

433049

25 ENE. 1975

P.- 59.268

3.01.2 OA/  
6694-894

Int. Cl.: C07J

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

A nombre de AKZO N.V.

entidad holandesa

establecida en IJssellaan 82, Arnhem, Holanda

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS  
ESTEROIDES DE LA SERIE DEL ESTRANO".

(Clase Internacional C07c)

- 1 -

16-1-75

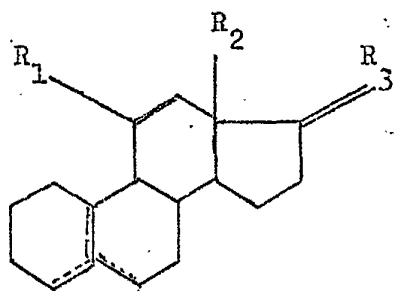
POOR  
QUALITY

La invención se refiere a nuevos  $11\beta$ -alcohol-esteroides de la serie del estrano y a la preparación de los mismos.

5 Se conocen  $11\beta$ -alcohol-esteroides de la serie del estrano. Los  $11\beta$ -alcohol-esteroides de la serie del estrano descritos en la bibliografía tienen una función oxigenada en la posición 3.

La presente invención se refiere a nuevos 3-desoxi- $11\beta$ -alcohol-estrano de la fórmula general I:

10



(I)

15

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> = un grupo alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R<sub>3</sub> = oxígeno o ( $\alpha$ -P) ( $\beta$ -Q), en donde

20

P = hidrógeno o un grupo alcohol saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

Q = un grupo hidroxilo libre, esterificado o esterificado, y

25

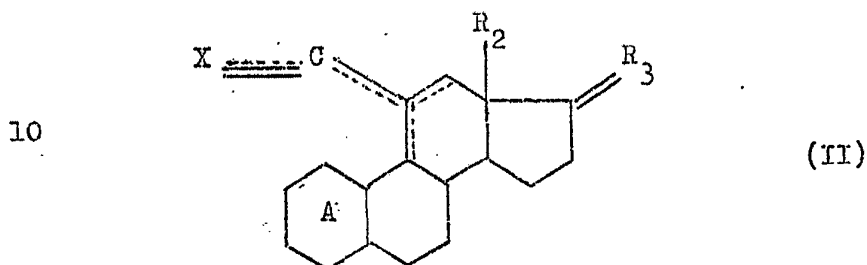
se encuentra presente un doble enlace que parte del átomo de carbono 5; y a la preparación de los mismos.

Son de particular importancia los 3-desoxi-  
11 $\beta$ -alcohol- $\Delta^4$ -estranos que tienen un grupo 11 $\beta$ -al-  
5 cohilo de 2 ó 3 átomos de carbono.

Los compuestos según la invención poseen  
muy valiosas propiedades anabólicas, andrógenas, estró-  
genas, anti-estrógenas, progestativas, anti-progestati-  
vas, inhibidoras de la ovulación e inhibidoras de las  
10 gónadas, y además tienen valor debido a su actividad pe-  
riférica anti-fertilidad. Los compuestos con agrupación  
17-oxo según la invención, son, además, productos de par-  
tida importantes para los compuestos 17 $\alpha$ -alcoholados, de  
la invención, terapéuticamente valiosos. Los compuestos  
15 11 $\beta$ -metílicos de la invención tienen actividades hor-  
monales considerablemente más fuertes que los compuestos  
de estrano correspondientes que no llevan un sustituyen-  
te 11 $\beta$ -metílico. Los compuestos 11 $\beta$ -propílicos y 11 $\beta$   
-butílicos de la invención tienen un perfil hormonal que  
20 es comparable al de los compuestos 11 $\beta$ -metílicos, aún  
cuando el nivel de actividad es inferior. Los compuestos  
11 $\beta$ -etílicos de la invención tales como, por ejemplo,  
11 $\beta$ -etil-17 $\alpha$ -etinil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol, tienen un per-  
fil hormonal muy interesante caracterizado porque las  
25 actividades progestativas y estrógenas son relativamente

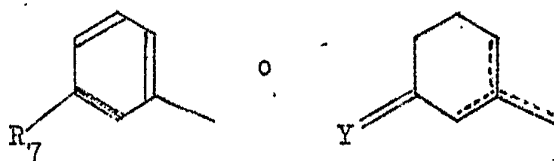
bajas y las actividades de inhibición de la ovulación y anti-progestativas son relativamente altas. Los compuestos 11 $\beta$ -isopropílicos tienen un perfil hormonal que es comparable al de los compuestos 11 $\beta$ -etílicos, aun cuando el nivel de actividad es algo más bajo.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados partiendo de un compuesto de la fórmula general II:



15 en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados anteriormente indicados; se encuentra presente un doble enlace que parte del átomo de carbono 11;  $X = (R_5)(R_6)$  cuando el doble enlace que parte del átomo de carbono 11 es exocíclico, o  $(H)(R_5)(R_6)$  cuando el doble enlace que parte del átomo de carbono 11 es endocíclico, y en donde  $R_5$  y  $R_6$  son cada uno hidrógeno o un grupo alcohilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, con la condición de que el número total de átomos de carbono en  $R_5$  y  $R_6$  juntos es no mayor de 3; y la fórmula parcial que comprende el anillo A y el átomo de carbono 6 es

25



5

en donde R<sub>7</sub> = un grupo hidroxilo libre, esterificado o  
 eterificado, Y = H<sub>2</sub>, un grupo oxo provisionalmente pro-  
 tegido o sin proteger o (H)(Z), en donde Z = un grupo  
 hidroxilo libre, esterificado o eterificado, un átomo  
 10 de halógeno o un grupo sulfonyloxi, y la fórmula parcial  
 que posee el sustituyente Y tiene un doble enlace que  
 parte del átomo de carbono 5.

En el compuesto de partida de la fórmula ge-  
 neral II, el doble enlace que parte del átomo de carbono  
 15 11 es reducido con hidrógeno en presencia de un catali-  
 zador metálico, después de lo cual el anillo aromático  
 A, si se encuentra presente, se convierte por reducción  
 en un grupo 3-oxo- $\Delta^4$  o 3-oxo- $\Delta^{5(10)}$  usando el método  
 de Birch, seguido por hidrólisis ácida del  $\Delta^{2,5(10)}_3$ -  
 20 -enolato; el grupo 3-oxo- $\Delta^4$  se convierte, si se desea,  
 pasando por el 3-enol-acilato y una reducción del doble  
 enlace entre los átomos de carbono 3 y 4, en un grupo 3-  
 -hidroxi- $\Delta^5$ ; cualquier grupo que se encuentre presente  
 o esté todavía presente en la posición 3 se elimina con-  
 25 forme a métodos conocidos "per se"; y finalmente los

sustituyentes deseados en posición 17 y que todavía no estén presentes son introducidos según métodos conocidos "per se".

