



Int. CIA. 607D

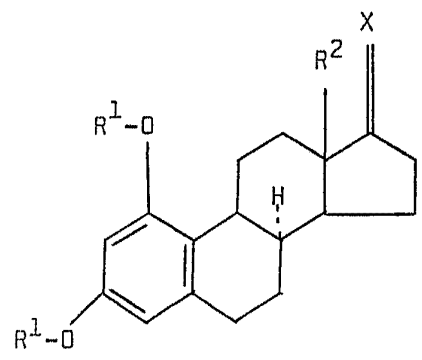
MEMORIA DESCRIPCIÓN 428226

de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en l Berlin
65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergka-
men, Waldstrasse 14 (ALEMANIA); por:"PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 8α-ES-
TRATRIENOS OXIGENADOS EN 1,3".

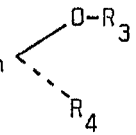
-----ooo000ooo-----

El presente invento concierne a un procedimiento pa-
ra la preparación de 8α-estratrienos oxigenados en 1,3, de la
fórmula general I

5



(I),

en donde X significa un átomo de oxígeno o la agrupación  ;



R^1 y R^3 significan un átomo de hidrógeno, un radical acilo, alcoholo, cicloalcoholo o heterocíclico saturado que contiene oxígeno; R^2 significa un grupo alcoholo inferior; R^4 significa un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbonado saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

Como radicales acilo entran en consideración los de ácidos fisiológicamente compatibles. Ácidos preferidos son ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos orgánicos con 1 a 15 átomos de carbono, que pertenecen a las series alifática, cicloalifática, aromática, aromático-alifática o heterocíclica. Estos ácidos pueden ser también saturados y/o polivalentes y/o pueden estar sustituidos de manera usual. Como ejemplos de los sustituyentes se mencionarán grupos alcoholo, hidroxilo, alcoxi, oxo o amino, o átomos de halógeno.

A modo de ejemplo se mencionarán los siguientes ácidos carboxílicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido caproico, ácido enántico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido caprínico, ácido undecílico, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido trimetilacético, ácido dietilacético, ácido ter.-butilacético, ácido ciclopentilacético, ácido ciclohexilacético, ácido ciclohexancarboxílico, ácido fenilacético, ácido fenoxiacético, ácidos mono-, di- y tri-cloroacético, ácido aminoacético, ácido dietilaminoacético, ácido piperidinoacético, ácido morfolinoacético, ácido láctico, ácido succínico, ácido adípico, ácido benzoico, ácido nicotínico, ácido isoni-



cotínico, ácido furan-2-carboxílico.

5 Como ácidos sulfónicos entran en consideración, por ejemplo, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido β -cloroetansulfónico, ácido butansulfónico, ácido ciclopentansulfónico, ácido ciclohexansulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido para-toluensulfónico, ácido para-clorobencenosulfónico, ácido N,N-dimetilaminosulfónico, ácido N,N-dietilaminosulfónico, ácido N,N-bis (β -cloroetil)-aminosulfónico, ácido N,N-diisobutilaminosulfónico, ácido N,N-dibutilaminosulfónico y los ácidos pirrolidino-sulfónico, piperidino-sulfónico, piperazino-sulfónico, N-metilpiperazino-sulfónico y morfolino-sulfónico.

15 Como radicales alcohilo R^1 o R^3 entran en consideración preferiblemente radicales alcohilo inferior con 1 a 5 átomos de carbono, que pueden estar sustituidos o ramificados de manera usual. Como ejemplos de los sustituyentes se pueden mencionar átomos de halógeno o grupos alcoxi inferior. Se prefieren especialmente los grupos metilo o etilo.

20 Como grupos cicloalcohilo entran en consideración, por ejemplo, los que tienen de 3 a 8 átomos de carbono, de los cuales se prefiere el grupo ciclopentilo.

25 Como radicales heterocíclicos saturados que contienen oxígeno entran en consideración los que se derivan de heterociclos con por lo menos un átomo de oxígeno en el anillo y que están perhidrogenados en el anillo que contiene átomos de oxígeno. Se pueden mencionar el radical tetrahidrofurilo y el radical tetrahidropiraniilo, de los cuales se prefiere el



radical tetrahidropiraniolo.

Como sustituyentes R^2 entran en consideración grupos alcohilo inferior, de los cuales se pueden mencionar, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, propilo y butilo. Radicales preferidos son los grupos metilo o etilo.

Como radicales hidrocarbonados R^4 entran en consideración grupos alcohilo, alqueniolo o alquinilo con hasta 6 átomos de carbono; por ejemplo se pueden mencionar los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, vinilo, etinilo, propenilo, butadieniolo, butadiinilo. El radical puede también estar sustituido de modo usual, entrando en consideración como sustituyentes, entre otros, átomos de halógeno. Radicales hidrocarbonados R^4 preferidos son el radical etinilo o el radical cloroetinilo.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento según el invento tienen una favorable actividad farmacológica disociada. Como consecuencia del intenso efecto vaginótropo y del débil efecto uterótropo son apropiados preferiblemente para el tratamiento de mujeres en la post-menopausia. Así pueden ser empleados para el tratamiento de fenómenos de déficit de estrógenos, en los cuales se debe evitar un efecto gobernado centralmente sobre el útero, pero es deseado un efecto sobre la vagina. Los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento son útiles además también como productos intermedios para la preparación de esteroides farmacológicamente valiosos.

La disociación estrógena favorable puede ser compro



bada por ejemplo en el ratón con el ensayo con ácido siálico. Así, los compuestos de acuerdo con el invento, tal como se muestra en la Tabla 1 en el ejemplo de los estrógenos conocidos 17 α -etinil-1,3,5(10)-estratrien-3,17 β -diol (I) y 1,3,5(10)-estratrien-3,17 β -diol (II) y de los nuevos esteroides 1,3,17 β -triacetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trieno (III), 1,3-diacetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (IV), 1,3-diacetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (V), 1,3-dimetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (VI), 1,3-diciclopentiloxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (VII), 1,3,dihidroxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (VIII), 1,3-dimetoxi-17 α -etinil-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (IX), 1,3-diacetoxi-17 α -etinil-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (X) y 1,3-dimetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (XI), tienen un cociente de disociación que supera ampliamente al de los compuestos patrón.

