

436846

27 MAYO 1972

P.- 60.224

3.01.2 OA/
6800-905

MEMORIA DESCRIPTIVA

Clase Int. C07J 1/10 // A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de AKZO N.V.

entidad holandesa

establecida en IJssellaan 82, Arnhem, Holanda

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS ESTEROIDES DE LA
SERIE DEL ESTRANO SUSTITUIDOS EN LA POSICION 11".

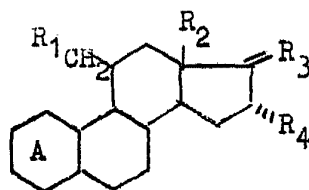
(Clase Internacional C07J)

La presente invención se refiere a nuevos esteroides de la serie del estrano sustituidos en 11, y a procedimientos para preparar esos compuestos.

5 Ya se conocen varios esteroides de la serie del estrano sustituidos en la posición 11, por ejemplo los esteroides de la serie del estrano que están sustituidos en la posición 11 con un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo metilo o un grupo hidroxilo. Estos compuestos conocidos poseen diversas propiedades hormonomiméticas, u otras
10 propiedades biológicas. Se ha preparado ahora un grupo nuevo de esteroides de la serie del estrano sustituidos en 11, con propiedades sorprendentemente fuertes y valiosas, concretamente esteroides de la serie del estrano que están sustituidos en la posición 11 con un grupo metilo sustituido.
15

Por tanto, la invención se refiere a nuevos esteroides de la serie del estrano sustituidos en 11, de fórmula general:

20



25

donde

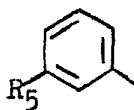
R_1 = un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado,
o halógeno;

R_2 = un grupo alcoholo con 1-4 átomos de C;

5 R_3 = O ó (α Y) (β Z), donde Y = H o un grupo alcoholo
saturado o insaturado con 1-4 átomos de C, y Z = un
grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado;

R_4 = H o un grupo hidroxilo libre o esterificado; y
el anillo A, incluyendo el átomo de carbono 6, es

10

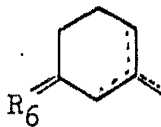


15

donde

R_5 = H o un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterifi-
cado, o

20



25

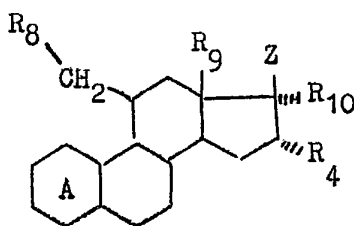
donde

$R_6 = H_2, O \text{ ó } H(R_7),$

$R_7 =$ un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado,
y hay un doble enlace presente partiendo del átomo
de carbono 5.

5 La invención se refiere particularmente al grupo
de esteroides de la serie del estrano de fórmula general:

10



donde

15

$R_4 =$ hidrógeno, hidroxilo o aciloxi;

$R_8 =$ hidroxilo, alcoxi inferior, aciloxi inferior, cloro
o flúor;

$R_9 =$ metilo o etilo;

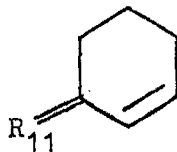
20

$R_{10} = H$ o un grupo alcoholo saturado o insaturado con 1-2
átomos de C, preferiblemente etinilo;

$Z =$ un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado;

y el anillo A es aromático, con un grupo hidroxilo,
alcoxi inferior o aciloxi inferior en la posición 3,
o tiene la estructura

25



5 R₁₁ = O ó H₂.

Por grupo alcoxi o aciloxi inferior se quiere decir un grupo alcoxi o aciloxi con 1-8 átomos de C, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, ciclopentiloxi, ciclohexeniloxi, acetoxi, pivaliloxi, butiriloxi, oenantiloxi o hemisucciniloxi.

Los compuestos según la presente invención poseen propiedades anticonceptivas, estrógenas, progestínica, inhibidoras de la ovulación, inhibidoras de las gónadas y anabólicas muy valiosas. En particular, las propiedades estrógenas de los compuestos son importantes, especialmente los compuestos de 11 β-alcoximetilo y 11 β-halometilo, tales como, por ejemplo, 11 β-metoximetil-mestranol, 11 β-metoximetil-etinilestradiol, 11 β-metoximetil-oestriol, 11 β-clorometil-etinilestradiol, 11 β-clorometil-linestrenol, 11 β-clorometil-noretisterona. Los compuestos Δ⁴ de 11 β-alcoximetilo, tal como, por ejemplo, el 11 β-metoximetil-linestrenol, muestran además una notable disociación de las actividades inhibidora de la ovulación y progestínica. Los derivados de 11 β-metilo sustituido nortestosterona poseen en particular actividad

andrógena y anabólica. Además, los compuestos 17-oxo según la invención son importantes compuestos intermedios en la síntesis de esteroides terapéuticamente valiosos, tales como, por ejemplo, los compuestos de 17 α -etinilo antes mencionados.

Los compuestos según la invención tienen valor para uso como componente estrógeno en anticonceptivos del tipo de combinación, y para uso como medicamentos en el tratamiento de síndromes de defecto de estrógeno.

Los nuevos compuestos se pueden preparar por un método conocido por sí mismo, partiendo de un 11,11-metileno-esteroide de la serie del estrano, y haciendo reaccionar este esteroide con diborano, tras lo cual el complejo de boro, así formado por adición al doble enlace exocíclico, se oxida, por ejemplo con peróxido de hidrógeno. De esta manera se obtiene un compuesto de 11 β -hidroximetilo. Los restantes compuestos de 11 β -metilo sustituido según la invención se pueden obtener por esterificación, eterificación o halogenación del grupo hidroxilo del sustituyente en 11. Antes o después de esta esterificación, eterificación o halogenación, los sustituyentes de otros lugares de la molécula, particularmente en la posición 17 y en el anillo A, en la medida en que no estén aún presentes, se pueden introducir por métodos conocidos por sí mismos.

En los procedimientos para preparar compuestos

de 11 β -metilo sustituido partiendo de compuestos de 11,11-metileno, se prefiere partir de un 11,11-metilen-esteroide de la serie del estrano que tenga un anillo A aromático.

5 Los 11,11-metilen-esteroides a emplear como sustancias de partida se pueden preparar a partir de los correspondientes 11-oxo-esteroides, de manera tal como se describe en la solicitud de patente holandesa n° 7216767, no previamente publicada.

10 Los nuevos compuestos se pueden preparar también partiendo de un 11-oxo-esteroide de la serie del estrano, haciendo reaccionar este esteroide con un compuesto organometálico de fórmula QCH_2M , donde Q es un grupo alcoxi, por ejemplo metoxi, y M es litio o un radical haluro de
15 magnesio.

En este caso se prefiere partir de un 11-oxo-esteroide con un anillo A aromático. La reacción se efectúa en un disolvente indiferente, por ejemplo tetrahidrofurano, y preferiblemente a una temperatura por debajo de $-10^{\circ}C$,
20 por ejemplo $-20^{\circ}C$.