5 Los productos de partida de la fórmula general II pueden ser preparados partiendo de los correspondientes compuestos con agrupación 11-oxo y convirtiendo a éstos en los 11,11-alcoholiden-, 11-alcohol- $\Delta^{9(11)}$ - u 11-alcohol- $\Delta^{11}$ - esteroides de la fórmula general II, conforme a métodos conocidos.

10 La conversión del grupo 11-oxo en el grupo 11,11-alcoholideno puede ser llevada a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el esteroide con agrupación 11-oxo con un silano organo-metálico, por ejemplo, cloruro de trimetil-silil-alcohol-magnesio o trimetil-silil-alcohol-  
15 -litio, y descomponiendo el  $\beta$ -silil-carbinol resultante bajo la acción de un ácido o una base, de modo que se forma el 11,11-alcoholiden-esteroide. El mecanismo de reacción esté descrito, entre otros lugares, en un artículo de T.H. Chan c.s. en Tetrahedron Letters No. 14  
20 (1970), páginas 1137-1140.

Alternativamente, el grupo 11-oxo puede ser convertido en el grupo 11,11-alcoholideno por medio de un reactivo de Wittig, por ejemplo trifenil-alcoholidén-  
25 fosforano, que se prepara "in situ" a partir de trifenilfosfina y un haluro de alcoholilo, con ayuda de una base

adecuada, por ejemplo butil-litio, bromuro de etil-magnesio, dimetil-amida de sodio o dimesil-sodio.

5 Como otra alternativa, el esteroide con agrupación 11-oxo puede ser convertido en el 11,11-alcoholidén-esteroide mediante una reacción por adición con un éter de alcohol-litio de tiofenol. El 11-hidroxi-11-feniltio-alcohol-esteroide resultante, después de la esterificación del grupo 11-hidroxi para formar, por ejemplo, el 11-acetato o el 11-benzoato, puede descomponerse por  
10 reducción con ayuda de litio en amoníaco líquido, formándose de este modo 11,11-alcoholidén-esteroide. (J.A. C.S. 94, No 13 (1972) páginas 4758-59).

15 El 11,11-alcoholidén-esteroide puede ser obtenido, además, haciendo reaccionar el esteroide con agrupación 11-oxo con un compuesto de Grignard, por ejemplo bromuro de metil- o etil-magnesio, o los correspondientes yoduros, o con un compuesto alcohol-metálico, tal como metil-litio o etil-litio, deshidratándose después el 11-alcoholo-11-hidroxi-esteroide resultante, o convirtiéndose en el 11-alcohol-11-halógeno-esteroide en especial  
20 el 11-alcohol-11-cloro-esteroide, o el 11-alcohol-11-bromo-esteroide, siendo deshidrohalogenado este halo-esteroide. La deshidratación puede ser llevada a cabo tratando el 11-alcohol-11-hidroxi-esteroide con un ácido, por  
25 ejemplo ácido acético o ácido fórmico, en presencia de

pequeñas cantidades de ácido perclórico o un agente de deshidratación diferente, por ejemplo cloruro de tionilo u oxiclорuro de fósforo. Para la deshidrohalogenación del 11-alcohol-11-halógeno-esteroide un agente de deshidrohalogenación adecuado es, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, si es necesario en presencia de un haluro de metal alcalino, tal como bromuro de litio, o una base diferente tal como colidina o hidróxido de potasio.

10 El método de alcoholación en la posición 11 mencionado en último lugar puede servir también para dar lugar a productos de partida que tienen un grupo 11-alcoholo- $\Delta^{9(11)}$  o, según el caso, un grupo 11-alcohol- $\Delta^{11}$ , ya que dependiendo de las condiciones de reacción en la deshidratación y/o de la estructura adicional del esteroide, puede ser formado un esteroide que tiene un doble enlace exocíclico o un doble enlace endocíclico o una mezcla de estos tipos. Así pues, partiendo de un esteroide A-aromático se obtiene principalmente el compuesto 11-alcohílico- $\Delta^{9(11)}$  y partiendo de un  $\Delta^4$ -3-oxo-esteroide se obtiene principalmente el compuesto 11,11-alcoholidénico.

15 Para la reacción subsiguiente, la hidrogenación del doble enlace partiendo del átomo de carbono 11, con objeto de formar los esteroides 11 $\beta$ -alcohólicos, no es absolutamente necesario que cualquier mezcla formada

20

25

sea separada en primer lugar.

Los 11-alcohol-11-hidroxi-esteroides, a partir de los cuales pueden ser obtenidos por deshidratación los productos de partida que tienen un doble enlace que parte del átomo de carbono 11, pueden ser preparados, como una alternativa, partiendo de los correspondientes 11-oxo-esteroides, mediante una reacción con un compuesto de alcohol insaturado-metal, por ejemplo bromuro de vinil-magnesio o acetiluro de litio, y la hidrogenación catalítica del 11-alquenil-11-hidroxi-esteroide o del 11-alquenil-11-hidroxi-esteroide resultantes, por ejemplo el 11-vinil-11-hidroxi-esteroide o el 11-etinil-11-hidroxi-esteroide, para formar el 11-alcohol-11-hidroxi-esteroide, por ejemplo el 11-etil-11-hidroxi-esteroide, siendo efectuada dicha hidrogenación catalítica por ejemplo, con ayuda de paladio sobre carbón.

En los métodos anteriormente mencionados de conversión de un 11-oxo-esteroide en un esteroide de la fórmula general II, cualquier grupo oxo presente en el esteroide en otras posiciones, por ejemplo, en las posiciones 3 y/o 17, son protegidos provisionalmente, por ejemplo mediante acetilización. El grupo 3-oxo o 17-oxo puede ser convertido en el 3-etilacetil o 17-etilacetil, por ejemplo calentando con etilenglicol en presencia de ácido p-tolueno-sulfónico. Si se encuentra pre-

sente un grupo 3-oxo, éste puede convertirse también, si se desea, en el grupo 3-tiocetal, con objeto de protegerle contra la acción de los reactivos empleados para la conversión del grupo 11-oxo. Esto puede ser ventajoso para producir los compuestos 3-desoxo según la invención, dado que después de la conversión del grupo 11-oxo y de la reducción del doble enlace que parte del átomo de carbono 11, el grupo 3-tiocetal puede ser separado por reducción. Esta última separación por reducción puede ser llevada a cabo, si se desea, al mismo tiempo que la reducción del doble enlace que parte del átomo de carbono 11, por ejemplo con ayuda de níquel Raney.