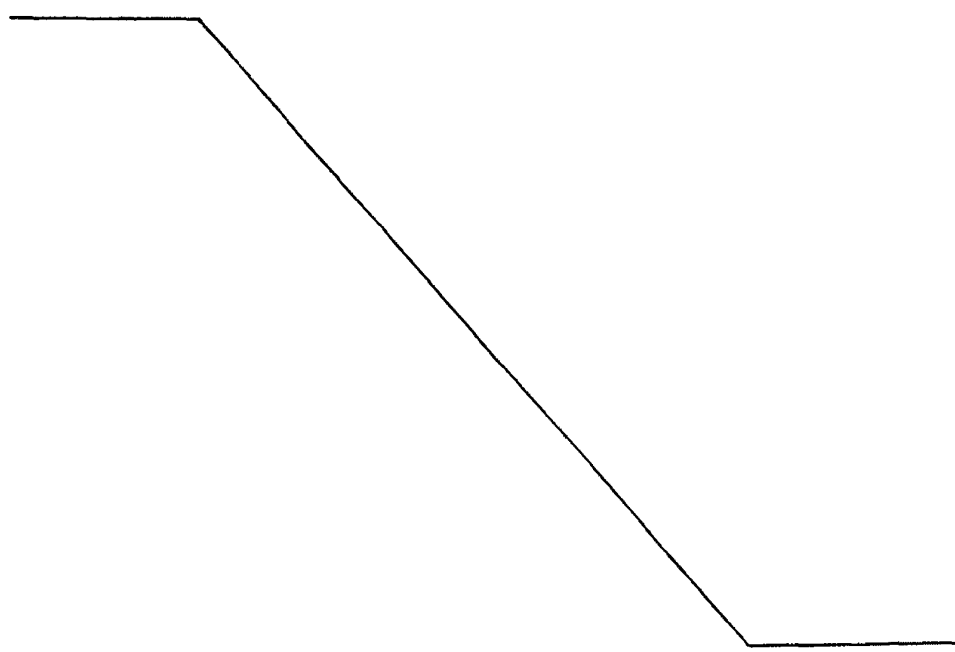




Tabla 1

Nº	Nombre	Valor de umbral/ $\sqrt{\text{mg}}$		Cociente de di sociación	
		s.c.	p.o.	s.c.	p.o.
I	17 α -etinil-1,3,5(10)- estratrien-3,17 β -diol	0,0003	0,01	0,4	0,8
II	1,3,5(10)-estratrien- 3,17 β -diol	0,0005	0,05-0,1	1,0	1,0
III	1,3,17 β -triacetoxi-8 α - estra-1,3,5(10)-trieno	0,03		4,0	3,7
IV	1,3-diacetoxi-8 α -estra- 1,3,5(10)-trien-17 β -ol	0,03		7,0	6,0
V	1,3-diacetoxi-8 α -estra- 1,3,5(10)-trien-17-ona	0,03	0,03-0,1	4,0	2,0
VI	1,3-dimetoxi-8 α -estra- 1,3,5(10)-trien-17-ona	0,1-0,3		2,3	
VII	1,3-diciclopentiloxi-8 α - estra-1,3,5(10)-trien- 17-ona				2,3
VIII	1,3-dihidroxi-8 α -estra- 1,3,5(10)-trien-17-ona	0,1		3,2	
IX	1,3-dimetoxi-17 α -etinil- 8 α -estra-1,3,5(10)-trien- 17 β -ol	0,1	0,3	3,2	
X	1,3-diacetoxi-17 α -etinil- 8 α -estra-1,3,5(10)-trien- 17 β -ol	0,003	0,3	1,8	2,0
XI	1,3-dimetoxi-8 α -estra- 1,3,5(10)-trien-17 β -ol	0,1-0,3	0,1	2,5	2,3

El ensayo con ácido sicílico se lleva a cabo del siguiente modo:

Los ratones son ovariectomizados. A partir del 10^º



día después de la castración los animales reciben una vez por día a lo largo de 3 días la sustancia a ensayar. Al 4º día los animales son muertos. Se extraen y se preparan inmediatamente la vagina y el útero y, para efectuar la hidrólisis, se incorporan ya pesados en un vaso de laboratorio. La determinación del ácido siálico se efectúa de acuerdo con Svennerholm [Biochem. Biophys. Acta 24 (1957) 604]. Se determinan el aumento, función de la dosis, de los pesos de órganos de vagina y de útero así como la disminución del contenido de ácido siálico, a partir de los cuales se determinan la intensidad relativa de efecto de la sustancia a ensayar en comparación con la sustancia patrón estradiol (II). Las actividades relativas son puestas en comparación en forma de proporción y dan el grado de disociación Q. Para el compuesto patrón estradiol $Q = 1$. Compuestos con $Q > 1$ son relativamente vaginótropos, y compuestos con $Q < 1$ son relativamente uterótropos.

Los valores de umbral indicados en la Tabla 1 son determinados en el ensayo usual de Allen-Doisy en ratas.

El invento concierne además a medicamentos que contienen 8α -estratrienos de la fórmula general I como sustancia activa.

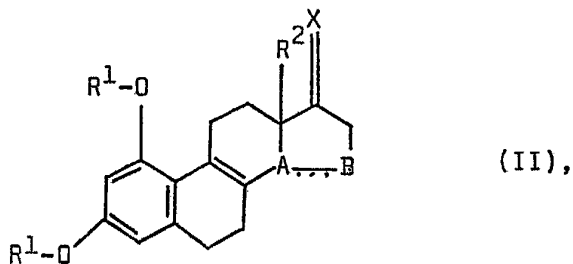
La preparación de las especialidades medicamentosas se efectúa de manera usual, transformando las sustancias activas con las sustancias excipientes, agentes diluyentes, agentes correctores del sabor, habituales en la farmacia galénica, etc., a la forma de administración deseada, tal como tabletas, grageas, cápsulas, soluciones, etc. La concentración



de sustancia activa en los medicamentos formulados de este modo depende de la forma de administración. Así, una tableta contiene preferiblemente 0,01 a 10 mg.; soluciones para administración por vía parenteral contienen de 0,1 a 20 mg/ml de solución.

