4 -pregneno-3,20-diona en los correspondientes 17 α -acilatos, derivados de ácido fórmico, ácido valérico, ácido enántico, ácido caprónico y ácido fenilpropiónico, respecti

25

21-1-74.

421253



vamente.

Ejemplo XXVI

- 5 a) A una solución de 2 g de 3,17 α -dihidroxi-
-11,11-metilen- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-ona-3-etiléter-17 α -
-acetato en 25 ml de acetona, se añadieron sucesivamente,
a 0 $^{\circ}$ C, 0,65 g de acetato de sodio trihidratado en 4,6
ml de agua, 0,65 g de N-clorosuccinimida y 0,5 ml de
ácido acético. Después de agitar durante 2 horas a una
10 temperatura comprendida entre 0 y 5 $^{\circ}$ C, se vertió la mez-
cla de reacción en agua de hielo y el precipitado forma-
do se separó por filtración. De este modo se obtuvieron
2,1 g de 6 β -cloro-11,11-metilen-17 α -hidroxi- Δ^4 -pregne-
no-3,20-diona-17 α -acetato bruto, que se utilizaron para
la etapa siguiente sin purificación adicional.
- 15 b) 2,1 g de la dicetona obtenida en la eta-
pa a) se agitaron en una mezcla de 3 ml de alcohol abso-
luto, 1,7 ml de ortoformiato de trietilo y 12 mg de áci-
do p-toluensulfónico a 0 $^{\circ}$ C, durante 1,5 horas. La reac-
ción se interrumpió por adición de piridina, y la mez-
20 cla se vertió sobre agua. La extracción con benceno y
evaporación del extracto a sequedad produjeron un resi-
duo de 2,2 g de 3,17 α -dihidroxi-6-cloro-11,11-metilen-
 $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-ona-3-etiléter-17 α -acetato.
- 25 c) Una solución de 2,2 g de la cetona obteni-
da en la etapa b), en 8 ml de dioxano seco, se añadió
21-1-74.

421253



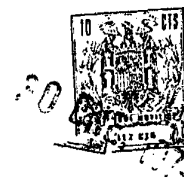
gota a gota a una suspensión de 8,2 g de MnO_2 en 100 ml de ácido acético y 8 ml de agua. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 3 horas, se separaron por filtración las sales de manganeso; se diluyó el filtrado con agua y se extrajo con cloroformo. Después de la evaporación del extracto a sequedad, se sometió el residuo a cromatografía sobre gel de sílice y se reunieron las fracciones puras. Después de la cristalización, se obtuvo 6-cloro-11,11-metilen-17 α -hidroxi- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,20-diona-17 α -acetato puro.

Ejemplo XXVII

Una solución de 1 g de 6-cloro-11,11-metilen-17 α -hidroxi- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,20-diona-17 α -acetato en 20 ml de tetrahidrofurano se agitó a la temperatura ambiente con 1,13 g de $LiAl[OC(CH_3)_3]_3H$ durante 2 horas. Después de ello, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y el precipitado formado se separó por filtración y se secó. El precipitado seco se acetiló de nuevo en piridina/anhídrido de ácido acético a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió luego en agua. El precipitado formado se separó por filtración y se purificó por cristalización, obteniéndose 3 β ,17 α -dihidroxi-6-cloro-11,11-metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-20-ona-3 β ,17 α -diacetato puro.

21-1-74.

421253



Ejemplo XXVIII

5 A una solución de 1 g de 11,11-metilen-
-17 α -hidroxi- Δ^4 -pregneno-3,20-diona en 50 ml de CH₃I,
se añadieron 3 g de Ag₂O. La mezcla se calentó a refluj
jo durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla se ver
tió sobre agua. La extracción y purificación ulterior
por cromatografía dieron 0,3 g de 11,11-metilen-17 α -hi
droxi- Δ^4 -pregneno-3,20-diona-17 α -metiléter.

Ejemplo XXIX

10 Una mezcla de 1 g de 11,11-metilen-17 α -hi
droxi- Δ^4 -pregneno-3,20-diona-17 α -acetato y 1 g de clo
ranilo en 25 ml de dicloroetano, se calentó a reflujo
durante 1 hora. Después de enfriar a la temperatura am
biente, se separó por filtración la tetraclorohidroqui
15 nona formada. El filtrado se evaporó a sequedad, y el
residuo obtenido se sometió a cromatografía, obteniéndose
se 11,11-metilen-17 α -hidroxi- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,20-dio
na-17 α -acetato.