La reducción del doble enlace que parte del átomo de carbono 11 puede ser llevada a cabo de diversos modos, por ejemplo hidrogenando el esteroide implicado, en solución alcohólica, por ejemplo en metanol o etanol, con ayuda de un catalizador de paladio, por ejemplo Pd al 10% sobre carbón o Pd sobre  $\text{BaSO}_4$  o  $\text{BaCO}_3$ , o con ayuda de catalizador de Adams (Pt).

Partiendo de los 11-alcohol- $\Delta^{9(11)}$ -esteroides la reducción proporciona, además del 11 $\beta$ -alcohol-9 $\alpha$ -H-esteroide deseado, también una pequeña cantidad del isómero 11 $\alpha$ -alcohol-9 $\beta$ -H, que puede ser separado del 11 $\beta$ -alcohol-9 $\alpha$ -H-esteroide mediante cristalización. No se forma una mezcla de los citados isómeros cuando se

usan los compuestos 11,11-alcoholidénicos como productos de partida, de modo, que, a este respecto, los 11,11-alcoholiden-esteroides son preferidos como compuestos de partida.

5                   La reducción, en particular de los compuestos 11,11-metilénicos, puede ser llevada a cabo ventajosamente con ayuda de catalizador de Adams (Pt) en una mezcla de tetrahidrofurano y un alcohol, tal como metanol, etanol o isopropanol, en presencia de una pequeña  
10                   cantidad de ácido acético.

                  Si los esteroides según la invención son obtenidos a partir de los compuestos de fórmula II, que tienen un anillo A aromático, por ejemplo 3-hidroxi-11-metil- $\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$ -estratetraen-17-ona-3-éter metílico o 3-hidroxi-11,11-metilén- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-  
15                   -17-ona-3-éter metílico-17-etilén-cetal, y reduciendo el doble enlace que parte del átomo de carbono 11, el anillo A aromático es reducido después para formar el grupo  $\Delta^{2,5(10)}$ -3-enoléter por medio del método de reducción de Birch (reducción con un metal alcalino en amoníaco líquido). El enoléter puede ser hidrolizado con  
20                   facilidad o bien mediante un ácido fuerte diluido, con calentamiento, para formar el compuesto con agrupación 3-oxo- $\Delta^4$  o mediante un ácido débil a temperatura ambiente para obtener el compuesto con agrupación 3-oxo- $\Delta^{5(10)}$ .  
25

Seguidamente se separa el grupo 3-oxo mediante tiocetalización, por ejemplo mediante una reacción con un mercaptano o ditiol en presencia de  $\text{BF}_3$  o el eterato del mismo, o en presencia de  $\text{ZnCl}_2$ , y mediante separación por reducción del grupo tiocetal, por ejemplo mediante tratamiento con un metal alcalino, preferiblemente litio, en presencia de amoníaco líquido o de una amina primaria alifática inferior, tal como metilamina o etilamina.

10 Finalmente, se introducen los sustituyentes deseados en la posición 17, en el caso de que todavía no estén presentes, de modo conocido "per se".

Si la sustancia de partida es un compuesto con agrupación 3-oxo de fórmula II o el 3-cetal o 3-tiocetal del mismo, se separa el grupo 3-oxo o 3-tiocetal después de la reducción del doble enlace que parte del átomo de carbono 11 y (si es necesario) de la hidrólisis del grupo 3-cetal, mediante el método ya descrito anteriormente, después de lo cual, si es necesario, se introducen los sustituyentes deseados en la posición 17.

Si la sustancia de partida es un compuesto 3-desoxi de fórmula II, es decir,  $\text{Y} = \text{H}_2$ , sólo es necesario, después de la reducción del doble enlace que parte del átomo de carbono 11, introducir los sustituyentes deseados en la posición 17, en el caso de que éstos no

se encuentren presentes todavía.

Si la sustancia de partida es un compuesto  $\Delta^4$  de fórmula II, la reducción del doble enlace que parte del átomo de carbono 11 proporciona, además del compuesto 11 $\beta$ -alcohol- $\Delta^4$  deseado, también el compuesto 4,5-dihidro correspondiente lo que, como es lógico, afecta de modo desfavorable al rendimiento del compuesto deseado. No obstante, partiendo del 3-cetal de un 3-oxo-11,11-alcoholidén- $\Delta^4$ -esteroide según la fórmula II, por ejemplo el 3-cetal de 11,11-metilén-17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -estren-3-ona o el 3,17-dicetal de 11,11-metilén- $\Delta^4$ -estreno-3,17-diona, el doble enlace exocíclico puede ser hidrogenado selectivamente, de modo sorprendente, con ayuda de catalizador de Adams (Pt) en una solución alcohólica, por ejemplo, en etanol o en una mezcla de isopropanol y tetrahidrofurano, en presencia de una pequeña cantidad de ácido acético. En esta reducción no es afectado el doble enlace, ahora en posición 5-6, debido a la cetalización en posición 3.

Después de la reducción, el grupo 3-cetal y, si está presente, el grupo 17-cetal, se convierten mediante hidrólisis ácida, en el (los) correspondiente(s) grupo(s) oxo, después de lo cual el grupo 3-oxo se separa del modo ya descrito anteriormente y, si es necesario, son introducidos los sustituyentes deseados en posición

17. Podrá apreciarse con claridad, que debido al menor número de etapas de reacción, este método se prefiere con relación a aquel en el que la sustancia de partida es un compuesto que tiene un anillo A aromático.

5                    Si la sustancia de partida es un compuesto de fórmula II que tiene un grupo 3-hidroxi que puede estar eterificado o esterificado, entonces, después de la reducción del doble enlace que parte del átomo de carbono 11 y, eventualmente, después de la hidrólisis  
10 del grupo 3-éter o 3-éster, se convierte el grupo 3-hidroxi en el grupo 3-halo o 3-sulfoniloxi mediante halogenación o sulfonación. Después, el sustituyente en posición 3 se separa selectivamente por tratamiento con un metal alcalino en amoníaco líquido, una amina alifática inferior tal como metilamina, o un alcohol tal como etanol, o por tratamiento con un hidruro de metal alcalino y aluminio, por ejemplo  $\text{LiAlH}_4$ .

15                    La halogenación puede tener lugar, por ejemplo, con tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo o los bromuros correspondientes.  
20

                    La sulfonación puede ser llevada a cabo haciendo reaccionar el 3-hidroxi-esteroide con un ácido sulfónico o un derivado funcional del mismo, tal como ácido metano-sulfónico, ácido benceno-sulfónico, ácido tolueno-sulfónico o los correspondientes cloruros de  
25

ácido de los mismos.