La dosificación de los medicamentos de acuerdo con el invento puede variar dependiendo de la forma de administración y del compuesto en cada caso escogido. Además de ello puede variar dependiendo de la persona que en cada caso esté siendo tratada. En general, los compuestos de acuerdo con el invento son administrados en una concentración que puede producir resultados eficaces, sin causar ningún tipo de efectos secundarios desventajosos o perjudiciales; así, son administrados por ejemplo en una magnitud de dosis que se encuentra en el margen de aproximadamente 0,02 mg hasta aproximadamente 20 mg., si bien en ciertos casos se pueden llevar a cabo modificaciones, de manera que se utilice una magnitud de dosis mayor de 20 mg, por ejemplo hasta de 50 mg. No obstante, se utiliza de modo preferente una magnitud de dosis dentro del margen de aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 5 mg.

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados hidrogenando un estra-oligo-eno de la fórmula general II





en donde R^1 , R^2 y X tienen los significados arriba indicados y A...B representa un enlace simple o doble, y eventualmente a continuación, dependiendo de los significados a fin de cuentas deseados de X y R^1 , se reduce el grupo 17-ceto y/o se separan grupos éter o acilo y/o se esterifican y/o esterifican grupos hidroxí libres.

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados también oxidando con tetraacilato de plomo una 3-hidroxi-13- R^2 -8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona, sometiendo a transposición al producto de reacción en presencia de un ácido fuerte, y eventualmente a continuación, dependiendo de los significados deseados de X y R^1 , se reduce el grupo 17-ceto y/o se separan grupos éter o acilo y/o se esterifican y/o esterifican grupos hidroxí libres.

La hidrogenación de los estra-oligo-enos de la fórmula II se puede efectuar por ejemplo por hidrogenación catalítica. Como catalizadores entran en consideración, entre otros, catalizadores de metales pesados, tales como paladio, distribuídos eventualmente sobre soportes, tales como carbonato de calcio, carbón activo o sulfato de bario, o también níquel Raney. En la hidrogenación se puede hidrogenar conjuntamente de modo parcial un grupo hidrocarbonado R^4 insaturado eventualmente presente en la molécula. Si compuestos en que R^4 tiene el significado de un grupo hidrocarbonado insaturado constituyen los compuestos a fin de cuentas deseados, es conveniente realizar primero la hidrogenación con compuestos de la fórmula II en que X tiene el significado de un átomo



de oxígeno, y luego hacer seguir la reducción con un compuesto organo-metálico, en que el radical orgánico R^4 significa un grupo hidrocarbonado insaturado.

5 La oxidación con tetraacetato de plomo y la siguiente transposición en presencia de ácidos es conocida en la bibliografía para 3-hidroxi-8 β -estra-1,3,5(10)-trienos, pero no se podía transferir a los correspondientes 3-hidroxi-8 α -estratrienos [Ruffer y otros, Liebigs Ann. Chem. 752 (1971)57]. A diferencia de Ruffer y otros, la realización de la reacción se hace posible si la oxidación con tetraacetato de plomo se lleva a cabo de modo usual, pero la reacción ya es interrumpida después de corto tiempo, por ejemplo después de haber transcurrido tres minutos. A esto siguen luego el tratamiento y la transposición de maneras conocidas.

10 Un grupo 17-ceto puede ser reducido a continuación, para lo cual se dispone de numerosos procedimientos.

La reducción se puede llevar a cabo por reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador usual, tal como por ejemplo níquel Raney en benceno. Además de ello el hidrógeno puede ser transferido al grupo 17-ceto a partir de hidruros metálicos. Como agentes donadores de hidrógeno se han acreditado especialmente hidruros complejos, tales como por ejemplo hidruro-borato de sodio, hidruro-aluminato de litio, 20 hidruro-trimetoxo-borato de sodio, hidruro-tri-ter.-butoxo-aluminato de litio, etc.

25 La reducción se puede llevar a cabo también de acuerdo con métodos conocidos con un compuesto organometálico,



5 en que el radical orgánico significa R^4 , y que puede consistir en un halogenuro de alcoholmagnesio, tal como por ejemplo bromuro o yoduro de metilmagnesio, un halogenuro de alquencilmagnesio y/o de alquencilzinc, tal como por ejemplo bromuro de
10 vinilmagnesio o bromuro de alilmagnesio, un halogenuro de alquínilmagnesio, tal como bromuro de etinilmagnesio, bromuro de propinilmagnesio o bromuro de propinilzinc, o una acetilida de metal alcalino tal como acetilida de potasio. El compuesto organometálico utilizado como agente reductor puede también ser formado "in situ" y puede ser llevado a reacción con la 17-cetona de la fórmula II. Así, por ejemplo, para la reacción con compuestos alquínílicos organometálicos, sobre la cetona en un disolvente apropiado se puede hacer actuar un alquino, cloroalquino o alcadiño y un metal alcalino,
15 no, preferiblemente en presencia de un alcohol terciario o de amoníaco, eventualmente a presión elevada.

20 Grupos hidroxilo libres pueden a continuación ser esterificados o eterificados. Grupos hidroxilo esterificados o eterificados pueden ser transformados en los grupos hidroxilo libres.

25 La acilación en posiciones 1 y 3 se efectúa preferiblemente con piridina/anhídrido de ácido o con piridina/cloruro de ácido, a la temperatura ambiente. Para la esterificación en posiciones 1 y 3 sirven compuestos alcoholantes, tales como preferiblemente diazometano, sulfatos de dialcoholo, halogenuros de cicloalcoholo y dihidropirano.

Para la esterificación del grupo 17 β -hidroxilo en



1,3-diésteres y 1,3-diésteres se hacen actuar sobre el esteroide, por ejemplo, anhídridos de ácidos en presencia de ácidos fuertes, tales como ácido para-toluensulfónico, HClO_4 , o piridina/anhídrido de ácido, en caliente. Los métodos citados en último término pueden ser utilizados también para transformar al compuesto trihidroxílico libre directamente en el triacilato. A partir de los triacilatos se pueden poner en libertad el grupo 1-OH y el grupo 3-OH por saponificación parcial moderada.

10 Los 1,3-diésteres y 1,3-diésteres pueden ser transformados en los correspondientes 17-tetrahidropiranyléteres con dihidropirano en presencia de un ácido fuerte, tal como ácido para-toluensulfónico. La esterificación del grupo 17-OH en los 1,3-diésteres de acuerdo con el invento con un radical alcoholilo se lleva a cabo preferiblemente con halogenuros de alcoholilo en amoníaco líquido. Los dos métodos citados en último término hacen posible también esterificar en una sola etapa de trabajo todos los grupos OH de los compuestos hidroxílicos de acuerdo con el invento.