De esta manera se introduce un grupo alcoxi-metilo en la posición 11, junto con un grupo hidroxilo. Por deshidratación, por ejemplo con cloruro de tionilo/piridina, se elimina el grupo 11-hidroxilo, lo que da como resultado un compuesto de $\Delta^{9(11)}$ -11-alcoximetilo, a partir del
25 cual, por reducción del doble enlace entre los átomos de

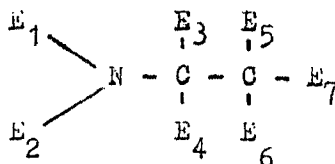
carbono 9 y 11, por ejemplo con ayuda de Pd/C ó Pt/C en metanol, se obtiene un 11 β -alcoximetil-esteroide. Por hidrólisis del grupo alcoxi se puede preparar a partir de él el correspondiente compuesto de 11 β -hidroximetilo, tras lo cual, si se desea, el grupo hidroxilo del sustituyente en 11 se esterifica, eterifica de nuevo o halogena.

Antes o después de esta esterificación, eterificación o halogenación, se pueden introducir los sustituyentes deseados en la posición 17 y en el anillo A, en el caso en que no estén aún presentes.

Los grupos oxilo vulnerables posiblemente presentes en las sustancias de partida, por ejemplo un grupo hidroxilo en la posición 3, se protegen temporalmente de la manera usual.

Quando se hace reaccionar el 11,11-alcoholideno-esteroide con diborano, el diborano se puede formar in situ, si se desea, por ejemplo a partir de trifluoruro de boro y un agente de reducción tal como NaBH₄ o NaAlH₄.

La conversión del grupo hidroxilo del sustituyente en 11 en un grupo halógeno se puede efectuar de manera usual para los grupos hidroxilo primario, con ayuda de un agente de halogenación, por ejemplo con un agente de halogenación de fórmula general:



donde E₁ y E₂ son grupos alcohol, arilo o aralcoholo iguales o diferentes, o forman junto con el átomo de nitrógeno un grupo heterocíclico, E₃ y E₆ son átomos de halógeno iguales o diferentes, E₄ es flúor, cloro o bromo, y E₅ es hidrógeno, ó E₄ y E₅ forman juntos un enlace carbono-carbono, y E₇ es flúor, cloro o trifluorometilo, ya sea o no en presencia de una fuente de iones halógeno negativos, tales como fluoruro de litio (fluoración), cloruro de litio (cloración) o bromuro de litio (bromación), en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, y usualmente a temperaturas normales.

Son ejemplos específicos del agente de halogenación antes descrito:

para fluoración: N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)diethylamina;

para cloración: N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)diethylamina + LiCl o N-(triclorovinil)diethylamina;

para bromación: N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)diethylamina + LiBr.

Otros agentes de halogenación son las N-cloro(bromo)-imidazidas o -amidazidas, tales como N-cloro(bromo)-succinimida, -ftalimida o -acetamida, en presencia de SO₂ anhidro o de trifenilfosfina; pentahaluros de fósforo, por ejemplo PCl₅; cloro o bromo en presencia de trifenilfosfina o fosfito de trifenilo; tetracloruro de carbono o tetrabromuro

de carbono en presencia de trifenilfosfina o fosfito de trifenilo.

5 Como alternativa, el grupo hidroxilo del sustituyente en 11, tras conversión en el mesilato o tosilato, se puede convertir también en un grupo halógeno, con ayuda de un haluro, por ejemplo fluoruro o cloruro de litio, en un disolvente aprótico, por ejemplo sulfóxido de dimetilo.

10 Los grupos hidroxilo posiblemente presentes en la molécula de esteroide en otros lugares se protegen temporalmente frente a la reacción del agente de halogenación, de manera usual para tales grupos, por ejemplo por esterificación.

15 Tras la introducción de un sustituyente en 11 según la invención, los sustituyentes requeridos en el esteroide en otros lugares, y en el caso en que no estén aún presentes, se introducen por métodos conocidos por sí mismos.

20 El sustituyente requerido en la posición 13 ya está preferiblemente presente en la sustancia de partida. El grupo 13 β -alcoñilo puede ser un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, y preferiblemente es metilo o etilo.

25 Un anillo A aromático con un grupo 3-éter metílico, si está presente, se puede convertir, si se desea,

en un grupo 3-oxo- Δ^4 , a través del método de reducción de Birch (reducción con un metal alcalino en NH_3 líquido) y conversión del éter $\Delta^{2,5(10)}$ -3-enólico, por calentamiento con un ácido fuerte diluido. La hidrólisis del éter $\Delta^{2,5(10)}$ -3-enólico a temperatura ambiente con un ácido débil, por ejemplo ácido acético, produce el compuesto 3-oxo- $\Delta^5(10)$.

Si hay un grupo 3-oxo- Δ^4 presente, se puede convertir, si se desea, en un grupo 3 β -hidroxi- Δ^5 , por un método conocido por sí mismo, es decir, a través de conversión en el acilato de $\Delta^{3,5}$ -3-enol, reducción del doble enlace entre los átomos de carbono 3 y 4, e hidrólisis del Δ^5 -3-acilato, tras lo cual, si se desea, el grupo 3 β -hidroxilo se esterifica o esterifica, o se escinde.

Si hay un grupo 3-oxo- Δ^4 presente, también se puede convertir, si se desea, en un grupo 3-hidroxi-A-aromático, por ejemplo microbiológicamente, con ayuda de Arthrobacter simplex, o químicamente, por ejemplo convirtiendo primero el grupo 3-oxo- Δ^4 en el acetato de enol, bromando el acetato de enol en la posición 6, por ejemplo con N-bromoacetamida, y tratando el derivado bromado con un ácido, dando un anillo A aromático con eliminación de HBr.

Si hay un grupo 3-oxo ó 3-hidroxilo presente, se

puede escindir, si se desea, para la preparación de compuestos 3-desoxo.

Para tal fin, el grupo 3-oxo se convierte en el grupo tiocetal por reacción con un mercaptano o ditiol, en presencia de BF_3 , ZnCl_2 o eterato de BF_3 , tras lo cual el grupo tiocetal se escinde con reducción, por ejemplo por tratamiento con un metal alcalino, preferiblemente litio, en presencia de amoniaco líquido o una amina primaria alifática inferior, tal como metilamina o etilamina.

Se puede eliminar un grupo 3-hidroxilo convirtiéndole primero en un grupo 3-halo ó 3-sulfoniloxi, por halogenación con, por ejemplo, tricloruro de fósforo o cloruro de tionilo, o sulfonilación con, por ejemplo, ácido metanosulfónico o ácido toluensulfónico, o sus cloruros de ácido, tras lo cual el grupo 3-halo ó 3-sulfoniloxi se escinde con reducción por tratamiento con un metal alcalino en amoniaco líquido, una amina alifática inferior, tal como metilamina, o un alcohol tal como etanol, o por tratamiento con hidruro de metal alcalino aluminio, por ejemplo LiAlH_4 .

Para la preparación de compuestos 3-desoxo según la invención se puede partir también de un 3-desoxo-11,11-metilen (u 11-oxo)-esteroide de la serie del estrano.

El grupo α -hidroxilo, posiblemente presente en la posición 16, puede estar ya presente en el esteroide de partida o se puede introducir en un compuesto que ya tenga

un sustituyente 11 β -metilo sustituido, tal como, por ejemplo, 11 β -metoximetil-estrona. En este último caso, el grupo 16 α -hidroxilo se puede introducir convirtiendo una 17-cetona en el acilato de Δ^{16} -17-enol, haciendo reaccionar el acilato de enol con un perácido para obtener el correspondiente 17-acilato 16 α , 17 α -epoxídico, tras lo cual el epóxido se abre en medio alcalino para dar la 16 α -hidroxil-17-cetona.