Como una alternativa, en primer lugar el grupo 3-hidroxi puede ser convertido en el grupo 3-halo o el grupo 3-sulfoniloxi, y seguidamente se reduce el doble enlace que parte del átomo de carbono 11, después de lo cual se separa por reducción el grupo 3-halo o 3-sulfoniloxi.

La reducción mencionada en último lugar puede ser llevada a cabo, si se desea, al mismo tiempo que la reducción del doble enlace que parte del átomo de carbono 11.

Puede obtenerse un compuesto  $\Delta^5$  según la invención a partir de un compuesto intermedio con agrupación 3-oxo-11 $\beta$ -alcohilo- $\Delta^4$ , convirtiendo este último en el 3-enol-acilato, reduciendo el doble enlace en posición 3-4 e hidrolizando el 3-acilato, después de lo cual se separa el grupo 3 $\beta$ -hidroxi del modo antes descrito y pueden ser introducidos los sustituyentes en posición 17, si todavía no se encuentran presentes.

El sustituyente en posición 13 ya está presente en el esteroide de partida y puede ser un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo, de preferencia un grupo metilo o etilo.

El grupo alcohilo en posición 11 puede ser un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o

isobutilo.

Los productos de partida para la preparación de los 11  $\beta$ -alcohol-esteroides según la invención, pueden tener ya los sustituyentes en posición 17, según se indica en la fórmula I, pero estos sustituyentes pueden ser introducidos, como una alternativa, también al final. Preferiblemente después de la reducción del doble enlace que parte del átomo de carbono 11 y de las reacciones necesarias para formar el grupo 3-desoxo- $\Delta^4$ ,  $-\Delta^5$  o  $-\Delta^{5(10)}$ , se introduce un grupo alcohol saturado o insaturado en la posición 17.

La introducción de un grupo alcohol saturado o insaturado en posición 17, se lleva a cabo haciendo reaccionar el 11  $\beta$ -alcohol-17-oxo-esteroide, que puede ser obtenido mediante oxidación del compuesto con agrupación 17  $\beta$ -hidroxi correspondiente mediante el método de Oppenauer o con trióxido de cromo, con un derivado metálico de un hidrocarburo alifático saturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, seguido, si es necesario, de una conversión ulterior de la cadena lateral introducida de este modo.

El derivado metálico puede ser un compuesto de Grignard, por ejemplo, el bromuro de magnesio del hidrocarburo implicado, o un compuesto de alcohol-litio. Una forma particular de la reacción de condensación

para producir los compuestos 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -alqui-  
níflicos, consiste en que el 17-oxo-esteroide se hace  
reaccionar con un hidrocarburo con insaturación triple,  
en presencia de un metal alcalino o de un compuesto de  
5 un metal alcalino, por ejemplo una amida o un alcoho-  
lato de metal alcalino o con un compuesto de un metal  
alcalino o un compuesto de un metal alcalino-térreo de  
un hidrocarburo con insaturación triple.

Como una alternativa, la alcoholación en  
10 posición 17 puede ser llevada a cabo en dos etapas,  
produciendo primeramente, mediante una reacción de con-  
densación, el compuesto 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -alquiníflico,  
y convirtiendo después el último por reducción, por  
ejemplo con ayuda de hidrógeno en presencia de un ca-  
15 talizador tal como níquel o Pd/BaSO<sub>4</sub>, en el correspon-  
diente compuesto 17 $\alpha$ -alquéníflico o 17 $\alpha$ -alcohíflico.

El radical hidrocarbonado que puede encon-  
trarse presente en los productos finales en posición 17,  
puede ser un radical metilo, etilo, propilo, butilo,  
20 isopropilo, vinilo, propenilo, isopropenilo, alilo, me-  
talilo, etinilo, propinilo, propargilo, butinilo, buta-  
dienilo, butadiinilo, propadienilo, o buteninilo.

Un grupo éster, si es que existe alguno, en  
los productos finales, en posición 17, puede proceder  
25 de un ácido inorgánico tal como ácido fosfórico, o de

un ácido orgánico carboxílico saturado o insaturado que  
tenga de 1 a 18 átomos de carbono. La producción del  
éster puede ser llevada a cabo mediante un método co-  
nocado "per se", por ejemplo, haciendo reaccionar el  
5 17 $\beta$ -hidroxi-esteroide con el ácido implicado o un de-  
rivado funcional del mismo, tal como el anhídrido o el  
haluro, o haciendo reaccionar el producto de reacción  
obtenido por la condensación del 17-oxo-esteroide con  
un derivado metálico de un radical hidrocarbonado insa-  
10 turado, sin hidrólisis preliminar con el ácido corres-  
pondiente o un derivado funcional del mismo. Como una  
alternativa, la esterificación puede ser llevada a cabo  
haciendo reaccionar el esteroide con un anhídrido de  
ácido carboxílico, tal como anhídrido de ácido acético,  
15 en presencia de 4-dimetilamino-piridina, preferiblemente  
también en presencia de una amina terciaria, tal como  
trimetilamina.

Ejemplos de ácidos carboxílicos orgánicos, de  
los que pueden proceder los grupos éster, son: ácido fór-  
20 mico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico,  
ácido valérico, ácido cáprico, ácido caprónico, ácido  
enántico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido un-  
decílico, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirís-  
tico, ácido pentadecílico, ácido oléico, ácido palmítico,  
25 ácido esteárico, ácido adamantano-carboxílico, ácido tri-

metil-acético, ácido dietil-acético, ácido ciclohexano-  
-carboxílico, ácido ciclopentil-propiónico, ácido ci-  
clohexil-butírico, ácido ciclohexil-propiónico, ácido  
undecilénico, ácido benzoico, ácido fenil-acético, áci-  
do fenil-propiónico, ácido fenil-butírico, ácido fenoxi-  
5 acético, ácido acetil-acético, ácido malónico, ácido  
succínico, ácido glutárico, ácido pimélico y ácido tar-  
tárico.

Los grupos éter, que pueden encontrarse pre-  
sentes en la posición 17 en los productos finales y, que,  
10 si están presentes, han sido introducidos de un modo ha-  
bitual para tales grupos, pueden proceder de un hidro-  
carburo alifático, aromático, aralifático o heterocíclico.  
Ejemplos de tales grupos éter son los grupos éter me-  
15 tílico, éter butílico, éter ciclopentílico, éter tetra-  
hidropiránfilico, éter ciclohexílico, y éter viniletí-  
lico.

Los compuestos obtenidos según la invención  
pueden ser administrados, después de mezclarles con sus-  
tancias auxiliares y, si se desea, con otros constitu-  
20 yentes activos, por vía parenteral o por vía oral, en  
forma de suspensiones, emulsiones o formas farmacéuticas  
sólidas tales como tabletas, píldoras y grageas.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar  
25 la práctica de la presente invención.