Ejemplo XXX

20 A una solución de 2 g de 11,11-metilen-
-17 α -hidroxi- Δ^4 -pregneno-3,20-diona en una mezcla de
18 ml de cloruro de metileno y 5 ml de metanol se añadi
ron 1,5 g de óxido de calcio. A la suspensión obtenida
se añadió una solución de 0,35 g de cloruro de calcio y
25 1,9 g de yodo en 10 ml de metanol, gota a gota a la tem
21-1-74.

421253



peratura ambiente, bajo nitrógeno y en el curso de 45 minutos. La mezcla de reacción se agitó después de ello hasta la descoloración completa, después de lo cual se separaron por filtración las sales de calcio. Después

5 de la adición de agua al filtrado se separó por filtración la capa de cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad bajo vacío a baja temperatura. El residuo obtenido se disolvió en 20 ml de dimetilformamida. Se añadieron a esta solución 2,3 g de

10 acetato de potasio exento de agua. La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y se trató

15 por extracción con acetato de etilo. Se secó el extracto y se evaporó a sequedad, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice y se cristalizó, obteniéndose 11,11-metilen-17 α ,21-dihidroxi- Δ^4 -pregnen-

-3,20-diona-21-acetato puro.

Ejemplo XXXI

20 a) Una suspensión de 10 g de 11,11-metilen- Δ^4 -pregnen-3,20-diona y 9 g de cloranilo en 200 ml de dicloroetano se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se separó por filtración la tetracloro-

25 -hidroquinona formada, se sometió el filtrado a evaporación a sequedad, y se sometió el residuo a cromatogra-

21-1-74.



421233

fía. La purificación adicional por cristalización dio 6 g de 11,11-metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,20-diona pura.

5 b) Una suspensión de 6 g de 11,11-metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,20-diona y 6 g de DDQ en 120 ml de dioxano se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se separó por filtración la hidroquinona y el producto se aisló del filtrado. La cromatografía sobre gel de sílice y la cristalización produjeron 2,4 g de 11,11-metilen- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-3,20-diona.

10 c) Una mezcla de 2,4 g de 11,11-metilen- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-3,20-diona, 50 ml de etilenglicol, 25 ml de cloruro de metileno, 8 ml de ortoformiato de trietilo y 0,03 g de ácido p-toluensulfónico se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, se aisló el producto por extracción, obteniéndose 2,7 g de 11,11-metilen- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-3,20-diona-20-etilen-cetal.

15 d) A una solución de 2,16 g de yoduro de trimetilsulfoxonio en 20 ml de sulfóxido de dimetilo seco se añadieron 0,48 g de NaH (suspensión al 50% en aceite), después de lo cual se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de ello se añadieron 2,7 g de 11,11-metilen- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-3,20-diona-20-etilen-cetal, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante tres horas. Después de dilución con

25
21-1-74.

421253



agua, se aisló el producto por extracción. Después de la evaporación del extracto, se disolvió el residuo en 20 ml de acetona y se trató con 0,1 ml de ácido clorhídrico al 38% a la temperatura ambiente durante 2 horas. El producto se aisló por extracción, cromatografía sobre gel de sílice y cristalización, obteniéndose 1 α ,2 α ; 11,11-dimetilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,20-diona.

Ejemplo XXXII

a) 1 g de 11 α ,21-dihidroxi-16 α -etil- Δ^4 -19-nor-pregнено-3,20-diona se disolvió en 50 ml de benceno seco. Se añadieron a esta solución 5 ml de etilenglicol. Después de ello se hirvió la solución durante 15 minutos con separación de agua. Después de la adición de 30 mg de ácido p-toluensulfónico se calentó a reflujo la mezcla de reacción con separación de agua durante 4 horas. Después de enfriar, se añadió una solución saturada de NaHCO₃, después de lo cual se aisló el producto con cloruro de metileno, obteniéndose 11 α ,21-dihidroxi-16 α -etil- Δ^4 -19-nor-pregнено-3,20-diona-3,20-dietilencetal.

b) A 60 ml de piridina enfriada se añadieron, bajo nitrógeno, 0,6 g de Cr₂O₃ en pequeñas porciones. La mezcla que contenía el complejo Cr₂O₃-piridina se calentó a la temperatura ambiente, después de lo cual se añadió 1 g del 3,20-dicetal obtenido en la etapa a) y

25
21-1-74.