20 A partir de derivados 1,3-diacil-17-tetrahidropiranylícos se pueden poner en libertad por saponificación alcalina el grupo 1-OH y el grupo 3-OH.

25 El desdoblamiento de éteres se lleva a cabo de acuerdo con métodos en sí conocidos. A modo de ejemplo se pueden citar el desdoblamiento con clorhidrato de piridina o con piridina/ácido clorhídrico concentrado a temperatura elevada (180-220°C), o con hidrácidos halogenados en presen-



cia de ácidos carboxílicos inferiores a temperaturas por debajo de 150°C; el desdoblamiento de tetrahidropiranyléteres se efectúa en condiciones suaves mediante adición de un ácido.

5 Para aumentar el rendimiento puede ser conveniente partir de los compuestos en los que los grupos hidroxí en posiciones 1 y 3 están esterificados o eterificados. Si, por ejemplo, los radicales éter deben ser introducidos sólo como grupos protectores intermedios, es ventajoso eterificar
10 con dihidropirano, ya que estos radicales, después de haberse efectuado la reacción, son susceptibles de ser separados de manera especialmente fácil.

La reducción se puede llevar a cabo también de modo que se conserven los grupos éster presentes en el producto de partida. Por otro lado, grupos hidroxí en posiciones 1
15 y/o 3 puestos en libertad durante la reducción pueden ser reaclados selectivamente.

Las 3-hidroxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona son conocidas en la bibliografía. Los otros compuestos de partida pueden ser preparados, tal como se describe en el ejemplo
20 de 1,3-dimetoxi-1,3,5(10), 8,14-estrapentaen-17-ona (A), 1,3-dimetoxi-17 β -acetoxi-1,3,5(10), 8,14-estrapentaeno (B) y 1,3-dimetoxi-17 β -acetoxi-1,3,5(10),8-estratetraeno (C).

25 A: 1,3-dimetoxi-1,3,5(10),8,14-estrapentaen-17-ona

A una suspensión de 17 g de virutas de Mg en 15 ml de tetrahidrofurano (THF) absoluto se añaden una pizca de yodo y 2 ml de bromuro de etilo y después de calentar a 50°C



se introduce cloruro de vinilo lentamente hasta que la temperatura disminuya a la temperatura ambiente. Durante la introducción se añaden gota a gota 250 ml de tetrahydrofurano (THF) absoluto. En esta solución de Vinil-Grignard se incorpora gota a gota lentamente a 20°C la solución de 52,4 g de 6,8-dimetoxitetralona en 84 ml de tetrahydrofurano (THF) absoluto y 82 ml de benceno absoluto y se deja reposar durante la noche en el espacio de refrigeración bajo N₂. Después de calentar a la temperatura ambiente se añade la carga a la mezcla de 84 ml de ácido acético glacial y 350 ml de hielo-agua, se agita ulteriormente durante 30 minutos, se separa la fase acuosa y se extrae posteriormente con benceno. Los extractos orgánicos reunidos son lavados a neutralidad con solución de NaHCO₃ y con agua, y son secados. En esta solución del compuesto vinílico se incorporan 38 g de 2-metilciclopentan-diona-(1,3) y 160 mg de hidróxido de potasio (en forma de polvo), se concentra hasta la mitad, se añaden gota a gota cuidadosamente 170 ml de metanol y se calienta a ebullición bajo N₂ durante 3 horas. Se deja enfriar a la temperatura ambiente, se diluye con éter y se elimina la 2-metilciclopentadiona-(1,3) en exceso por extracción con lejía de sosa al 10%. Después de lavar a neutralidad con agua, secar y concentrar por evaporación se recristaliza en etanol. Se obtienen 66 g de 1,3-dimetoxi-8,14-seco-1,3,5(10), 9(11)-estratetraen-14,17-diona; punto de fusión 87/88-89°C.

Una solución de 69 g de 1,3-dimetoxi-8,14-seco-1,3,5(10),9(11)-estratetraen-14,17-diona en 940 ml de bence-



no destilado se mezcla con 3 g de ácido para-toluensulfónico y se calienta a ebullición durante 20 minutos. Después de enfriar se extrae con solución fría de NaHCO_3 , se lava a neutralidad con agua y se seca. Después de recristalización en acetona/hexano sobre carbón se obtienen 60 g de 1,3-dimetoxi-1,3,5(10), 8,14-estrapentaen-17-ona racémica; punto de fusión: 120-121°C.

B: 1,3-dimetoxi-17 β -acetoxi-1,3,5(10),8,14-estrapentaeno

Una solución de 60 g de 1,3-dimetoxi-1,3,5(10),8,14-estrapentaen-17-ona racémica en 1,4 ml de metanol y 1,0 litros de tetrahidrofurano (THF) es mezclada a la temperatura ambiente, lentamente, con 6,0 g de NaBH_4 y es agitada a la temperatura ambiente bajo N_2 durante 30 minutos. La carga es neutralizada con ácido acético glacial concentrada, recogida en éter, lavada a neutralidad con solución saturada de NaCl , secada y concentrada por evaporación. El residuo es disuelto en 140 ml de pridina, la solución es mezclada con 80 ml de anhídrido de ácido acético y agitada durante 1 hora a 80°C bajo N_2 . Después de enfriar se vierte en hielo-agua, se separa por filtración el precipitado y se recoge en éter. La solución etérea es lavada a neutralidad con solución saturada de NaCl , es secada y concentrada por evaporación. La recristalización en metanol sobre carbón proporciona 61,0 g de 1,3-dimetoxi-17 β -acetoxi-1,3,5(10), 8,14-estrapentaeno racémico. Punto de fusión 122-124°C.

C: 1,3-dimetoxi-17 β -acetoxi-1,3,5(10),8-estratetraeno.

700 mg de 1,3-dimetoxi-17 β -acetoxi-1,3,5(10), 8,14-



estrapentaeno racémico en 10 ml de tetrahidrofurano (THF) destilado se hidrogenan sobre 200 mg de Pd(al 5%)/CaCO₃ a la temperatura ambiente bajo presión normal hasta la absorción de 46,6 ml de H₂. Después de haber separado por filtración del catalizador, de haber secado y concentrado por evaporación, se obtienen a partir de metanol 447 mg de 1,3-dimetoxi-17β-acetoxi-1,3,5(10), 8-estratetraeno racémico. Punto de fusión 111/112-113°C.