Los sustituyentes deseados en la posición 17 pueden estar ya presentes en las sustancias de partida. En el caso en que aún no estén presentes, se pueden introducir, si se desea, de nuevo por un método conocido por sí mismo.

Si hay un grupo 17-hidroxilo presente, se puede oxidar a un grupo 17-oxo, por ejemplo mediante el método de Oppenauer, o con trióxido de cromo. Si hay un grupo 17-oxo presente, se puede reducir, si se desea, a un grupo 17-hidroxilo, por ejemplo por reducción con NaBH_4 en metanol alcalino.

La introducción de un grupo alcohol saturado o insaturado en la posición 17 se efectúa haciendo reaccionar el 17-oxo-esteroide con un derivado metálico de un hidrocarburo alifático saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, posiblemente seguida por reducción de la cadena secundaria así introducida. El derivado metálico puede ser un compuesto de Grignard, por ejemplo el bromuro de magnesio

del hidrocarburo en cuestión, o un compuesto de alcohol-
-litio.

Una forma especial de efectuar la reacción de
condensación para la preparación de los compuestos de
5 17β -hidroxi- 17α -alquinilo consiste en que se hace
reaccionar en ella el 17-oxo-esteroide con un hidrocarburo
de insaturación triple, por ejemplo acetileno, en pre-
sencia de un metal alcalino o de un compuesto de metal
alcalino, tal como una amida o un alcoholato de metal al-
10 calino, o con un compuesto metálico de un hidrocarburo
con insaturación triple, tal como un compuesto de metal
alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo acetiluro
potásico.

También se puede efectuar la 17-alcoholación en
15 dos fases, preparando en la fase primera un compuesto de
 17β -hidroxi- 17α -alquinilo a través de una reacción de
condensación, y convirtiendo este último por reducción,
por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador,
tal como níquel o Pd/BaSO₄, en el correspondiente compues-
20 to de 17α -alqueno ó 17α -alcoholo.

El radical hidrocarburo posiblemente presente
en la posición 17 de los productos finales puede ser, por
ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, butilo, iso-
propilo, vinilo, propenilo, isopropenilo, alilo, metalilo,
25 etinilo, cloro-etinilo, propinilo, propargilo, butinilo,

butadienilo, butadiinilo, propadienilo o butenilo.

El grupo éster posiblemente presente en la posición 3, 16 y/o 17, y/o en el sustituyente en 11, de los productos finales, se puede derivar de un ácido carboxílico orgánico saturado o insaturado con 1-18 átomos de carbono. La conversión de un grupo hidroxilo en un grupo éster se puede efectuar por un método conocido por sí mismo, por ejemplo haciendo reaccionar el hidroxilo esteroide con el ácido de que se trate, o un derivado funcional del mismo, tal como el anhídrido o el haluro. La esterificación del grupo 17 β -hidroxilo formado por la alcoholación en 17 se puede efectuar también haciendo reaccionar con el ácido en cuestión, o un derivado funcional del mismo, el producto de reacción de condensación del 17-oxo-esteroide con un derivado metálico de un radical hidrocarburo insaturado, sin hidrólisis preliminar. La esterificación se puede efectuar también, por ejemplo, haciendo reaccionar el esteroide con un anhídrido de ácido carboxílico, tal como anhídrido acético, en presencia de 4-dimetilaminopiridina, preferiblemente en presencia al mismo tiempo de una amina terciaria, tal como trimetilamina.

Como ejemplos de ácidos carboxílicos orgánicos a usar en la esterificación se mencionan: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido capríco, ácido undecílico, ácido láurico,

ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido adamantanocarboxílico, ácido trimetilacético, ácido dietilacético, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido ciclopentilpropiónico, ácido ciclhexilbutírico, ácido ciclhexilpropiónico, ácido undecilénico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido fenilpropiónico, ácido fenilbutírico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido pimélico y ácido tartárico. Como se ha dicho, también se pueden emplear derivados funcionales de los mismos, tales como los anhídridos o cloruros de ácido.

Los grupos éter presentes en los productos finales en las posiciones 3 y/o 17, y/o en el sustituyente en 11, se pueden derivar de un hidrocarburo alifático, aromático, aralifático o heterocíclico. Son ejemplos de tales grupos éter el grupo éter metílico, éter etílico, éter butílico, éter cilopentílico, éter tetrahidropiranílico, éter ciclohexílico y éter viniletílico.

La eterificación de un grupo hidroxilo se puede efectuar según métodos normalizados. El grupo hidroxilo presente, si lo hay, en el sustituyente en 11, se puede convertir, por ejemplo, en el grupo metoxi con diazometano en éter o metanol, en presencia de ácido fluorobórico o eterato de BF_3 . También se puede formar un grupo alcoxi haciendo reaccionar el grupo hidroxilo con un yoduro de

alcoholo, por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de etilo, en presencia de óxido de plata o carbonato de plata, o en presencia de hidruro sódico en sulfóxido de dimetilo o tetrahidrofurano. Por ejemplo, un grupo 17 β -hidroxilo se puede convertir en un grupo 17 β -tetrahidropiraniiloxi haciendo reaccionar un compuesto de 17 β -hidroxilo con dihidropirano, en presencia de ácido p-toluensulfónico en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano.

La eterificación parcial, es decir, eterificación de, por ejemplo, el grupo 17 β -hidroxilo, sin deseo de eterificar el grupo 3-hidroxilo, se puede efectuar protegiendo temporalmente, de manera adecuada, el grupo hidroxilo que no se desea eterificar. Así, el grupo 17 β -hidroxilo, en presencia de un grupo 3-hidroxilo-A-aromático, se puede convertir en el grupo tetrahidropiraniiloxi protegiendo el grupo 3-hidroxilo en forma de su benzoato, y eliminando el grupo benzoato de la posición 3 tras la introducción del grupo éter en la posición 17.

Los compuestos obtenidos según el procedimiento de la invención se pueden administrar, por lo general después de mezclar con productos auxiliares y, si se desea, con otros sustituyentes activos, en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones o formas farmacéuticas sólidas tales como tabletas, píldoras y tabletas revestidas, parenteral o enteralmente.

El procedimiento según la invención comprende también la manufactura de preparaciones con actividad biológica, incorporando uno o más compuestos según la invención en una forma de dosificación adecuada. Además, 5 la invención en cuestión comprende formas farmacéuticas que contienen uno o más compuestos según la invención, y medicamentos y anticonceptivos en base a uno o más compuestos según la invención.