Ejemplo I

a) 3 g de 11-metil- $\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$ -estratetraeno-  
-3,17 $\beta$ -diol-3-éter metílico, disueltos en 360 ml de  
5 metanol, fueron reducidos mediante hidrógeno a temperatura ambiente con ayuda de 0,3 g de Pd/C (al 10%) como catalizador. Después de haber sido absorbido 1 equivalente molar de hidrógeno, se separó por filtración el catalizador y se evaporó el producto filtrado a sequedad.  
10 La cristalización en éter-hexano proporcionó el 11 $\beta$ -metil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno-3,17 $\beta$ -diol-3-éter metílico.

b) Se disolvieron en 40 ml de tetrahidrofurano 2 g de  
11 $\beta$ -metil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno-3,17 $\beta$ -diol-3-éter  
15 metílico, y esta solución se añadió a una solución que contenía 160 ml de amoníaco líquido, 100 ml de tetrahidrofurano y 14 ml de alcohol butílico terciario. Mientras se agitaba, se añadió a dicha mezcla 1 g de sodio disuelto en 40 ml de amoníaco líquido. Después de agitar durante una hora, se añadieron 20 ml de metanol y la solución se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por  
20 trituración, lavado con agua y secado. El 11 $\beta$ -metil- $\Delta^{2,5(10)}$ -estradieno-3,17 $\beta$ -diol-3-éter metílico resultante se calentó durante 40 minutos en 300 ml de metanol  
25 y 60 ml de ácido clorhídrico 4N hasta justamente por de-

bajo de la temperatura de reflujo. Después de enfriar, se neutralizó la mezcla con una solución de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con éter y el extracto se secó y se evaporó seguidamente. La purificación del  
5 residuo con éter-hexano proporcionó el 11  $\beta$ -metil-17- $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -estren-3-ona.

c) A una solución de 6,5 g de 11  $\beta$ -metil-17  $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -  
-estren-3-ona en 72 ml de metanol, se añadieron sucesi-  
10 vamente a 0°C 7 ml de etano-ditiol y 7 ml de éterato de  $\text{BF}_3$ . La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una hora, se vertió en agua y se extrajo con clo-  
ruro de metileno. Se lavó el extracto con agua hasta  
reacción neutra y se evaporó en vacío. El residuo (8,3 g  
15 de 11  $\beta$ -metil-17  $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -estren-3-ona 3-etilén-di-  
tiosetái bruto) se disolvió en 44 ml de tetrahidrofurano  
anhidro. Esta solución se añadió a una solución de 4,8 g  
de sodio en 185 ml de amoníaco líquido a -40°C en atmós-  
fera de  $\text{N}_2$ . Después de agitar durante 30 minutos a -40°C,  
20 se descompuso el exceso de sodio con 33 ml de etanol y  
el amoníaco se evaporó. El residuo se diluyó con agua.  
El precipitado resultante se filtró y se secó en vacío.  
De este modo se obtuvieron 5,9 g de 11  $\beta$ -metil- $\Delta^4$ -es-  
tren-17  $\beta$ -ol bruto.

25

d) A una solución de 5,9 g de 11 $\beta$ -metil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol bruto, se añadieron gota a gota 7,2 ml de CrO<sub>3</sub> 8N, en diez minutos, a -10°C. Después de un período de reacción de 20 minutos a -10°C, se eliminó el exceso de CrO<sub>3</sub> mediante una solución de bisulfito de sodio. Mientras se separaba la acetona por destilación en vacío, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se separó por filtración. Después de purificar con ayuda de cromatografía en columna y cristalización en acetona, se obtuvieron 4,2 g de 11 $\beta$ -metil- $\Delta^4$ -estren-17-ona.

#### Ejemplo II

De modo semejante al descrito en el Ejemplo I a)-c) se convirtieron 11-etil-, 11-propil-, 11-isopropil- y 11-butil- $\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$ -estratetraeno-3,17 $\beta$ -diol-3-éter metílico en 11 $\beta$ -etil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol, 11 $\beta$ -propil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol, 11 $\beta$ -isopropil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol y 11 $\beta$ -butil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol, a partir de los cuales, mediante oxidación con ácido crómico de un modo como el descrito en el Ejemplo I d), se obtuvieron 11 $\beta$ -etil- $\Delta^4$ -estren-17-ona, 11 $\beta$ -propil- $\Delta^4$ -estren-17-ona, 11 $\beta$ -isopropil- $\Delta^4$ -estren-17-ona y 11 $\beta$ -butil- $\Delta^4$ -estren-17-ona.

### Ejemplo III

5 a) 2,4 g de 11,11-metilén- $\Delta^5$ -estreno-3,17-diona-3,17-  
-dietilén-cetal, se hidrogenaron con hidrógeno en una  
solución de 36 ml de isopropanol, 36 ml de tetrahidro-  
furano y 1 ml de ácido acético, con ayuda de 0,2 g de  
catalizador de Adams. Después de la absorción de 1 mol  
de hidrógeno por mol de esteroide, se separó el catali-  
zador por filtración y se evaporó a sequedad el produc-  
10 to filtrado. El residuo se disolvió en 48 ml de acetona  
y se hidrolizó con 0,2 ml de ácido clorhídrico concen-  
trado durante una hora a temperatura ambiente.

Después de tratamiento y de cristalización  
en cloruro de metileno-éter, se obtuvieron 1,9 g de 11 $\beta$   
15 -metil- $\Delta^4$ -estreno-3,17-diona.

De un modo como el descrito en el Ejemplo I  
c), se convirtió el 11 $\beta$ -metil- $\Delta^4$ -estreno-3,17-diona  
pasando por el compuesto con agrupación 3-etilén-ditio-  
cetal, en 11 $\beta$ -metil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol, partiendo del  
20 cual, por oxidación con ácido crómico, se obtuvo 11 $\beta$ -  
-metil- $\Delta^4$ -estren-17-ona.

b) De un modo semejante se obtuvieron 11 $\beta$ -etil- $\Delta^4$ -es-  
tren-17 $\beta$ -ol y 11 $\beta$ -etil- $\Delta^4$ -estren-17-ona a partir de  
25 11,11-(E)-etilidén- $\Delta^5$ -estreno-3,17-diona-3,17-di-etilen-  
cetal.

Ejemplo IV

5 a) 150 mg de 3-hidroxi-11,11-metilén- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona-3-éter metílico se hidrogenaron en 10 ml de metanol, con 50 mg de Pd/C (al 10%) como catalizador. Después de filtración del catalizador, el producto filtrado se evaporó a sequedad y se cristalizó en éter. De este modo se obtuvo 3-hidroxi-11 $\beta$ -metil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona-3-éter metílico.