Cuando se emplea 2-etil-ciclopentan-diona-(1,3) o 2-propilciclopentan-diona-(1,3) y se somete a tratamiento ulterior, de acuerdo con A, B y C, se obtienen 1,3-dimetoxi-18-metil-1,3,5(10), 8,14-estrapentaen-17-ona o 1,3-dimetoxi-18-etil-1,3,5(10), 8,14-estrapentaen-17-ona, y 1,3-dimetoxi-17β-acetoxi-18-metil-1,3,5(10), 8,14-estrapentaeno o 1,3-dimetoxi-17β-acetoxi-18-etil-1,3,5(10), 8,14-estrapentaeno y 1,3-dimetoxi-17β-acetoxi-18-metil-1,3,5(10), 8-estratetraeno o 1,3-dimetoxi-17β-acetoxi-18-etil-1,3,5(10), 8-estratetraeno.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento. Los compuestos de acuerdo con el invento se obtienen tanto en forma de racematos como también en forma de enantiómeros. Resulta evidente para el técnico en la materia que los racematos pueden ser desdoblados en los enantiómeros mediante procedimientos de separación, tal como son conocidos de modo general para la separación de antípodos ópticos. El invento incluye por lo tanto racematos y enantiómeros.



EJEMPLO 1

1,3-dimetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona racémica

0,3 g de 1,3-dimetoxi-1,3,5(10), 8,14-estrapentaen-
17-ona racémica en 50 ml de tetrahidrofurano (THF) son hidro-
5 genados en presencia de 0,15 g de paladio (al 5%)/CaCO₃ en el
espacio de 17 horas a la temperatura ambiente bajo 50 atmós-
feras manométricas de presión de H₂. Después de ello se sepa-
ra por filtración del catalizador, el producto filtrado se
concentra por evaporación y el residuo se recristaliza en
10 isopropiléter. Se obtienen 40 mg, de punto de fusión 158-160°C.

EJEMPLO 2

1,3 -dimetoxi-17 β -acetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trieno racémico.

a) 61 g de 1,3-dimetoxi-17 β -acetoxi-1,3,5(10), 8,14-estra-
pentaeno racémico en 400 ml de benceno son hidrogenados en
15 presencia de 14 g de níquel Raney en el espacio de 17 horas
a la temperatura ambiente bajo 50 atmósferas manométricas de
presión de H₂. Después de ello se separa por filtración del
catalizador, el producto filtrado se concentra por evapora-
ción y el residuo se recristaliza en metanol sobre carbón.
20 Se obtienen 50 g, de punto de fusión 136-138°C.

b) 100 mg de 1,3-dimetoxi-17 β -acetoxi-1,3,5(10), 8-estratetra α
no racémico son hidrogenados en 1,4 ml de tetrahidrofurano
(THF) destilado sobre 30 mg de Pd(al 5%)/CaCO₃ bajo presión
normal a la temperatura ambiente hasta que ya no se absorbe
25 nada más de hidrógeno. Después de filtración y concentración
por evaporación se obtienen a partir de metanol 44 mg, de pun



to de fusión 126/130-131°C.

De manera análoga se obtienen:

1,3-dimetoxi-17 β -acetoxi-18-metil-8 α -estra-1,3,5(10)-trieno
racémico.

5 1,3-dimetoxi-17 β -acetoxi-18-etil-8 α -estra-1,3,5(10)-trieno
racémico.

EJEMPLO 3

1,3,17 β -triacetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trieno racémico.

10 Una mezcla de 1 g de 1,3-dimetoxi-17 β -acetoxi-8 α -
estra-1,3,5(10)-trieno racémico y 10 g de clorhidrato de pi-
ridina es calentada a 200°C durante 3 horas bajo N₂ y agita-
ción. Después del enfriamiento, la masa fundida es disuelta
en 50 ml de piridina y es agitada bajo N₂ a la temperatura
15 ambiente durante 1 hora con 5 ml de anhídrido de ácido acé-
tico. Después la precipitación con hielo-agua se separa por
filtración y se somete a tratamiento. El producto bruto es
purificado por cromatografía en gradientes (cloruro de meti-
leno/acetona = 9 + 1). Se obtienen 930 mg; punto de fusión:
146/147-148°C.

20 Análogamente se obtienen:

1,3,17 β -triacetoxi-18-metil-8 α -estra-1,3,5(10)-trieno racé-
mico.

1,3,17 β -triacetoxi-18-etil-8 α -estra-1,3,5(10)-trieno racé-
mico.

25 Cuando se emplea anhídrido de ácido caproico o
anhídrido de ácido caprílico, en lugar de anhídrido de áci-



do acético, se obtienen:

1,3,17 β -tris-hexanoiloxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trieno racémico.

1,3,17 β -tris-octanoiloxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trieno racémico.

EJEMPLO 4

5 1,3-dimetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol racémico.

4,5 g de 1,3-dimetoxi-17 β -acetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trieno racémico son saponificados en 100 ml de metanol con 13 ml de solución acuosa (al 10%) de carbonato de potasio, por calentamiento durante 1,5 horas a reflujo bajo N₂. Después de enfriar se neutraliza cuidadosamente con ácido acético glacial, se concentra hasta la mitad de volumen, se precipita en hielo-agua/NaCl y se somete a tratamiento. Se obtienen 4,1 g de producto bruto. Por recristalización en metanol de 500 mg se obtienen 330 mg. Punto de fusión 153,5-154°C.

15

Análogamente se obtienen;

1,3-dimetoxi-18-metil-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol racémico.

20

1,3-dimetoxi-18-etil-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol racémico.

EJEMPLO 5

1,3-dimetoxi-17 β -acetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trieno racémico.