La invención se ilustra mediante los siguientes 10 ejemplos:

EJEMPLO I

- a. Se trató a reflujo durante 4 horas una mezcla de 10 g de éter 3-metílico de 3-hidroxi-11,11-metilen- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona, 100 ml de cloruro de metileno, 200 15 ml de etilenglicol, 30 ml de ortoformiato de trietilo y 0,3 g de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se trató por extracción, obteniéndose un residuo de 12,3 g de 17-etilencetal de éter 3-metílico de 3-hidroxi-11,11-metilen- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona. 20
- b. A una solución de 12,3 g de 17-etilencetal de éter 3-metílico de 3-hidroxi-11,11-metilen- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona en 390 ml de tetrahidrofurano seco se añadieron, en atmósfera de nitrógeno, 10 ml de una solución 25 0,9 molar de diborano en tetrahidrofurano, tras lo

- cual se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego se añadieron 260 ml de NaOH al 10% a la mezcla de reacción, gota a gota, a 0°C, en aproximadamente 45 minutos, y tras ello 63 ml de H₂O₂ al 30%.
- 5 La mezcla de reacción se agitó durante otras 1,5 horas a 0°C, y luego durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua de hielo, y se trató por extracción y cristalización con éter dietílico. De esta manera se aislaron 9,1 g de 17-etilencetal
- 10 de éter 3-metílico de 3-hidroxi-11 β -hidroximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona. Punto de fusión: 153-154°C, y $[\alpha]_D^{25} +123$ (cloroformo).
- c. Una solución de 1,7 g de 17-etilencetal de éter 3-metílico de 3-hidroxi-11 β -hidroximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona en 34 ml de acetona se agitó durante 2
- 15 horas a temperatura ambiente con 0,2 ml de HCl concentrado. Tras verter en agua, separar por filtración los cristales y recristalizar en cloruro de metileno-éter dietílico, se obtuvieron 1,3 g de éter 3-metílico de
- 20 3-hidroxi-11 β -hidroximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona, con un punto de fusión de 190-192°C.
- d. De la misma manera que se ha descrito en el ejemplo I.a hasta e inclusive c., el éter 3-metílico de 3-hidroxi-11,11-metilen-18-metil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona se
- 25 convirtió en éter 3-metílico de 3-hidroxi-11 β -hidroxi-

metil-18-metil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona.

EJEMPLO II

- 5 a. A 78 ml de sulfóxido de dimetilo se añadieron 3,3 g de NaH, tras lo cual la mezcla de reacción se calentó durante una hora a 60-70°C, en atmósfera de nitrógeno. Luego se añadieron 1,6 g de 17-etilencetal de éter 3-metílico de 3-hidroxi-11 β -hidroximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona, obtenido en el ejemplo I.b, tras lo
- 10 cual la mezcla se agitó durante una hora a 60-70°C. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta 20°C, se añadieron lentamente 16 ml de yoduro de metilo, tras lo cual la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras tratar por vertido en agua y separación de los
- 15 cristales por filtración, se obtuvieron 1,6 g de 17-etilencetal de éter 3-metílico de 3-hidroxi-11 β -metoximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona.
- b. De la misma manera descrita en el ejemplo I.c, se obtuvieron 1,4 g de éter 3-metílico de 3-hidroxi-11 β -metoximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona, con un punto
- 20 de fusión de 171-172°C y $[\alpha]_D^{20} +220^\circ$ (cloroformo), a partir del cetal obtenido en el ejemplo II.a.
- Por reducción de este compuesto con NaBH_4 en metanol, se obtuvo éter 3-metílico de 11 β -metoximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17 β -diol, a partir del cual, por esteri-
- 25

ficación del grupo 17 β -hidroxilo, se prepararon los 17 β -acilatos, derivados de ácido acético, ácido enántico, ácido fenilpropiónico y ácido undecilénico.

c. De manera análoga a la descrita en los ejemplos II.a.

5 y b., el 17-etilencetal de éter 3-metílico de 3-hidroxi-
-11 β -hidroximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona, con
ayuda de yoduro de etilo en vez de yoduro de metilo,
se convirtió en éter 3-metílico de 3-hidroxi-11 β -eto-
ximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona, el cual, por
10 reducción con NaBH_4 en metanol, produjo el éter 3-metí-
lico de 11 β -etoximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17
 β -diol.

Por esterificación del grupo 17 β -hidroxilo, se preparó
el 17 β -hemisuccinato del mismo.

15

EJEMPLO III

A una solución de cloruro de metoximetilmagne-
sio, preparada a partir de 1,9 g de virutas de magnesio
y 6,6 ml de cloruro de metoximetilo en 30 ml de tetrahi-
drofurano a -20°C , se añadió a la misma temperatura una
20 solución de 2 g de 17-etilencetal de éter 3-metílico de
3-hidroxi- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-11,17-diona en 20 ml de
tetrahidrofurano.

La mezcla de reacción se agitó durante 8 horas
25 a -20°C , tras lo cual se detuvo la reacción con cloruro

amónico. Tras nueva dilución con agua y tratamiento por extracción, el producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. De esta manera se obtuvieron 1,1 g de 17-etilencetal de éter 3-metílico de 3,11 β -dihidroxi-11 α -metoximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona, que se disolvieron en 10 ml de piridina y se trataron con 0,5 ml de cloruro de tionilo, a temperatura ambiente, durante 30 minutos.

La mezcla de reacción se trató por extracción con cloruro de metileno, se lavó con HCl diluído hasta acidez, se agitó durante 30 minutos con HCl diluído, y luego se lavó hasta neutralidad.

El residuo se disolvió en 70 ml de metanol, y se hidrogenó con 0,3 g de Pd/C (10%) como catalizador.

La separación de la mezcla de isómeros en una columna de gel de sílice, y la cristalización, dieron 0,3 g de éter 3-metílico de 3-hidroxi-11 β -metoximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona; punto de fusión: 170-172°C.

20

EJEMPLO IV

1 g de 17-etilencetal de éter 3-metílico de 3-hidroxi-11 β -metoximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona, obtenido en el ejemplo II.a., se mezcló con 1,5 g de hidróxido potásico y 15 ml de trietilenglicol. La mezcla se

25

calentó durante 5 horas a 200-210°C, bajo nitrógeno. El tratamiento por extracción y evaporación a sequedad dió un residuo que se disolvió en 20 ml de acetona y se trató con 0,1 ml de HCl concentrado, a temperatura ambiente, durante 3 horas.

Tras dilución con agua y tratamiento por extracción y cristalización, se obtuvo 3-hidroxi-11 β -metoximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona pura. De esta se obtuvo 11 β -metoximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17 β -diol, por reducción con NaBH₄ en metanol. Tras protección del grupo 3-hidroxilo en forma del benzoato, se eterificó el grupo 17 β -hidroxilo, tras lo cual se hidrolizó el grupo 3-benzoato a grupo 3-hidroxilo.

De esta manera se prepararon el éter 17 β -tetrahidropirranílico y el éter 17 β -metoximetílico.

EJEMPLO V

a. A una solución de acetiluro potásico en 40 ml de tetrahidrofurano, preparada a partir de 4,6 g de butóxido terciario potásico y acetileno, se añadieron 1,3 g de éter 3-metílico de 3-hidroxi-11 β -hidroximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona a 0-5°C, tras lo cual la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a esta temperatura.

El tratamiento por extracción, cromatografía sobre gel

de sílice y cristalización con cloruro de metileno-metanol, dió 1,1 g de éter 3-metílico de 11 β -hidroximetil-17 β -etnil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17 β -diol (+ 1 mol de metanol de cristalización); punto de fusión (100-) 5 151-152°C, y $[\alpha]_D^{25} +89^\circ$ (cloroformo).