421253



disuelto en 80 ml de piridina. La mezcla de reacción se dejó aparte a la temperatura ambiente. Al cabo de 20 horas se vertió sobre 100 ml de agua que contenía 3 g de NaHCO_3 . Después de la destilación de la mezcla con vapor de agua se aisló el producto con cloruro de metileno, obteniéndose 16 α -etil-21-hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregnen-3,11,20-triona-3,20-dietilen-cetal.

5

c) Al reactivo de Wittig, obtenido por adición de 0,8 g de NaH (suspensión en aceite al 50%) en 14 ml de sulfóxido de dimetilo seco a una solución de 6,6 g de bromuro de metiltrifenilfosfonio en 24 ml de sulfóxido de dimetilo seco con agitación, y agitación adicional a la temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió una solución de 1 g de la tricetona obtenida en la etapa b) y disuelta en 7 ml de benceno seco. La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 22 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió sobre agua, se separó por filtración el precipitado formado y se purificó por medio de una separación metanol-agua-benceno, obteniéndose 11,11-metilen-16 α -etil-21-hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregnen-3,20-diona-3,20-dietilen-cetal.

10

15

20

d) 1 g del dicetal obtenido en la etapa c) se disolvió en 50 ml de metanol, después de lo cual se añadieron a esta solución 5 ml de ácido sulfúrico al

25
21-1-74.

421253



8%. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla se vertió sobre agua, se neutralizó con una solución de NaHCO_3 , y el producto se aisló con cloruro de metileno y se purificó por cromatografía, obteniéndose 11,11-metilen-16 α -etil-21-hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregнено-3,20-diona.

e) Cuando se llevó a cabo el mismo procedimiento que se ha descrito arriba en los párrafos a) a d) con 11 α ,21-dihidroxi-16 α -metil- Δ^4 -19-nor-pregнено-3,20-diona; 11 α -hidroxi-16 α -isopropil- Δ^4 -pregнено-3,20-diona; 11 α ,21-dihidroxi-16 α -butil- Δ^4 -pregнено-3,20-diona y 11 α -hidroxi-16 α -metil- Δ^4 -pregнено-3,20-diona, dio 11,11-metilen-16 α -metil-21-hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregнено-3,20-diona; 11,11-metilen-16 α -isopropil- Δ^4 -pregнено-3,20-diona; 11,11-metilen-16 α -butil-21-hidroxi- Δ^4 -pregнено-3,20-diona y 11,11-metilen-16 α -metil- Δ^4 -pregнено-3,20-diona, respectivamente.

Ejemplo XXXIII

a) 1 g de 11,11-metilen-16 α -etil-21-hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregнено-3,20-diona se disolvió en 7 ml de piridina. Después de enfriar a -20°C , se añadieron 0,4 ml de cloruro de metano-sulfonilo en atmósfera de nitrógeno, después de lo cual se agitó la mezcla a -20°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió luego en 70 ml de agua de hielo, se agitó durante 30 minutos y se

21-1-74.

424253



extraído después de ello con cloruro de metileno. El extracto se secó y se evaporó a sequedad bajo vacío, obteniéndose 11,11-metilen-16 α -etil-21-hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregнено-3,20-diona-21-mesilato.

- 5 b) 1 g del 21-mesilato obtenido en la etapa a) se disolvió en 35 ml de acetona. Se añadió una solución de 6,5 g de yoduro de sodio en 50 ml de acetona, después de lo cual se calentó a reflujo la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante 30 minutos. Después de enfriar, se vertió la mezcla de reacción en 500 ml de agua. Se filtró con succión el precipitado, obteniéndose 11,11-metilen-16 α -etil-21-yodo- Δ^4 -19-nor-pregнено-3,20-diona.