25

Una solución de 60 mg de 1,3-dimetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona racémica en 3 ml de metanol y 1,0 ml de tetrahidrofurano (THF) es mezclada a la temperatura am-



biente lentamente con 60 mg de NaBH_4 y es agitada lentamente durante 30 minutos bajo N_2 a la temperatura ambiente. La carga es neutralizada con ácido acético glacial, concentrada, recogida en éter, lavada a neutralidad con solución saturada de NaCl , secada y concentrada por evaporación, El residuo es disuelto en 1 ml de piridina, la solución es mezclada con 0,5 ml de anhídrido de ácido acético y mantenida bajo N_2 a 80°C durante 1 hora. Después de enfriamiento se vierte en hielo-agua el precipitado es separado por filtración y recogido en éter. La solución etérea es lavada a neutralidad con solución saturada de NaCl , es secada y concentrada por evaporación. La recristalización en metanol sobre carbón proporciona 42 mg, de punto de fusión $131-134^\circ\text{C}$.

15 EJEMPLO 6

1,3-dimetoxi-17 α -etnil-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol racémico.

Se añaden 1,2 g de ter.-butilado de potasio (10 milimoles), 2,5 ml de ter.-butanol y 20 ml de tetrahidrofurano (THF) absoluto a un autoclave, se lava con nitrógeno y se completa con acetileno hasta 4,5 atmósferas manométricas. Después de 30 minutos se añaden 740 mg de 1,3-dimetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona racémica en 5 ml de tetrahidrofurano (THF) absoluto y se hace reaccionar bajo presión de acetileno durante 45 minutos. Se precipita en 40 ml de ácido sulfúrico diluido (al 20%) y hielo, se extrae con cloruro de metileno y se somete a tratamiento. El producto bru-



to es purificado por cromatografía en columna. A partir de hexano/acetona se obtienen 430 mg, de punto de fusión 177/178-179°C.

De manera análoga, pero sin ter.-butanol como disolvente en la etinilación, se obtienen:

1,3-dimetoxi-18-metil-17 α -etinil-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol racémico,

1,3-dimetoxi-18-etil-17 α -etinil-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol-racémico.

EJEMPLO 7

1,3-diacetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona racémica.

Una mezcla de 25 g de clorhidrato de piridina y 2,5 g de 1,3-dimetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona es calentada a 200°C durante 3 horas bajo N₂ y agitación. Tras enfriar, añadir 120 ml de piridina y 12 ml de anhídrido de ácido acético, así como agitar durante 1 hora a la temperatura ambiente, la solución es vertida en hielo-agua/NaCl, es agitada durante 1/2 hora, separada por filtración y sometida a tratamiento. El producto bruto (2,5 g) es purificado por cromatografía en gradientes (60 g de SiO₂; cloruro de metileno/10% de acetona). Después de recristalización en metanol se obtienen 710 mg. Punto de fusión 179-180,5°C.

EJEMPLO 8

1,3-diacetoxi-17 α -etinil-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol racémico.



Una mezcla de 8,3 g de ter.-butilato de potasio, 2,5 ml de ter-butanol en 20 ml de tetrahidrofurano (THF) absoluto es agitada después de lavar con N₂ en acetileno, en el tubo bomba rodante, durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después de ello se añaden 740 mg de 1,3-diacetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona racémica en 5 ml de tetrahidrofurano (THF) absoluto y se hace rodar bajo acetileno a la temperatura ambiente durante 2 horas. La carga se vierte en 40 ml de ácido sulfúrico diluído (al 20%), se separa por filtración y se somete a tratamiento. El producto bruto es acetilado ulteriormente en 5 ml de piridina con 2 ml de anhídrido de ácido acético. Tras precipitar con agua y someter a tratamiento, el producto bruto (850 mg) es purificado por cromatografía en gradientes (20 g de SiO₂, hexano/25% de acetona). Se obtienen 152 mg, de punto de fusión 154-155°C.

De modo análogo, pero sin ter.-butanol como disolvente en la etinilación, se obtienen:

1,3-diacetosi-18-metil-17 α -etinil-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol racémico,

1,3-diacetoxi-18-etil-17 α -etinil-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol racémico.

EJEMPLO 9

1,3-diacetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona,

En una suspensión de 42 g de 3-hidroxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 500 ml de ácido acético glacial se vierten 120 g de tetraacetato de plomo, luego se agita duran-



te 3 minutos a la temperatura ambiente con exclusión de la
humedad, y después de ello se vierte la carga en 600 ml de
hielo-agua. El precipitado es filtrado con succión, lavado
con agua y el residuo de filtración es recogido en cloruro
de metileno. La solución de sustancia es lavada a neutrali-
dad con solución de bicarbonato de sodio y con agua, es se-
cada y concentrada. El concentrado es filtrado con cloruro
de metileno sobre 400 g de gel de sílice (+ 10% de agua). Las
fracciones que contienen sustancia son reunidas y liberadas
del disolvente. Se obtienen 7 g de 10 β -acetoxi-8 α -estra-1,4-
dien-3,17-diona en forma de aceite.

Una suspensión de 13,0 g de 10 β -acetoxi-8 α -estra-
1,4-dien-3,17-diona en 125 ml de anhídrido de ácido acético
es mezclada gota a gota con 0,7 ml de ácido sulfúrico con-
centrado y es agitada durante 3 horas a la temperatura am-
biente, pasando la sustancia lentamente a disolución. Luego
la carga es vertida en una cantidad 10 veces mayor de hielo-
agua, a la que se han añadido 7 g de carbonato de sodio, se
agita durante 1 hora y luego se separa por filtración. El re-
siduo lavado y secado es recristalizado en metanol. Se ob-
tienen 7 g de punto de fusión 208-211°C $[\alpha]_D^{20} = + 89^\circ$ (CHCl₃, c=
0,5).

Análogamente se obtiene:

1,3-diacetoxi-18-metil-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona.

25 EJEMPLO 10

1,3,17 β -triacetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trieno.



Una solución de 6 g de 1,3-diacetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 240 ml de metanol y 100 ml de tetrahidrofurano (THF) es mezclada a la temperatura ambiente, lentamente, con 600 mg de NaBH₄ y es agitada a la temperatura ambiente bajo N₂ durante 30 minutos. La carga es neutralizada con ácido acético glacial, y acetilada y sometida a tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 5. Rendimiento: 4,8 g. Punto de fusión: 149/50-151°C. $[\alpha]_D^{20} = + 4,2^\circ$ (CHCl₃, c = 0,5).

Análogamente se obtiene:
1,3,17 β -triacetoxi-18-metil-8 α -estra-1,3,5(10)-trieno.