De manera análoga se prepararon a partir de los correspondientes compuestos 17-oxo:

éter 3-metílico de 11 β -metoximetil-17 α -etnil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17 β -diol; punto de fusión 10 108-110°C, y $[\alpha]_D^{25} +80^\circ$ (cloroformo);

11 β -metoximetil-17 α -etnil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17 β -diol; punto de fusión 207-209°C, y $[\alpha]_D^{25} +85^\circ$ (cloroformo);

11 β -hidroximetil-17 α -etnil-18-metil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17 β -diol. 15

La hidrogenación de los compuestos de 17 α -etnilo antes obtenidos, en una suspensión de Pd (5%)/BaSO₄ previamente hidrogenado, en acetato de etilo, produjo los correspondientes compuestos de 17 α -vinilo. Por más reducción se obtuvieron los correspondientes compuestos de 17 α -etilo. 20

b. A una solución de acetiluro potásico en 30 ml de tetrahidrofurano, preparada a partir de 3,5 g de t-butóxido potásico y acetileno, se añadieron 0,9 g de 3-hidroxi-25 -11 β -hidroximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona a

0-5°C, tras lo cual la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 0-5°C. Luego se añadieron a la mezcla de reacción 0,3 ml de anhídrido acético, tras lo cual la mezcla se agitó durante una hora. El tratamiento de la mezcla de reacción produjo 0,6 g de 17 β -acetato de éter 3-metílico de 11 β -hidroximetil-17 α -etinil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17 β -diol.

EJEMPLO VI

- 10 a. Una mezcla de 35 g de 17-etilencetal de éter 3-metílico de 3-hidroxi-11 β -hidroximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona, 600 ml de tetrahidrofurano, 115 ml de dinidropirano y 1,8 g de ácido p-toluensulfónico se agitó durante una hora a temperatura ambiente, y luego se trató por extracción con cloruro de metileno. De esta manera se obtuvo un residuo aceitoso de 44 g de 17-etilencetal de éter 3-metílico de 3-hidroxi-11 β -tetrahidropiraniroximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona.
- 15 b. A una solución de 14 g de litio en 950 ml de amoniaco líquido se añadió una solución de 44 g de 17-etilencetal de éter 3-metílico de 3-hidroxi-11 β -tetrahidropiraniroximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona en 560 ml de tetrahidrofurano, gota a gota, en 30 minutos, a -50°C, tras lo cual la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -50°C. Tras adición de etanol y evapora-
- 20
- 25

ción del amoniaco, el residuo se trató por extracción. El extracto se lavó hasta neutralidad, y se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en 1,5 l de metanol, 378 ml de agua y 95 ml de HCl concentrado, y se trató a reflujo durante 20 minutos. Tras enfriar, la mezcla de reacción se evaporó bajo vacío hasta aproximadamente 1 litro, se diluyó con agua y se sometió a extracción con cloruro de metileno. La cristalización en acetonitrilo produjo 22 g de 11 β -hidroximetil- Δ^4 -estreno-3,17-diona; punto de fusión 193-195°C.

c. De manera similar a la descrita en el ejemplo VI.a y b., el 17-etilencetal de éter 3-metílico de 3-hidroxi-11 β -hidroximetil-18-metil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona se convirtió en 11 β -hidroximetil-18-metil- Δ^4 -estreno-3,17-diona.

EJEMPLO VII

A una solución de 3,5 g de litio en 220 ml de amoniaco líquido se añadió una solución de 10,0 g de 17-etilencetal de éter 3-metílico de 3-hidroxi-11 β -metoximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona en 150 ml de tetrahidrofurano, a -50°C, en 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a esta temperatura, tras lo cual el exceso de litio se desactivó por adición suave

de 30 ml de etanol. Tras evaporación del amoniaco, la mezcla de reacción se trató por extracción, y el residuo obtenido se disolvió en un litro de metanol.

5 A esa solución se añadió una solución de 12,5 g de ácido oxálico 2 aq., en 200 ml de agua, tras lo cual la mezcla de reacción se agitó durante tres cuartos de hora.

10 Luego se neutralizó la mezcla de reacción con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se trató por extracción, y se cristalizó.

De esta manera se obtuvieron 5,5 g de 11 β -metoximetil- $\Delta^5(10)$ -estren-3,17-diona.

EJEMPLO VIII

15 Una solución de 10,0 g de 11 β -metoximetil- Δ^4 -estren-3,17-diona en una mezcla de 135 ml de anhídrido acético, 53 ml de cloruro de acetilo y 5 ml de piridina se trató a reflujo durante 3 horas.

20 Luego, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua. El precipitado formado se separó por filtración. Se disolvieron los cristales en una mezcla de 250 ml de tetrahidrofurano y 250 ml de etanol, y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, con una solución de 22 g de borohidruro sódico en 700 ml de etanol del 70%.
25 La mezcla de reacción se diluyó después con agua, se some-

tió a extracción con cloruro de metileno, y el extracto se lavó hasta neutralidad, con agua. Por cristalización se obtuvieron 6,2 g de 11 β -metoximetil- Δ^5 -estren-3 β , 17 β -diol puro.

5

EJEMPLO IX

- 10 a. A una suspensión de 18 g de 11 β -hidroximetil- Δ^4 -estren-3,17-diona en 200 ml de metanol se añadieron sucesivamente a 0°C 10 ml de etanoditiol y 18 ml de ete-
rato de SF₃. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a esta temperatura, se diluyó con agua y se trató por extracción. Por cristalización en acetonitrilo, se obtuvieron 15,2 g de 3-etilenditiocetal de 11 β -hidroximetil- Δ^4 -estren-3,17-diona; punto de fusión 140-
15 147°C, y $[\alpha]_D^{25} +164^\circ$ (cloroformo).
- 20 b. Una solución de 15,2 g de 3-etilenditiocetal de 11 β -hidroximetil- Δ^4 -estren-3,17-diona y 0,5 g de ácido p-toluensulfónico en 160 ml de cloruro de metileno, 320 ml de etilenglicol y 48 ml de ortoformiato de trietilo, se trató a reflujo durante 4 horas. El tratamiento por extracción produjo 17 g de 17-etilencetal de 3-etilenditiocetal de 11 β -hidroximetil- Δ^4 -estren-3,17-diona.
- 25 c. A una solución de 10,8 g de sodio en 420 ml de amoniaco líquido se añadió una solución de 21 g de 17-etilencetal de 3-etilenditiocetal de 11 β -hidroximetil- Δ^4 -es-

- tren-3,17-diona, gota a gota, en 30 minutos, a -40°C ,
tras lo cual la mezcla se agitó a la misma temperatura
durante 30 minutos. Tras tratamiento y cromatografía en
gel de sílice, se obtuvieron 14,2 g de 17-etilencetal de
5 11 β -hidroximetil- Δ^4 -estren-17-ona.
- d. Una solución de 8,8 g de 17-etilencetal de 11 β -hidro-
ximetil- Δ^4 -estren-17-ona en 175 ml de acetona y 0,9 ml
de HCl concentrado se agitó durante 1,5 horas a tempera-
tura ambiente, bajo N_2 . El tratamiento por extracción
10 y cristalización en éter produjo 6,5 g de 11 β -hidroxi-
metil- Δ^4 -estren-17-ona; punto de fusión $123-125^{\circ}\text{C}$, y
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +146^{\circ}$ (cloroformo).
- e. De manera similar a la descrita en el ejemplo IX.a. has-
ta e incluyendo d., la 11 β -hidroximetil-18-metil- Δ^4 -
15 -estren-3,17-diona se convirtió en 11 β -hidroximetil-18-
-metil- Δ^4 -estren-17-ona.
- f. De manera similar a la descrita en el ejemplo IX.a. has-
ta e incluyendo d., donde en la etapa c. se reemplazó el
sodio/amoniaco por litio/metilamina, la 11 β -metoxime-
20 til- $\Delta^{5(10)}$ -estren-3,17-diona se convirtió en 11 β -me-
toximetil- $\Delta^{5(10)}$ -estren-17-ona.