10

b) De un modo semejante al descrito en el Ejemplo I b) -d) se convirtió 3-hidroxi-11 $\beta$ -metil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona-3-éter metílico en 11 $\beta$ -metil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol y 11 $\beta$ -metil- $\Delta^4$ -estren-17-ona.

15

c) De modo semejante al descrito en el Ejemplo I b) se redujo 3-hidroxi-11 $\beta$ -metil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona-3-éter metílico, para formar el correspondiente compuesto  $\Delta^{2,5(10)}$  que se trató seguidamente con ácido acético. La 11 $\beta$ -metil-17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^{5(10)}$ -estren-3-ona obtenida se convirtió de un modo semejante al descrito en el Ejemplo I c) y d) en 11 $\beta$ -metil- $\Delta^{5(10)}$ -estren-17 $\beta$ -ol y en 11-metil- $\Delta^{5(10)}$ -estren-17-ona, respectivamente.

25

Ejemplo V

1,5 g de 11,11-metilén- $\Delta^5$ -estren-17-ona se hidrogenaron en una solución de 15 ml de metanol y 15 ml de tetrahidrofurano con 0,15 g de catalizador de Adams. Después de tratamiento y cristalización, se obtuvieron 1,1 g de 11 $\beta$ -metil- $\Delta^5$ -estren-17-ona.

Ejemplo VI

10

a) 2,5 g de 11,11-metilén-18-metil- $\Delta^5$ -estreno-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -diol-17-benzoato se hidrogenaron en una solución de 25 ml de metanol y 25 ml de tetrahidrofurano, con 0,25 g de catalizador de Adams. Después de tratamiento y cristalización se obtuvieron 1,9 g de 11 $\beta$ ,18-dimetil- $\Delta^5$ -estreno-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol-17-benzoato.

15

b) 1,9 g de este compuesto 11 $\beta$ , 18-dimetílico fueron disueltos en 5 ml de cloruro de metileno, a continuación de lo cual se añadieron gota a gota 2 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó con una solución de bicarbonato de sodio y seguidamente se cromatógrafió sobre gel de sílice, obteniéndose 3 $\beta$ -cloro-11 $\beta$ ,

20

25

18-dimetil- $\Delta^5$ -estren-17 $\beta$ -ol-17-benzoato.

5 c) Se añadió una solución de 1,8 g de 3 $\beta$ -cloro-11 $\beta$ ,  
18-dimetil- $\Delta^5$ -estren-17 $\beta$ -ol-17-benzoato, en 36 ml de  
éter absoluto, a una solución de 1,8 g de litio en 51  
ml de amoníaco líquido. La mezcla se agitó durante 2  
horas, después de lo cual se añadieron 6 ml de etanol  
al 96%. Se evaporó el amoníaco, y el residuo se diluyó  
10 con agua. La mezcla acuosa se extrajo con éter y el ex-  
tracto se lavó con agua, se secó y se evaporó a seque-  
dad en vacío. La cromatografía del residuo seco sobre  
gel de sílice proporcionó 11 $\beta$ ,18-dimetil- $\Delta^5$ -estren-17  
 $\beta$ -ol.

15

#### Ejemplo VII

20 a) Se añadió una solución de 2,9 g de 11 $\beta$ -metil- $\Delta^4$ -  
-estren-17-ona en 12 ml de tetrahidrofurano anhidro a  
una solución de acetiluro de potasio en tetrahidrofurano,  
obtenida haciendo pasar acetileno a través de una suspen-  
sión agitada de 12 g de t-butilato de potasio en 100 ml  
de tetrahidrofurano anhidro. Después de agitar durante  
2 horas a una temperatura comprendida entre 0°C y 5°C,  
la mezcla de reacción se acidificó con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N, se ver-  
25 tió en agua y se extrajo con cloroformo. El extracto se

lavó con agua y se evaporó a sequedad. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice y la cristalización en pentano proporcionó 2,4 g de  $11\beta$ -metil- $17\alpha$ -etnil- $\Delta^4$ -estren- $17\beta$ -ol.

5

b) Reemplazando la solución de acetiluro de potasio en el Ejemplo VII a) por una solución de vinilacetiluro de sodio obtenida por reacción de vinil-acetileno con amida de sodio en amoniaco líquido, la  $11\beta$ -metil- $\Delta^4$ -estren- $17$ -ona proporcionó de modo semejante  $11\beta$ -metil- $17\alpha$ -butin- $1,3$ -enil- $\Delta^4$ -estren- $17\beta$ -ol.

10

c) De un modo semejante al descrito en el Ejemplo VII a) se convirtieron  $11\beta$ -etil- $\Delta^4$ -estren- $17$ -ona,  $11\beta$ -propil- $\Delta^4$ -estren- $17$ -ona,  $11\beta$ -isopropil- $\Delta^4$ -estren- $17$ -ona,  $11\beta$ -butil- $\Delta^4$ -estren- $17$ -ona y  $11\beta$ -metil- $\Delta^{5(10)}$ -estren- $17$ -ona, en  $11\beta$ -etil- $17\alpha$ -etnil- $\Delta^4$ -estren- $17\beta$ -ol,  $11\beta$ -propil- $17\alpha$ -etnil- $\Delta^4$ -estren- $17\beta$ -ol,  $11\beta$ -isopropil- $17\alpha$ -etnil- $\Delta^4$ -estren- $17\beta$ -ol,  $11\beta$ -butil- $17\alpha$ -etnil- $\Delta^4$ -estren- $17\beta$ -ol y  $11\beta$ -metil- $17\alpha$ -etnil- $\Delta^5$ -estren- $17\beta$ -ol, respectivamente.

15

20

d) Por reducción con ayuda de Pd previamente hidrogenado, sobre sulfato de bario (5% Pd) los compuestos  $17\alpha$ -etinflicos obtenidos en el Ejemplo VII a) y c) fueron

25

hidrogenados selectivamente para formar los correspondientes compuestos  $17\alpha$ -vinílicos y después de una reducción adicional, para formar los correspondientes compuestos  $17\alpha$ -etilílicos.

5

#### Ejemplo VIII

10 a) Se añadió una solución de 0,94 g de  $11\beta$ -etil- $17\alpha$ -  
-etinil- $\Delta^4$ -estren- $17\beta$ -ol en 10 ml de piridina anhidra,  
a 5 ml de anhídrido acético. Después de agitar durante  
3 horas a temperatura de reflujo, se vertió la mezcla de  
reacción en agua helada y se extrajo con éter dietílico.  
El extracto se lavó con agua y se evaporó a sequedad.  
15 Por cromatografía del residuo sobre gel de sílice se ob-  
tuvieron 0,6 g de  $11\beta$ -etil- $17\alpha$ -etinil- $\Delta^4$ -estren- $17\beta$ -  
-ol- $17\beta$ -acetato.