Ejemplo XXXIV

- 15 1 g de 11,11-metilen-16 α -etil-21-yodo- Δ^4 -19-nor-pregнено-3,20-diona se disolvió en 30 ml de acetonitrilo. Después de la adición de 3,4 ml de una solución al 25% de AgF en agua, se agitó la solución en la oscuridad bajo nitrógeno a 65 $^{\circ}$ C durante 20 horas. Después de enfriar, se separaron las sales de plata por filtración sobre Hyflo, después de lo cual se lavaron las sales de plata con acetonitrilo. El filtrado reunido se vertió en 300 ml de agua con hielo, y el precipitado formado se filtró con succión. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, obteniéndose 21-1-74.

42:253



se 11,11-metilen-16 α -etil-21-fluoro- Δ^4 -19-nor-pregne-
no-3,20-diona.

Ejemplo XXXV

5 Cuando se llevaron a cabo los procedimien-
tos de los Ejemplos XXXIII y XXXIV con 11,11-metilen-
-16 α -metil-21-hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregne-3,20-diona y
11,11-metilen-16 α -butil-21-hidroxi- Δ^4 -pregne-3,20-
-diona, dieron 11,11-metilen-16 α -metil-21-fluoro- Δ^4 -
-19-nor-pregne-3,20-diona y 11,11-metilen-16 α -butil-
10 -21-fluoro- Δ^4 -pregne-3,20-diona, respectivamente.

Ejemplo XXXVI

a) 1 g de 11,11-metilen-16 α -etil-21-hidroxi-
 Δ^4 -19-nor-pregne-3,20-diona se suspendió en una mez-
cla de 4 ml de anhídrido del ácido acético y 0,4 ml de
15 piridina. Se añadieron a la mezcla 2,3 ml de cloruro
de acetilo. Se agitó la mezcla a la temperatura ambien-
te durante 30 minutos y se calentó luego a reflujo duran-
te 3 horas. Después de enfriar en hielo la mezcla, se di-
luyó con cuidado añadiendo agua gota a gota, después de
20 lo cual se agitó la mezcla durante 60 minutos. Se aisló
el producto con cloruro de metileno, obteniéndose 3,21-
-dihidroxi-11,11-metilen-16 α -etil- $\Delta^{3,5}$ -19-nor-pregne-
-20-ona-3,21-diacetato.

b) 1 g del diacetato obtenido en la etapa a)
25 se disolvió en 40 ml de acetona y 0,015 ml de piridina.

21-1-74.

21253



A esta solución se añadió una solución de 0,7 g de acetato de sodio en 5 ml de agua, con agitación. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo a aproximadamente 0°C, después de lo cual se añadieron 0,45 g de

5 N-bromosuccinimida y 0,3 ml de ácido acético. Después de ello la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró sobre Hyflo y el filtrado se evaporó a vacío a aproximadamente 10 ml.

Se añadió agua de hielo al residuo, después de lo cual

10 se extrajo la mezcla con cloruro de metileno. Se evaporó el extracto a vacío a temperatura baja hasta reducirlo a un volumen pequeño, después de lo cual se añadieron 10 ml de dimetilformamida y se evaporó el resto del cloruro de metileno a vacío. Se añadieron a la solución

15 restante 1 g de bromuro de litio y 1 g de carbonato de litio, después de lo cual se calentó la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno, con agitación, durante 45 minutos. Después de enfriar, se vertió la mezcla de reacción sobre agua de hielo que contenía 2 ml de ácido acé-

20 tico. El precipitado formado se filtró con succión y se disolvió en 3 ml de cloruro de metileno y 4 ml de metanol. La solución se enfrió a 50°C, después de lo cual se añadió una solución de 0,13 g de hidróxido de sodio en 2 ml de metanol, en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1,5 horas a la temperatura ambiente,

25

21-1-74.

421253



la mezcla de reacción se neutralizó con 0,45 ml de ácido acético al 50%, después de lo cual se destiló a vacío el cloruro de metileno. Después de enfriar a -150°C , los cristales se filtraron con succión y se purificaron por cromatografía, obteniéndose 11,11-metilen-16 α -etil-21-hidroxi- $\Delta^{4,6}$ -19-nor-pregnadieno-3,20-diona.