EJEMPLO X

De manera similar a la descrita en el ejemplo
25 II, 3,1 g de 17-etilencetal de 11 β -hidroximetil- Δ^4 -estren-

-17-ona, según se obtuvo en el ejemplo IX.c., se convirtieron en 2,4 g de 11 β -metoximetil- Δ^4 -estren-17-ona; punto de fusión 129-131°C, y $[\alpha]_D^{20}$ +134° (cloroformo), y 2,8 g de 17-etilencetal de 11 β -hidroximetil-18-metil- Δ^4 -estren-17-ona se convirtieron en 1,9 g de 11 β -metoximetil-18-metil- Δ^4 -estren-17-ona.

EJEMPLO XI

a. A una solución de 2,6 g de 11 β -hidroximetil- Δ^4 -estren-17-ona en 150 ml de tetrahidrofurano se añadieron 4,4 ml de N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-dietilamina, y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Luego se vertió la mezcla de reacción en una solución de bicarbonato sódico, y se trató por extracción. La cromatografía sobre gel de sílice y cristalización en cloruro de metileno-éter produjo 0,9 g de 11 β -fluorometil- Δ^4 -estren-17-ona.

De manera similar, la 11 β -hidroximetil-18-metil- Δ^4 -estren-17-ona se convirtió en 11 β -fluorometil-18-metil- Δ^4 -estren-17-ona.

b. Repitiendo el procedimiento del ejemplo XI.a, en presencia de 3,4 g de cloruro de litio, se obtuvo 11 β -clorometil- Δ^4 -estren-17-ona (punto de fusión 132-134°C; $[\alpha]_D = +139^\circ$ en CHCl_3). De manera similar se obtuvo 11 β -clorometil-18-metil- Δ^4 -estren-17-ona a partir de

11 β -hidroximetil-18-metil- Δ^4 -estren-17-ona.

EJEMPLO XII

5 A una solución de acetiluro potásico, preparada a partir de 5,8 g de butóxido terciario potásico y acetileno, en 50 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 2 g de 11 β -metoximetil- Δ^4 -estren-17-ona a 0°C, tras lo cual la mezcla se agitó durante 2 horas a esa temperatura.

10 El tratamiento por extracción y cristalización con éter diisopropílico produjo 1,6 g de 11 β -metoximetil-17 α -etnil- Δ^4 -estren-17 β -ol; punto de fusión 86-88°C, y $[\alpha]_D^{+20}$ (cloroformo).

De manera análoga se obtuvieron a partir de los correspondientes derivados 17-oxo:

15 11 β -hidroximetil-17 α -etnil- Δ^4 -estren-17 β -ol; 11 β -clorometil-17 α -etnil- Δ^4 -estren-17 β ol; 11 β -fluorometil-17 α -etnil- Δ^4 -estren-17 β -ol; 11 β -hidroximetil-17 α -etnil-18-metil- Δ^4 -estren-17 β -ol; 11 β -clorometil-17 α -etnil-18-metil- Δ^4 -estren-17 β -ol; 11 β -fluorometil-17 α -etnil-18-metil- Δ^4 -estren-17 β -ol; 11 β -metoximetil-17 α -etnil-18-metil- Δ^4 -estren-17 β -ol.

20 metil-17 α -etnil-18-metil- Δ^4 -estren-17 β -ol.

25 Por esterificación del grupo 17 β -hidroxilo de los compuestos de 11 β -clorometilo, 11 β -fluorometilo y 11 β -metoximetilo obtenidos en este ejemplo, se prepararon los 17 β -ésteres de ácido acético y ácido fenilpropiónico

de estos compuestos.

Por esterificación del grupo 17β -hidroxilo de los compuestos de 11β -metoximetil- 17β -etinilo antes obtenidos, se obtuvieron el éter 17β -metílico, 17β -vinil-etílico y 17β -tetrahidropiranílico.

EJEMPLO XIII

Una solución de 1 g de 11β -hidroximetil- 17α -etinil- Δ^4 -estren- 17β -ol en 2 ml de piridina y 1 ml de anhídrido de ácido acético se dejó reposar durante 16 horas a temperatura ambiente. El tratamiento por extracción y cromatografía sobre gel de sílice produjeron 1,1 g de fracciones puras de 11β -acetoximetil- 17α -etinil- Δ^4 -estren- 17β -ol aceitoso, con $[\alpha]_D^{23} +23^\circ$ (cloroformo).

De manera análoga, el 11β -hidroximetil- 17α -etinil- 18 -metil- Δ^4 -estren- 17β -ol se convirtió en 11β -acetoximetil- 17α -etinil- 18 -metil- Δ^4 -estren- 17β -ol.

Usando cloruro de fenilpropionilo o cloruro de pivalilo, según los casos, en vez de anhídrido del ácido acético, se obtuvieron de manera similar 11β -fenilpropioniloximetil- 17α -etinil- Δ^4 -estren- 17β -ol u 11β -pivaliloximetil- 17α -etinil- Δ^4 -estren- 17β -ol, según los casos, y los correspondientes compuestos de 18 -metilo.

25

EJEMPLO XIV

Una solución de 4 g de 17-etilencetal de éter
3-metílico de 3-hidroxi-11 β -metoximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -
-estratrien-17-ona en 60 ml de tetrahidrofurano fue aña-
5 dada a una solución de 1,5 g de litio en 100 ml de amo-
niaco líquido, a -50°C . La mezcla de reacción se agitó
durante 2 horas a esa temperatura.

Tras tratar por extracción, el residuo obteni-
do se disolvió en 150 ml de metanol, 40 ml de agua y 9,5
10 ml de HCl concentrado, y se trató a reflujo durante 20
minutos.

La dilución con agua, extracción con cloruro
de metileno y cristalización produjeron la 11 β -metoxi-
metil- Δ^4 -estren-3,17-diona pura.

15

EJEMPLO XV

Una solución de 0,9 g de 11 β -metoximetil- Δ^4 -
-estren-17-ona en 15 ml de tetrahidrofurano fue añadida
a una solución de bromuro de alilmagnesio en éter. Tras
20 agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla
de reacción se vertió en agua de hielo que se había aci-
dificado con ácido sulfúrico. El tratamiento por extrac-
ción y cristalización produjo 0,7 g de 11 β -metoximetil-
-17 α -alil- Δ^4 -estren-17 β -ol. Sustituyendo la solución
25 de bromuro de alilmagnesio del procedimiento antes des-

crito, por una solución de metil-litio, se obtuvo 11 β -metoximetil-17 α -metil- Δ^4 -estren-17 β -ol.