EJEMPLO 11

1,3-diacetoxi-17 α -etinil-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol.
750 mg de 1,3-diacetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona son etinilados y sometidos a tratamiento de acuerdo con el Ejemplo 8. Rendimiento 230 mg de una espuma que no cristaliza. $[\alpha]_D^{20} = 33,8^\circ$ (CHCl₃, c = 0,5).

Análogamente se obtiene:
1,3-diacetoxi-18-metil-17 α -etinil-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol.

20

EJEMPLO 12

1,3-bis-ciclopentiloxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol.
Una solución de 850 mg de 8 α -estra-1,3,5(10)-trien-1,3,17 β -triol en 30 ml de etanol es calentada a ebullición durante 5 horas bajo N₂ con 2,5 ml de bromuro de ciclopentilo y 2,5 g de carbonato de potasio. Después de ello se vierte en

25



hielo-agua, se recoge en éter, se lava la fase orgánica, se seca y se concentra por evaporación. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 365 mg.

EJEMPLO 13

5 1,3-bis-butiloxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol.

Análogamente al Ejemplo 12 se hacen reaccionar 500 mg de 8 α -estra-1,3,5(10)-trien-1,3,17 β -triol con 1,5 ml de bromuro de n-butilo y se somete a tratamiento. Se obtienen 230 mg.

10 EJEMPLO 14

1,3,17 β -tris-tetrahidropirani-oxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trieno.

A una solución de 800 mg de 8 α -estra-1,3,5(10)-trien-1,3,17 β -triol en 40 ml de benceno absoluto se añaden 1,4 ml de dihidropirano destilado y 10 mg de ácido para-toluensulfónico. La solución es agitada durante 1,5 horas a la temperatura ambiente, luego es lavada a neutralidad, con solución de bicarbonato de sodio y con agua, es secada y concentrada por evaporación. Se obtienen 700 mg de producto bruto.

20 EJEMPLO 15

1,3,17 β -tris-hexanoiloxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trieno

La solución de 450 mg de 8 α -estra-1,3,5(10)-trien-1,3,17 β -triol en 3 ml de piridina es mezclada con 1,5 ml de anhídrido de ácido caproico y calentada a 90°C durante 5



horas bajo nitrógeno. Luego se vierte en hielo-agua, se añade algo de metanol y se agita durante 1 hora, con el fin de descomponer anhídrido en exceso. Se recoge en éter, la solución etérea se lava a neutralidad con ácido sulfúrico diluído, con solución de bicarbonato de sodio y con agua, se seca y se concentra por evaporación. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 320 mg.

EJEMPLO 16

1,3-dimetoxi-17 α -cloroetenil-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol.

10 A partir de 1,39 g de litio y 6,9 ml de yoduro de metilo en 50 ml de éter absoluto se prepara por calentamiento a reflujo (durante 45 minutos bajo N₂) una solución de metil-litio. Después de enfriamiento a 0°C se añaden gota a gota 3,75 ml de dicloroetileno en 15 ml de éter absoluto. Después de agitar durante 1,5 horas a la temperatura ambiente se añade en el espacio de 30 minutos una solución de 1,3 g de 1,3-dimetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 50 ml de tetrahidrofurano (THF) y se calienta a ebullición durante 1 hora. Luego se añade, enfriando con hielo, solución saturada de cloruro de sodio, se diluye con éter, se lava a neutralidad, se seca y se concentra por evaporación. Después de purificación sobre gel de sílice se obtienen 475 mg.

EJEMPLO 17

25 1,3-diacetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol.



La solución de 1 g de 1,3-diacetoxi-8 α -estra-
1,3,5(10)-trien-17-ona en 30 ml de tetrahidrofurano (THF) abso-
luto es agitada, enfriando con hielo durante 45 minutos, con
2 g de tri-ter.-butoxi-aluminio-hidruro de litio. Luego se
5 añade la carga a hielo-agua/NaCl en ácido acético y se ex-
trae con éter. La fase orgánica se lava a neutralidad, se
seca y se concentra por evaporación. El residuo (1 g) es pu-
rificado por cromatografía en capas; se obtienen después de
recristalización en hexano/acetona 380 mg de 1,3-diacetoxi-
10 8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol de punto de fusión 210-211°C.

EJEMPLO 18

1,3-dihidroxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona.

La solución de 3 g de 1,3-diacetoxi-8 α -estra-
1,3,5(10)-trien-17-ona en 9 ml de cloruro de metileno y 18
15 ml de metanol es mezclada a 0°C bajo nitrógeno con 0,23 ml
de ácido perclórico (al 70%) en 1 ml de metanol y se agita
a la temperatura ambiente durante 3 días.

Después de ello se diluye con acetato de etilo y se
lava a neutralidad con solución saturada de cloruro de so-
20 dio. Después de secar y concentrar por evaporación se obtie-
nen 2,9 g de 1,3-dihidroxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
en forma de sustancia oleosa.

EJEMPLO 19

1,3-bis-mesiloxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona.

25 La solución de 1 g de 1,3-dihidroxi-8 α -estra-



1,3,5(10)-trien-17-ona en 14 ml de piridina es mezclada a 0°C con 1,9 ml de cloruro de ácido metansulfónico y es agitada durante 3 días a 0-10°C. Después de ello se vierte en hielo-agua (acidificada con HCl) se separa por filtración y se disuelve el residuo en cloruro de metileno. Después de cromatografía sobre SiO₂ se obtienen 800 mg de 1,3-bis-mesiloxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona.

EJEMPLO 20

1,3-bis-mesiloxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol.

A la solución de 400 mg de 1,3-bismesiloxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 10 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden 800 mg de tri-ter.-butoxi-aluminio-hidruro de litio y se agita durante 60 minutos a 0°C. Luego se neutraliza con ácido acético glacial y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica es lavada con agua, secada y concentrada por evaporación. El producto bruto obtenido (400 mg) es purificado por cromatografía en capas. Se obtienen 320 mg de 1,3-bis-mesiloxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol.

EJEMPLO 21

1,3-bis-mesiloxi-17β-acetoxi-8α-estra-1,3,5(10)-trieno.

La solución de 200 mg de 1,3-bis-mesiloxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol en 3 ml de piridina es mezclada con 2 ml de anhídrido de ácido acético y es dejada reposar durante 3 días a la temperatura ambiente. Luego se añade la carga a



hielo-agua, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se concentra por evaporación. El residuo (180 mg) es purificado por cromatografía en capas. Se obtienen 150 mg de 1,3-bis-mesiloxi-17 β -acetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trieno.