Ejemplo XXXVII

De un modo análogo al descrito en los Ejemplos XXXIII y XXXIV, la $\Delta^{4,6}$ -dicetona obtenida en el Ejemplo XXXVI se convirtió, pasando por el compuesto 21-mesilato y el compuesto 21-yodo, en 11,11-metilen-16 α -etil-21-fluoro- $\Delta^{4,6}$ -19-nor-pregnadieno-3,20-diona.

Ejemplo XXXVIII

a) 1 g de 16 α -etil-21-hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregneno-3,11,20-trióna-3,20-dietilen-cetal se disolvió en 11 ml de benceno seco y 14 ml de éter dietílico seco. Después de la adición de una gota de piridina, la solución se enfrió a -10°C . A esta temperatura y en el curso de 1 hora se añadieron gota a gota 3,8 ml de etil-litio 1,68 N, después de lo cual la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se vertió después sobre agua de hielo y el precipitado formado se filtró con succión, obteniéndose 11-etil-11,21-dihidroxi-16 α -etil- Δ^4 -19-nor-pregneno-3,20-dietilen-cetal.

25
21-1-74.

42.253



b) 1 g del 3,20-dicetal obtenido en la etapa a) se disolvió en 40 ml de ácido fórmico. La solución se calentó a 50°C y se agitó a esta temperatura durante 6,5 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua de hielo, y el precipitado se filtró con succión. Después de secar el precipitado, se disolvió éste en 50 ml de metanol y 5 ml de ácido sulfúrico al 8%. La solución se calentó a reflujo durante 50 minutos. Después de enfriar se añadió agua, tras de lo cual se neutralizó la mezcla con bicarbonato de sodio y se aisló el producto con cloruro de metileno, obteniéndose 11,11-(E)-etiliden-16 α -etil-21-hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregнено-3,20-diona.

c) Cuando se llevaron a cabo los procedimientos descritos arriba en a) y b) con 6 α ,16 α -dimetil-21-hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregнено-3,11,20-triona-3,20-dietilen-cetal, dieron 6 α ,16 α -dimetil-11,11-(E)-etiliden-21-hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregнено-3,20-diona.

d) Los compuestos 21-hidroxilados obtenidos arriba en b) y c) se convirtieron en los compuestos 21-fluorados, utilizando los procedimientos de los Ejemplos XXXIII y XXXIV.

Ejemplo XXXIX

a) 1 g de 11,11-metilen-16 α -etil-21-hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregнено-3,20-diona-3,20-dietilen-cetal 21-acetato se disolvió en 30 ml de acetona seca. Se añadió agua.
21-1-74.

421253



dió a esta solución 0,1 g de ácido p-toluensulfónico. Se dejó aparte la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 14 horas, después de lo cual se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio.

5 El producto se aisló con cloruro de metileno, obteniéndose 11,11-metilen-16 α -etil-21-hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregnen-3,20-diona-20-etilen-cetal-21-acetato.

b) 1 g del cetal obtenido en la etapa a) se disolvió en 50 ml de tetrahidrofurano. A esta solución se añadió una solución de 2,5 g de $\text{LiAl}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2)_2\text{H}$ en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas, y después de ello se enfrió a 0°C. A esta temperatura se añadieron, con cuidado, 11 ml de ácido acético al 15%. La mezcla de reacción se vertió sobre agua de hielo, y el producto se aisló con cloruro de metileno, se acetiló y se purificó por cromatografía, obteniéndose 3,21-dihidroxi-11,11-metilen-16 α -etil- Δ^4 -19-nor-pregnen-20-ona-20-etilen-cetal-3,21-acetato.

20 c) Del modo que se ha descrito en el Ejemplo XXXII d), el cetal obtenido arriba en la etapa b) se hidrolizó a 3,21-dihidroxi-11,11-metilen-16 α -etil- Δ^4 -19-nor-pregnen-20-ona-3,21-diacetato.

Ejemplo XL

25 a) 2 ml de cloruro del ácido fenilpropiónico
21-1-74.