EJEMPLO XVI

5 Una mezcla de 2 g de 11 β -metoximetil- Δ^4 -estren-3,17-diona, 10 ml de metanol y 1 ml de pirrolidina fue hervida durante 15 minutos. Tras enfriar hasta 0°C, el precipitado formado se separó por filtración y se lavó con metanol frío. De esta manera se obtuvieron 2,1 g de
10 3-N-pirrolidinil-11 β -metoximetil- $\Delta^{3,5}$ -estradien-17-ona, que se añadieron a una solución de acetiluro potásico preparada burbujeando acetileno a través de una suspensión de 3,1 g de t-butóxido potásico en 100 ml de tetrahidrofurano.

15 Tras agitar durante 45 minutos a 0-5°C, la mezcla de reacción se vertió en agua, se filtró y se añadió a una mezcla de ácido acético-agua-metanol-acetato sódico, para eliminación del grupo 3-pirrolidino.

Tras tratar por filtración, cromatografía en
20 gel de sílice y cristalización, se obtuvieron 1,4 g de 11 β -metoximetil-17 α -etinil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona.

Sustituyendo la solución de acetiluro potásico en el procedimiento antes descrito, por una solución de
25 acetiluro de sodio vinilo, que se obtuvo por reacción de

vinilacetileno con amida sódica en amoniaco líquido, se preparó de manera similar 11 β -metoximetil-17 α -but-1-in-3-enil- Δ^4 -estren-17- β -ol.

5

EJEMPLO XVII

a. Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de 6 g de 3-hidróxi-11 β -metoximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona, según se obtiene en el Ejemplo IV, y 120 ml de acetato de isopropenilo destilado. Tras añadir 0,9 g de ácido p-tolueno sulfónico, la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 70°C, mientras se separaba lentamente por destilación una mezcla de acetona y acetato de isopropenilo. Tras tres horas se añaden de nuevo 60 ml de acetato de isopropenilo y 0,45 g de ácido p-toluensulfónico, y se continuó destilando durante otras tres horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y se añadieron 2 g de acetato sódico. Tras evaporación bajo vacío, el residuo se cromatografió en gel de sílice neutro, usando tolueno/acetato de etilo 9:1, produciendo 3 g de 3,17-diacetato de 11 β -metoximetil- $\Delta^{1,3,5(10),16}$ -estratetraen-3,17-diol.

10

15

20

b. Una solución de 3 g de 3,17-diacetato de 11 β -metoximetil- $\Delta^{1,3,5(10),16}$ -estratetraen-3,17-diol en 30 ml de éter seco se enfrió hasta 10°C. Se añadió a esta solución enfriada una solución de 3,86 g de ácido m-cloro-

25

-perbenzoico en 30 ml de éter seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. luego se lavó sucesivamente con agua, solución de hidróxido sódico 2N enfriada con hielo, y agua de nuevo, hasta neutralidad. La evaporación bajo vacío dió un residuo que contiene 3,17 β -diacetato de 11 β -metoximetil-16 α ,17 α -epoxi- Δ 1,3,5(10)-estratrien-3,17 β -diol, que se disolvió en 60 ml de metanol bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 2,4 g de hidróxido sódico disueltos en 5 ml de agua y 30 ml de metanol. La temperatura se elevó hasta 30°C. Tras enfriar y agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la solución se enfrió hasta -10°C y se añadieron 0,6 g de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 6 horas, tras lo cual se calentó la mezcla de reacción hasta 30°C, y se mantuvo a esa temperatura durante media hora. Se detuvo la reacción con ácido acético al 50%, tras lo cual se separó metanol por destilación bajo vacío. El residuo se agitó con 150 ml de acetona y 20 mg de ácido p-toluensulfónico, durante 1 hora, a temperatura ambiente, tras lo cual la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó dos veces en éter, produciendo 0,77 g de 11 β -metoximetil- Δ 1,3,5(10)-estratrien-3,16 α ,17 β -triol, punto de fusión 230°C, $[\alpha]_D^{25} = +136^\circ$ (en cloroformo).

c. El 3,16 α ,17 β -triol obtenido en el Ejemplo XVII.b. se

convirtió en su 16 α ,17 β -di-hemisuccinato haciendo reaccionar el triol con anhídrido de ácido succínico en piridina, a 85°C, durante 5 horas, vertiendo la mezcla de reacción en agua, sometiendo la solución acuosa a extracción con éter, lavando la solución etérea con ácido diluido y agua hasta neutralidad, evaporando el éter, y cristalizando el residuo con una mezcla de metanol y agua.

10

EJEMPLO XVIII

20 g de éter 3-metílico de 11 β -metoximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17 β -diol (según se obtiene en el Ejemplo II.b.) se disolvieron en 300 ml de tetrahydrofurano. La solución obtenida se añadió a 1100 ml de amoníaco líquido. Se añadieron 10,8 g de alambre de litio cortado a la solución agitada, y la mezcla de reacción se mantuvo durante 2 horas a -35°C. Luego se descompuso el exceso de litio por adición cuidadosa de aproximadamente 400 ml de etanol. El amoníaco se evaporó agitando la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 7,5 l de agua fría. El precipitado fue separado por filtración con succión, y se lavó con agua hasta neutralidad, dando un residuo de 19,3 g de éter 3-metílico de 11 β -metoximetil- $\Delta^{2,5(10)}$ -estradien-3,17 β -diol crudo.

25

Este residuo se disolvió en 550 ml de metanol. Se añadieron a la solución caliente 190 g de una solución de HCl 2N. Tras tratar a reflujo durante una hora y media, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en 3,5 l de agua fría. La mezcla acuosa se sometió tres veces a extracción con dicloruro de metileno. Los extractos se lavaron con agua hasta neutralidad, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación de la solución a sequedad produjo 20 g de 11 β -metoximetil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona cruda.

Tras cromatografía en 1200 g de gel de sílice, y elución con tolueno/acetato de etilo 60/40, se obtuvieron en forma de aceite 6,7 g de 11 β -metoximetil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona pura. $E_{\text{mol}}^{241 \text{ m}/\mu} = 15.700$.

EJEMPLO XIX

Bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 1,9 ml de cloruro de decanoílo en 7,6 ml de benceno seco fue añadida a una solución agitada de 1,5 g de 11 β -metoximetil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona en 6 ml de piridina seca, mientras se mantenía la temperatura a -10°C .

La mezcla se agitó durante la noche (16 horas) a 3°C . Tras adición de 3,4 ml de piridina y 6,8 ml de agua destilada, se continuó la agitación durante una hora a 0°C , y luego durante 2 horas a 45°C . La mezcla de reacción

se vertió en 170 ml de agua fría, y luego se sometió 3 veces a extracción con éter dietílico.

5 Los extractos se lavaron 5 veces con ácido sulfúrico diluido, y 4 veces con una solución de hidróxido sódico al 1,5%. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación de la solución resultante a sequedad produjo 2,24 g del éster crudo.

10 La cristalización en éter dietílico produjo 0,8 g de 17 β -decanoato de 11 β -metoximetil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona puro. Punto de fusión 38-40°C.

EJEMPLO XX

15 Bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron 8,1 ml de dihidropirano y 61,5 mg de ácido p-toluensulfónico a una solución agitada de 2 g de 11 β -metoximetil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona en 44 ml de tetrahidrofurano seco.