20 b) De un modo semejante los compuestos  $17\beta$ -hidroxí-  
licos obtenidos en el Ejemplo VII fueron convertidos en  
los  $17\beta$ -ésteres, derivados de ácido acético, ácido va-  
lérico, ácido enántico, ácido láurico, ácido fenilpro-  
piónico y ácido succínico, en donde con la excepción del  
ácido acético, se empleó el cloruro de ácido en lugar  
del anhídrido de ácido.

25

### Ejemplo IX

Se añadió una solución de 0,9 g de 11 $\beta$ -  
-metil- $\Delta^4$ -estren-17-ona en 12 ml de tetrahidrofurano,  
5 a una solución de bromuro de alil-magnesio en éter.  
Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente,  
la mezcla de reacción se vertió en agua helada más ácido  
sulfúrico. Por tratamiento, después de extracción y  
cromatografía sobre gel de sílice, se obtuvieron 0,7 g  
10 de 11 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -alil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol.

De modo semejante se convirtió 11 $\beta$ -metil-  
 $\Delta^5$ -estren-17-ona en 11 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -alil- $\Delta^5$ -estren-  
-17 $\beta$ -ol.

Reemplazando la solución de bromuro de alil-  
15 -magnesio en el procedimiento antes descrito, por una  
solución de etil-litio, se obtuvieron los compuestos  
siguientes:

11 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -etil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol, y  
11 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -etil- $\Delta^5$ -estren-17 $\beta$ -ol.

20 De un modo semejante se obtuvieron 0,5 g de  
11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dibutil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol en forma de un acei-  
te, a partir de 1,2 g de 11 $\beta$ -butil- $\Delta^4$ -estren-17-ona  
con ayuda de butil-litio en éter dietílico, y 0,4 g de  
11 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -isopropil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol a partir de  
25 1,1 g de 11 $\beta$ -metil- $\Delta^4$ -estren-17-ona, con ayuda de iso-

propil-lítio en éter dietílico.

Mediante esterificación, los compuestos 17 $\beta$ -hidroxílicos mencionados en este Ejemplo fueron convertidos en los 17 $\beta$ -ésteres derivados de ácido acético, ácido propiónico, ácido fenil-propiónico, ácido cáprico y ácido undecilénico, respectivamente.

Mediante eterificación de los compuestos 17 $\beta$ -hidroxílicos, se obtuvieron los 17-metil-, 17-butil-, 17-vinil-etil- y 17-tetrahydro-piranyl-éteres.

10

#### Ejemplo X

Se añadió una solución de 3,2 g de 3-(1'-etoxi-etoxi)-prop-1-ino en 30 ml de tetrahydrofurano, a una solución de bromuro de etil-magnesio preparada a partir de 2,65 g de bromuro de etilo y 0,54 g de magnesio en 40 ml de tetrahydrofurano. La mezcla se hirvió durante 5 minutos en un refrigerante a reflujo, y seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución resultante de bromuro de 3-(1'-etoxi-etoxi)-prop-1-inil-magnesio se añadió una solución de 2,85 g de 11 $\beta$ ,18-dimetil- $\Delta^4$ -estren-17-ona en 30 ml de tetrahydrofurano. Después de calentar a reflujo durante 7,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada. La mezcla acuosa se

25

neutralizó con ácido acético y seguidamente se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó, secó y evaporó a sequedad. Mediante cromatografía del residuo sobre gel de sílice se obtuvieron 1,4 g de 11 $\beta$ ,18-dimetil-17 $\alpha$ -3'-(1''-etoxi-etoxi)-prop-1'-inil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol, que se disolvieron en 35 ml de éter. A temperatura ambiente, esta solución se añadió a una suspensión de 1,4 g de LiAlH<sub>4</sub> en 35 ml de éter. La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Después de acidificar con ácido clorhídrico al 10%, se aisló el producto mediante extracción con cloruro de metileno. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 0,7 g de 11 $\beta$ ,18-dimetil-17 $\alpha$ -propadienil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol.

Por esterificación se obtuvieron los 17 $\beta$ -acilatos, procedentes de ácido fórmico, ácido butírico, ácido fenil-acético y ácido malónico.

#### Ejemplo XI

Del modo descrito en el Ejemplo III, se convirtió 11,11-metilén-18-metil- $\Delta^5$ -estreno-3,17-diona-3,17-dietylén-cetal en 11 $\beta$ ,18-dimetil- $\Delta^4$ -estren-17-ona. Del modo descrito en el Ejemplo VII el último compuesto se convirtió en 11 $\beta$ ,18-dimetil-17 $\alpha$ -etinil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol.

Ejemplo XII

5 Se añadió una solución de 0,24 g de  $11\beta$ -  
-butil- $\Delta^4$ -estren- $17\beta$ -ol en 2 ml de piridina anhidra,  
a 0,5 ml de anhídrido acético. Después de dejar reposar  
durante 15 horas a temperatura ambiente, la mezcla se  
vertió en agua helada y se extrajo con cloruro de meti-  
leno. El extracto se evaporó. Se obtuvieron 0,27 g de  
10  $11\beta$ -butil- $\Delta^4$ -estren- $17\beta$ -ol- $17\beta$ -acetato. Usando clo-  
ruro de ácido fenilpropiónico en lugar de anhídrido acé-  
tico, se obtuvo  $11\beta$ -butil- $\Delta^4$ -estren- $17\beta$ -ol- $17\beta$ -fe-  
nilpropionato.

Ejemplo XIII

15  
16 g de  $11\beta$ -metil- $17\alpha$ -etnil- $\Delta^4$ -estren-  
- $17\beta$ -ol fueron hechos reaccionar para formar el corres-  
pondiente compuesto  $17\alpha$ -acetílico en una mezcla de 500  
ml de tolueno y 250 ml de etanol, con una mezcla de 10  
20 g de HgO y 17,5 ml de ácido sulfúrico concentrado en  
250 ml de etanol y 175 ml de agua, durante 30 minutos a  
60°C. El tratamiento por extracción, seguido de cromato-  
grafía sobre gel de sílice, produjeron 4,4 g de  $11\beta$ -  
-metil- $17\alpha$ -acetil- $\Delta^4$ -estren- $17\beta$ -ol.