EJEMPLO 22

1,3,17 β -tris-mesiloxi-17 α -etnil-8 α -estra-1,3,5(10)-trieno.

En la suspensión de 1,2 g de ter.-butilato de potasio en 20 ml de tetrahidrofurano absoluto se introduce acetileno durante 60 minutos a -10°C. A la suspensión así obtenida de acetilida de potasio se añade la solución de 400 mg de 1,3-diacetoxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 8 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se introduce acetileno durante 1,5 horas más con agitación a -10°C, se neutraliza luego la carga por adición de ácido acético glacial, se vierte la carga en hielo-agua y se extrae con éter. La solución en éter es lavada con agua, secada y concentrada por evaporación. El producto bruto obtenido (250 mg) es disuelto en 5 ml de piridina, mezclado a 0°C con 1 ml de cloruro de ácido metansulfónico y agitado durante 3 días a 0-10°C. Luego se vierte en hielo-agua (acidificada con HCl), se separa por filtración y se disuelve el residuo en cloruro de metileno. Después de cromatografía sobre SiO₂ se obtienen 250 mg de 1,3,17 β -tris-mesiloxi-17-etnil-8-estra-1,3,5(10)-trieno.

EJEMPLO 23

1,3-bis-(para-tosiloxi)-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona.



La solución de 1 g de 1,3-dihidroxi-8 α -estra-
1,3,5(10)-trien-17-ona en 14 ml de piridina es mezclada a
0°C con 2,5 g de cloruro de ácido para-toluensulfónico y es
agitada durante 3 días a 0-10°C. Luego se vierte en hielo-
5 agua (acidificada con HCl), se separa por filtración y se
disuelve el residuo en cloruro de metileno. Después de cro-
matografía sobre gel de sílice se obtienen 820 mg de 1,3-
bis-(para-tosiloxi)-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona.

EJEMPLO 24

10 1,3-bis-(dietilamino-sulfoniloxi)-8 α -estra-1,3,5(10)-trien -
17-ona.

La solución de 250 mg de 1,3-dihidroxi-8 α -estra-
1,3,5(10)-trien-17-ona en 6,5 ml de dimetilsulfóxido es mez-
clada bajo enfriamiento y nitrógeno con 250 mg de NaH (sus-
15 pensión al 50% en aceite) y agitada durante 30 minutos a la
temperatura ambiente. Después de ello se añade la solución
de 1,05 g de cloruro de dietilaminosulfonilo en 2 ml de di-
metilsulfóxido y se agita durante 25 horas a la temperatura
ambiente. La carga es vertida en hielo-agua en ácido acéti-
20 co (NaCl), las sustancias orgánicas son extraídas con éter
y los extractos son lavados, secados y concentrados por eva-
poración. Después de purificación por cromatografía se ob-
tienen 150 mg de 1,3-bis-(dietilamino-sulfoniloxi)-8 α -estra-
1,3,5(10)-trien-17-ona.

25 EJEMPLO 25

1,3-bis(piperidino-sulfoniloxi)-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-
17-ona.



El compuesto citado es preparado análogamente al Ejemplo 24 a partir de 1,3-dihidroxi-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona por reacción con cloruro de piperidino-sulfonilo.

EJEMPLO 26

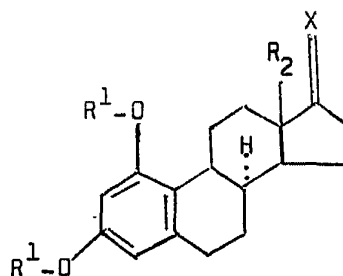
5 La solución de 900mg de 1,3-dihidroxi-8 α -estra -1,3,5 (10)-trien-17-ona en 45ml de benceno absoluto es mezclada con - 14ml de trietilamina. Después de ello se añaden, agitando inten- samente, 5,4ml de cloruro de isopropilsulfonilo y se agita duran- te 2 días a la temperatura ambiente. Luego se vierte sobre hie- 10 lo y se extrae con éter. El extracto es lavado, secado y concen- trado por evaporación. El producto bruto es purificado por cro- matografía en columna. Se obtienen 700mg de 1,3-bis-(2-propil- sulfoniloxi)-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-ona de punto de fusión 134-136 $^{\circ}$ C (en hexano/acetona).

15

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de 8 α -estra- trienos oxigenados en 1,3 de fórmula general I



(I),

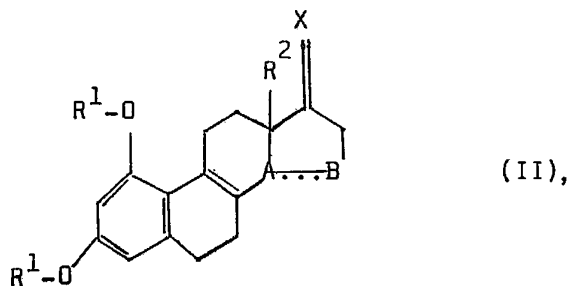
20

en donde X significa un átomo de oxígeno o la agrupación $\begin{matrix} \diagup & O-R^3 \\ & | \\ \diagdown & R^4 \end{matrix}$, R¹ y R³ significan un átomo de hidrógeno, un radical acilo, alcoholo, cicloalcoholo o heterocíclico, saturado que contiene oxígeno; R² significa un grupo alcoholo infe--

Rey



rior; R^4 significa un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbonado saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, caracterizado porque a) se hidrogena un estra-oligo-eno de la fórmula general II



5 en donde R^1 , R^2 y X tienen los significados arriba indicados y A...B representa un enlace simple o doble; o b) es oxidada con tetraacilato de plomo una 3-hidroxi-13- R^2 -8 α -estra-1,3,5 (10)-trien-17-ona, el producto de reacción se somete a transposición en presencia de un ácido fuerte, y eventualmente a -
10 continuación, dependiendo de los significados a fin de cuentas deseados de X y R^1 , se reduce el grupo 17-ceto y/o se separan grupos éter o acilo y/o se esterifican y/o eterifican grupos hidroxilo libres.

15 2.-"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 8 α -ESTRA-TRIENDOS OXIGENADOS EN 1,3".

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

Madrid, 12 de julio de 1974

J. J. J.

Rg