20 Tras agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 500 ml de agua fría.

La extracción con dicloruro de metileno y evaporación produjeron un residuo que se comatografió en 300 g de gel de sílice.

25 La elución con tolueno-acetato de etilo (60/40) dió 2,1 g de éster 17 β -tetrahidropiranílico de 11 β -meto-

ximetil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona, en forma de
aceite.

EJEMPLO XXI

5 A una solución de 4,3 g de N-clorosuccinimida
en 150 ml de tetrahidrofurano seco se añadieron sucesiva-
mente una solución de 8,4 g de trifenilfosfina en 90 ml
de tetrahidrofurano seco, y 3 g de 11 β -hidroximetil-
- Δ^4 -estren-3,17-diona (según se obtiene en el Ejemplo
10 VI). Tras agitar durante dos horas a temperatura ambiente,
tratamiento por extracción, purificación por cromatogra-
fía, y cristalización con metanol, se obtuvieron 2,2 g
de 11 β -clorometil- Δ^4 -estren-3,17-diona. Punto de fu-
sión 162-164°C; $[\alpha]_D^{25} = +14^{\circ}$ (cloroformo).

15 De manera análoga a la descrita en el Ejemplo
XVI, se convirtieron 2,2 g de 11 β -clorometil- Δ^4 -estren-
-3,17-diona en 1,5 g de 11 β -clorometil-17 α -etinil-17 β -
-hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona. Punto de fusión 213-214°C;
 $[\alpha]_D^{25} = +12^{\circ}$ (cloroformo).

20

EJEMPLO XXII

6,8 g de 17-etilencetal de éter 3-metilico de
3-hidroxi-11 β -hidroximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-
-ona se convirtieron en 5,5 g de 3-hidroxi-11 β -hidroxime-
25 til- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona, según el método descri-

to en el Ejemplo IV.

5,5 g de 3-hidroxi-11 β -hidroximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -
-estratrien-17-ona se convirtieron en 3-hidroxi-11 β -clo-
rometil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona cruda, según el mé-
todo descrito en el Ejemplo XXI. Este producto crudo se
acetiló al correspondiente compuesto de 3-acetoxi, con
ayuda de anhídrido de ácido acético en piridina. La cro-
matografía en gel de sílice produjo 2,4 g de 3-acetoxi-
-11 β -clorometil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona pura. De
manera análoga a la descrita en el Ejemplo V, este último
compuesto se convirtió en 1,5 g de 11 β -clorometil-17 α -
-etinil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17 β -diol. Punto de
fusión 180-181°C; $[\alpha]_D^{25} = +54^\circ$ (acetona).

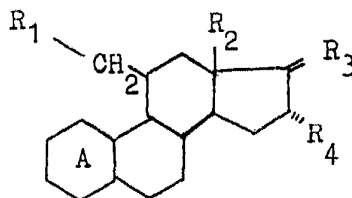
La presente solicitud que corresponde a la pre-
sentada en Holanda, el 26 de Abril de 1.974, bajo el Nú-
mero 74.05.628, se acoge a los beneficios del Artículo
51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

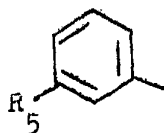
Los puntos de invención propia y nueva, que se

presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los
que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1^a.- Procedimiento para preparar nuevos este-
roides de la serie del estrano sustituidos en la posi-
ción 11, en el que se preparan esteroides que tienen la
fórmula general:

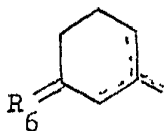


15 donde R_1 = un grupo hidroxilo libre, esterificado o ete-
rificado, o halógeno; R_2 = un grupo alcoholo con 1-4
átomos de C; R_3 = O ó (α Y) (β Z), donde Y = H ó un
grupo alcoholo saturado o insaturado con 1-4 átomos de
C, y Z = un grupo hidroxilo libre, esterificado o eteri-
20 ficado; R_4 = H ó un grupo hidroxilo libre o esterifica-
do; y el anillo A, incluyendo el átomo de carbono 6, es



donde $R_5 = H$ ó un grupo hidroxilo libre, esterificado
o eterificado, o

5

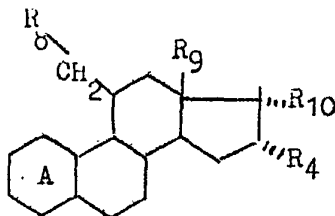


10 donde $R_6 = H_2$, O ó $H(R_7)$, $R_7 =$ un grupo hidroxilo li-
bre, esterificado o eterificado, y hay un doble enlace
presente partiendo del átomo de carbono 5, caracteriza-
do porque el compuesto de partida es un 11,11-metilen-
-esteroide de la serie del estrano, dicho esteroide de
partida se hace reaccionar con diborano, el complejo de
boro así formado por adición al doble enlace exocíclico
15 se oxida para dar un compuesto de 11 β -hidroximetilo,
tras lo cual, si se desea, el grupo hidroxilo presente
en el sustituyente en 11 se esterifica, eterifica o ha-
logena por un método conocido por sí mismo, y los susti-
tuyentes deseados para otros lugares del esteroide, en
20 el caso en que no estén aún presentes, se introducen por
un método conocido por sí mismo, o el compuesto de par-
tida es un 11-oxo-esteroide de la serie del estrano, se
hace reaccionar dicho 11-oxo-esteroide con un compuesto
organo-metálico de fórmula QCH_2M , donde Q es un grupo
25 alcoxilo y M es litio o un radical de haluro de magnesio,

el 11-alcoximetil-11-hidroxi esteroide así formado se
deshidrata al correspondiente compuesto de 11-alcoxime-
til- $\Delta^{9(11)}$, y luego se hidrogena el doble enlace entre
el átomo de carbono 9 y 11, tras lo cual, si se requiere,
5 el grupo 11-alcoximetilo se convierte en el grupo 11-hi-
droximetilo por hidrólisis, y tras ello, si se requiere,
el grupo hidroxilo del sustituyente 11 se esterifica, ha-
logena o se vuelve a esterificar por un método conocido
por sí mismo, y los demás sustituyentes deseados para
10 otros lugares de la molécula, en la medida en que no estén
aún presentes, se introducen por un método conocido por
sí mismo.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque el compuesto de partida es un este-
15 roide con un anillo A aromático.

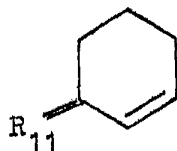
3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones
1ª-2ª, caracterizado porque se preparan compuestos de fór-
mula general:



25

donde R_4 = hidrógeno, hidroxilo o aciloxilo; R_8 = hidroxilo, alcoxi inferior, aciloxi inferior, cloro o flúor; R_9 = metilo o etilo; R_{10} = H o un grupo alcohol saturado o insaturado con 1-2 átomos de C, preferiblemente etinilo;
5 Z = un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado;
y el anillo A es aromático con un grupo hidroxilo, alcoxi inferior o aciloxi inferior en la posición 3, o tiene la estructura:

10



15 donde $R_{11} = O \text{ ó } H_2$.

4^a.- Procedimiento para preparar nuevos estero-
roides de la serie del estrano sustituidos en la posición
11.

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

25

Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 MAYO 1975

P.A.

Alberto de Elzaburo
Por Poder



14.5.75/RTA.-