



19 ES	11	44 1863	10 A1
	21		
	22	17 OCT. 1975	

PATENTE DE INVENCION

40 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
13989/74	18-10-74	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07J//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	----------------------------------------------	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMOESTEROIDES"

71 SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)
Andor Furst - Marcel Müller, Jürg Albert Walter Gutzwiller
Ulrich Kerb - Rudolf Wiechert

73 TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

6 DIC. 1976

CONCEDIDA

MEMORIA DESCRIPTIVA

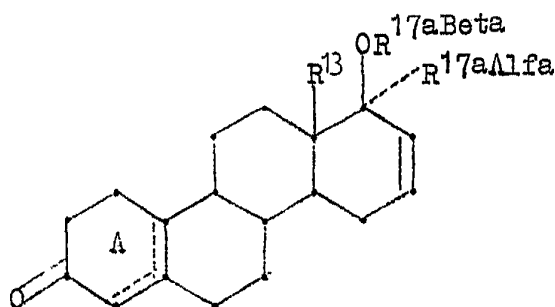
El presente invento se refiere a esteroides.

Mas concretamente el invento se refiere a D-homoesteroides, a un procedimiento para su preparaci3n, a los preparados farmac3uticos que los contienen y a los materiales de partida utilizados en la preparaci3n de dichos D-homosteroides.

5.

Los D-homosteroides proporcionados por el presente invento, tienen la f3rmula general siguiente

10.



15.

en la que

R¹³ representa un grupo de alquilo inferior,

R^{17aBeta} representa un 3tomo de hidr3geno o un grupo de acilo o alquilo inferior

20.

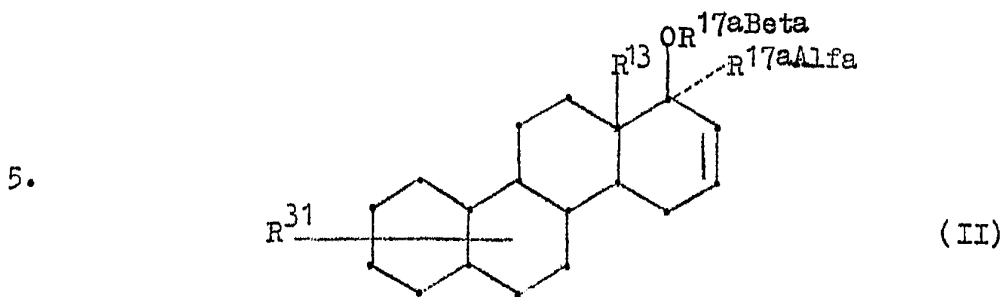
y

R^{17aAlfa} representa alquilo inferior, un 3tomo de hidr3geno o un grupo de etinilo, 1-propinilo, vinilo, cloroetinilo, butadinilo o propadienilo y la l3nea de trazos en el anillo A denota un enlace carbono-carbono adicional en la posici3n 4,5- 3(10).

25.

Seg3n el procedimiento proporcionado por el presente invento los D-homosteroides de la f3rmula I se pre

para hidrolizando un compuesto de la fórmula general



en la que

10. R¹³, R^{17aBeta} y R^{17aAlfa} tienen el significado antes indicado y R³¹ representa una fracción hidrolizable para formar una agrupación 3-oeto-delta⁴ ó 3-oeto-delta⁵⁽¹⁰⁾.

15. La expresión "acilo", tal como se utiliza en esta descripción, denota, en particular, un grupo acilo derivado de un ácido orgánico; por ejemplo un ácido alcano-carboxílico tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido caproico o ácido valérico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico o un ácido carboxílico aromático tal como el ácido benzoico.
- 20.

25. Un grupo de alquilo inferior puede contener hasta 7 átomos de carbono y puede ser de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de estos grupos de alquilo inferior son los grupos de metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo y los isómeros de éste. Los grupos de alquilo inferior preferidos designados por R¹³ son los grupos de metilo y etilo.

Ejemplos para la fracción designada con R³¹ son la agrupación de 3-alcoxilo (por ejemplo 3-metoxilo)-

- delta^{2,5(10)}, 3-alquiltio (por ejemplo 3-metiltio)-
delta^{2,5(10)}, 3-amino secundario (por ejemplo pirrolidi-
no)-delta^{2,5(10)}, 3-alquilendioxilo (por ejemplo etilen-
dioxo)-delta⁵⁽¹⁰⁾, -delta⁴ ó -delta⁵, ó 3-alquilenditio
5. (por ejemplo 3-etilenditio)-delta⁵⁽¹⁰⁾, -delta⁴ ó -delta⁵.