421253



- se añadieron a una solución de 2 g de 11,11-metilen-16 α -etil-21-hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregnen-3,20-diona en 10 ml de piridina a 0 $^{\circ}$ C. La mezcla se agitó durante 4 horas, se diluyó luego con 2 ml de agua y se agitó durante
- 5 otra hora. La mezcla de reacción se vertió sobre agua de hielo. El producto se aisló con cloruro de metileno y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, obteniéndose 11,11-metilen-16 α -etil-21-hidroxi- Δ^4 -19-nor-pregnen-3,20-diona-21-fenilpropionato.
- 10 b) De una manera similar, los compuestos 21-hidroxilados obtenidos en los Ejemplos XXXII, XXXVI y XXXVIII se convirtieron en los 21-acilatos correspondientes, derivados de ácido propiónico, ácido enántico, ácido fenil-propiónico, ácido undecilénico, ácido láurico
- 15 co y ácido esteárico.

La presente solicitud que corresponde a las presentadas en Holanda, el 9 de Diciembre de 1972, bajo el N $^{\circ}$ 72.16.767 y 15 de Noviembre de 1973, bajo el N $^{\circ}$ 73.15.704, se acoge a los beneficios del artículo 51

20 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

21
21-1-74.

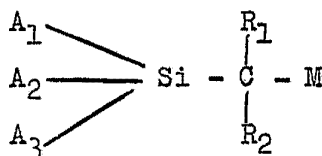
Los puntos de invención propia y nueva

1421253



que se presentan para que sean objeto de esta colici-
tud de Patente de Invención en España, por VEINTE
años, son los que se recogen en las reivindicaciones
siguientes:

5 1ª.- Un procedimiento para la preparación
de nuevos 11,11-alcoholiden-esteroides, que comprende
preparar 11,11-alcoholiden-esteroides que tienen un
doble enlace que parte del átomo de carbono que ocupa
la posición 5 y un grupo 11,11-alcoholideno de la fór-
10 mula $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ C = \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$, en la cual R_1 y R_2 son hidrógeno, me-
tilo o etilo, partiendo de un 11-oxo-esteroide y con-
virtiéndolo el grupo 11-oxo del mismo en el grupo 11,11-
-alcoholideno por tratamiento con (a) un silano que
15 tiene la fórmula general



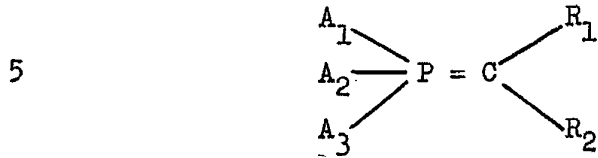
20 en la cual A_1 , A_2 y A_3 representan un grupo alcoholilo
o un grupo arilo, R_1 y R_2 tienen los significados que
se han indicado anteriormente, y M representa un res-
to de haluro de magnesio, o litio, después de lo cual
25 el β -silil-carbinol así formado se descompone en un

421253

13

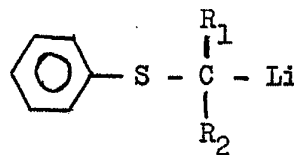


medio alcalino o ácido, o (b) un fosforano que tiene la fórmula general



10 en la cual A_1 , A_2 y A_3 tienen los significados que se han dado arriba, y R_1 y R_2 tienen los significados que se han dado anteriormente, preparándose dicho fosforano preferiblemente in situ a partir de la tri-aril-
o tri-alcohol-fosfina correspondiente y un haluro de alcoholo bajo la influencia de una base, o (c) un com-
15 puesto de Grignard, después de lo cual el grupo ll-alcohol-ll-hidroxilo así formado se deshidrata o se convierte en el grupo ll-alcohol-ll-halógeno y posteriormente se somete a deshidrohalogenación, o (d) un compuesto organometálico que tiene la fórmula general

20



25

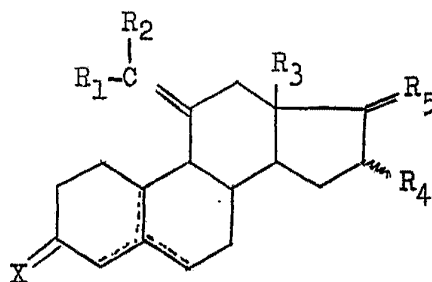
421253



5 en la que R_1 y R_2 tienen los significados que se han
dado anteriormente, después de lo cual el grupo 11-
-hidroxi-11-feniltioalcoholo así formado se esteri-
fica y se descompone después en condiciones de reduc-
ción al grupo 11,11-alcoholideno, en tanto que otros
grupos oxo atacables, si están presentes, están pro-
tegidos temporalmente, después de lo cual los susti-
tuyentes deseados en otros lugares del nuevo 11,11-
-alcoholiden-esteroide y no presentes todavía en el
10 mismo se introducen por oxidación, reducción, alcohila-
ción, esterificación y/o eterificación.