25 El tratamiento de este compuesto  $17\alpha$ -aceti-

lico con 6 ml de cloruro de trimetilsililo en una mezcla de 50 ml de dimetilacetamida y 6 ml de piridina durante 3 horas a 20°C, seguido de extracción, proporcionaron el 17 $\beta$ -trimetilsilil-éter correspondiente.

5 Este silil-éter en 150 ml de piridina y 30 ml de tolueno se hizo reaccionar con reactivo de Wittig (36 g de trifenilmetilén-fosforano y 32,4 ml de butil-litio (al 20%) en hexano) a 80°C durante 4,5 horas.

10 El tratamiento por extracción y la purificación cromatográfica produjeron 11 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -isopropenil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol 17 $\beta$ -éter trimetil-silílico. El grupo éter se hidrolizó tratando el producto en acetona (100 ml) con ácido clorhídrico (0,3 ml, al 38%) a 20°C durante 1 1/4 horas.

15 La extracción y cristalización en éter-metanol produjeron 1,2 g de 11 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -isopropenil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol.

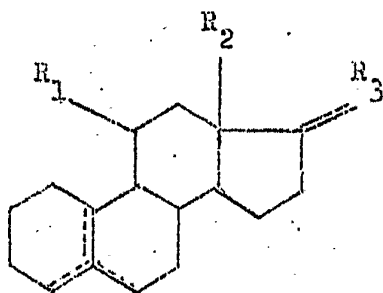
20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, el 19 de Diciembre de 1973, bajo el N° 73.17358, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

## REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

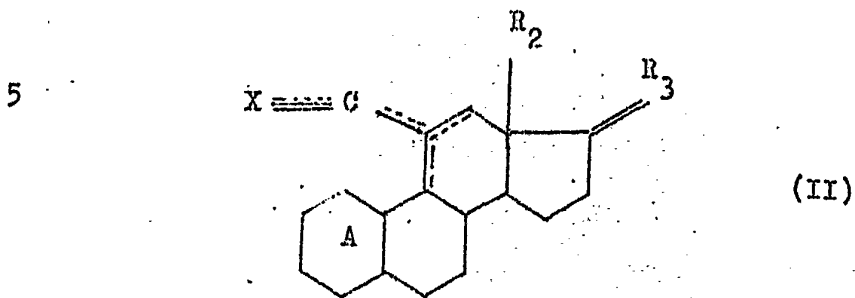
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos esteroides de la serie del estrano que tienen la fórmula general I,



(I)

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> = un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R<sub>3</sub> = O o (α P)(β Q), en donde P = H o un grupo alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y Q = un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado, y se encuentra presente un doble enlace que parte del átomo de carbono 5, caracte-

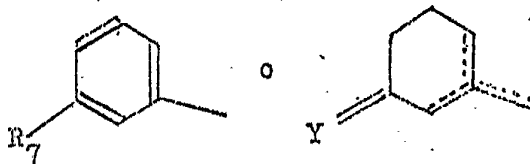
rizado porque en un compuesto de partida que tiene la fórmula general II:



10 en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados anteriormente indicados; se encuentra presente un doble enlace que parte del átomo de carbono 11;  $X = (R_5)(R_6)$  cuando el doble enlace que parte del átomo de carbono 11 es exocíclico, o  $(H)(R_5)(R_6)$  cuando el doble enlace que parte del átomo de carbono 11 es endocíclico, y en donde  $R_5$  y  $R_6$  son, cada uno, hidrógeno o un grupo alcohol que

15 tiene de 1 a 3 átomos de carbono, con la condición de que el número total de átomos de carbono en  $R_5$  y  $R_6$  conjuntamente no es mayor de 3 y la fórmula parcial que

20 comprende el anillo A y el átomo de carbono 6 es



25

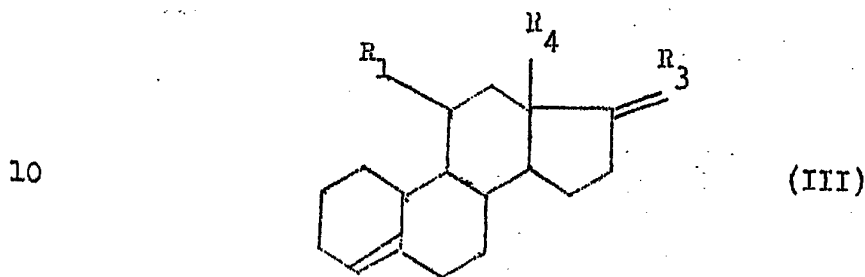
27-8-76

en donde  $R_7$  = un grupo hidroxilo libre, esterificado o esterificado,  $Y = H_2$ , un grupo oxo provisionalmente protegido o sin proteger o (H) (Z), en donde Z = un grupo hidroxilo libre, esterificado o esterificado, un átomo de halógeno o un grupo sulfonyloxi, y la fórmula parcial que tiene el sustituyente Y posee un doble enlace que parte del átomo de carbono 5; el doble enlace que parte del átomo de carbono 11 en dicho compuesto de partida se reduce con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, después de lo cual el anillo aromático A, si se encuentra presente, se convierte por reducción en un grupo 3-oxo- $\Delta^4$  o un grupo 3-oxo- $\Delta^{5(10)}$ , usando el método de Birch, seguido por hidrólisis ácida del  $\Delta^{2,5(10)}$ -3-enolato; se convierte, si se desea, el grupo 3-oxo- $\Delta^4$ , pasando por el 3-enol-acilato, y por una reducción del doble enlace entre los átomos de carbono 3 y 4, en un grupo 3-hidroxi- $\Delta^5$ ; cualquier sustituyente presente o todavía presente en posición 3 se separa por tiocetización, sulfonylación o halogenación y/o reducción; y finalmente los sustituyente requeridos en posición 17 y no presentes todavía se introducen por oxidación, alcoholación, reducción, acilación y/o esterificación.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de partida tiene un doble enlace exocíclico en posición 11 y dicho doble

enlace exocíclico se reduce en solución alcohólica con ayuda de catalizador de Adams (Pt) y en presencia de una pequeña cantidad de ácido acético.

5 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª-2ª, caracterizado porque se preparan compuestos que poseen la fórmula general III



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, y R<sub>4</sub> = metilo o etilo.

15 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª-3ª, caracterizado porque se preparan compuestos que tienen la fórmula general III de la reivindicación 3ª, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los significados indicados en la reivindicación 3ª, y R<sub>1</sub> es un grupo alcohilo que tie  
20 ne 2 ó 3 átomos de carbono y es, preferiblemente, etilo.

5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos esteroides de la serie del estrano.

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

Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas  
escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid,

01. SET. 1976

P.A.

Alberto de Eizabert  
Por Poder.



27-8-76  
IFT/JAR.