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 1ª, que comprende preparar 11,11-alcoholi-
den-esteroides que tienen la fórmula general:

15

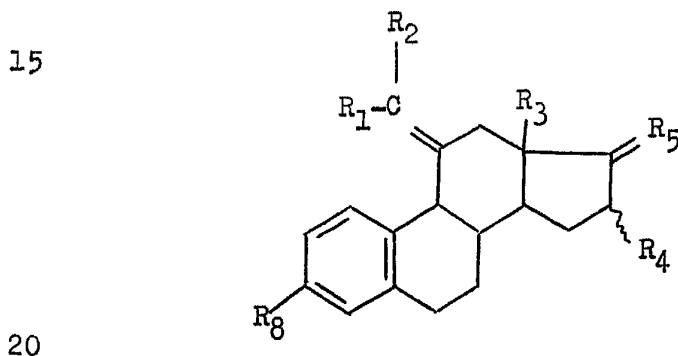


20

25 en la cual R_1 y R_2 tienen los significados que se han
dado en la reivindicación 1ª, R_3 es un grupo alcoholo

que tiene de 1 a 4 átomos C, R_4 es hidrógeno o un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado, R_5 es oxígeno, $\alpha H(\beta R_6)$ ó $\alpha R_7(\beta R_6)$, donde R_6 es un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado y R_7 es un grupo alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos C, X es H_2 , oxígeno ó $H(R_8)$, donde R_8 es un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado, y está presente un doble enlace que parte del átomo de carbono 5.

3^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, que comprende preparar 11,11-alcoholiliden-esteroides que tienen la fórmula general:



en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_8 tienen los significados que se han dado en la reivindicación 2^a.

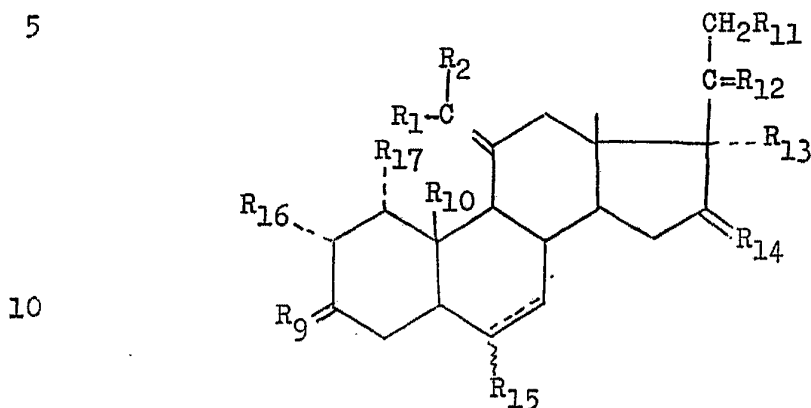
4^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, que comprende preparar 11,11-alcoholiliden-

421253

13



den-esteroides que tienen la fórmula general:



15 en la cual R_1 y R_2 tienen los significados que se han
 dado en la reivindicación 1ª, R_9 y R_{12} son oxígeno ó
 $H(R_8)$, donde R_8 es un grupo hidroxilo libre, esterifi-
 cado o eterificado, R_{10} es hidrógeno o metilo, R_{11}
 es hidrógeno, halógeno, o un grupo hidroxilo libre,
 20 esterificado o eterificado, R_{13} es hidrógeno, metilo
 o un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterifica-
 do, R_{14} es H_2 , H (alcoholo de 1 a 4 átomos C) o metile-
 no, R_{15} es hidrógeno, metilo o halógeno, R_{16} y R_{17}
 son hidrógeno o forman juntos un grupo metileno, y
 25 puede estar presente un doble enlace entre los átomos

421253



de carbono 6 y 7.

5ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos 11,11-alcoholidén-esteroides.

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

Esta Memoria consta de setenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

13 ENE. 1976

10

P.A.

Fernando de Elzaburu
Por Poder.