Un grupo preferido de D-homoesteroides de la
fórmula I son aquellos en donde R¹³ representa un grupo
de metilo o etilo y el doble enlace en el anillo A está
presente en la posición 4,5. Más especialmente preferi-
10. dos son aquellos D-homoesteroides de la fórmula I en don-
de R^{17aAlfa} representa un átomo de hidrógeno o un grupo
de etinilo, cloroetinilo o butadinilo y R^{17aBeta} repre-
senta un átomo de hidrógeno.

La hidrólisis de un compuesto de la fórmula II
15. puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida utili-
zando un ácido; por ejemplo, un ácido mineral tal como
ácido clorhídrico o un ácido carboxílico tal como ácido
oxálico. Un medio de hidrólisis particularmente apropia-
do es una solución acuoscetohólica (por ejemplo metanol/
20. agua) que puede contener otros disolventes (por ejemplo
cloroformo).

Los materiales de partida de la fórmula II
pueden prepararse como sigue o en forma análoga:

25. A) Preparación de 3-metoxi-D-homo-19-nor-17aAlfa-pregna-
-2,5(10),16-trien-20-in-17a-ol.

a) Se trató con una suspensión de 62 g de bromuro
cúprico en 40 cc de metanol y 30 cc de diclorometano una
solución hirviente de 44 g de 3-metoxi-D-homoestra-1,3,5
(10)-trien-17a-ona en 100 cc de diclorometano y 200 cc

- de metanol y se agitó en reflujo la mezcla reaccional durante 5 horas. Se filtró por succión sobre Speedex el precipitado cristalino, se lavó con diclorometano y se concentró el filtrado hasta sequedad en un evaporador giratorio. Se recogió el residuo en diclorometano, se le lavó tres veces con agua y se extrajeron dos veces más con diclorometano las fases acuosas. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en un evaporador giratorio. De diclorometano-hexano cristalizó el
5. 17beta-bromo-3-metoxi-D-homoestra-1,3,5(10)-trien-17a-ona
bruta; punto de fusión: 183-184°C; $[\alpha]_D^{25} = +32^\circ$ ($\alpha = 1,0$ en cloroformo).
- b) Se trató con 43,5 g de bromuro de litio y 18,5 g de carbonato de litio una solución de 49 g de la 17beta-
10. -bromo-3-metoxi-D-homoestra-1,3,5(10)-trien-17a-ona en
400 cc de dimetilformamida y se agitó la mezcla bajo argón durante 10 horas, a 110°C (temperatura del baño). Luego se vertió en agua helada la mezcla reaccional y se la extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron de nuevo dos veces con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en un evaporador giratorio. Los últimos residuos de dimetilformamida se eliminaron a 70°C/0,5 Torr. La cristalización a partir de diclorometano/acetona dió 3-metoxi-D-homoestra-1,3,5(10),
15. 16-tetraen-17a-ona; punto de fusión 161-162°C; $[\alpha]_D^{25} = + 0^\circ$ ($\alpha = 1,0$ en cloroformo).
20. c) Agitando y en atmósfera de argón se trató en porciones a 0-5°C con 3,8 g de hidruro de litio-aluminio una solución de 36,5 g de 3-metoxi-D-homoestra-1,3,5(10),
- 25.

- 16-tetraen-17a-ona en 750 cc de tetrahidrofurano absoluto. Después de agitar a 0°C durante 2 horas, se trató la mezcla cuidadosamente con acetato de etilo y luego con agua helada y se filtró por succión sobre Speedex. Se extrajo el filtrado tres veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas dos veces con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron hasta sequedad en un evaporador giratorio. La cristalización del producto bruto a partir de éter/hexano proporcionó 3-metoxi-D-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-17aBeta-ol, punto de fusión: 100-101°C; $[\alpha]_D^{25} = + 28^\circ$ (c = 1,0 en cloroformo).
5. d) Se instiló a -33°C y en el curso de 15 minutos una solución de 33 g de 3-metoxi-D-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen-17beta-ol en 300 cc de tetrahidrofurano absoluto y 300 cc de butanol terciario en 750 cc de amoníaco absoluto, líquido. Se añadieron a la suspensión lechosa 10,2g de sodio en porciones. Se agitó la mezcla azul oscura 2 horas a -33°C, se la trató cuidadosamente con 100 cc de metanol y se la descargó del amoníaco por calentamiento
10. lento hasta la temperatura del ambiente. Luego se la vertió en agua helada y se la extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta sequedad en el evaporador giratorio. La cristalización a partir de éter/hexano dió 3-metoxi-D-homoestra-2,5(10),16-trien-17aBeta-ol; punto de fusión 119-120°C; $[\alpha]_D^{25} = + 90^\circ$ (c = 1,0 en cloroformo).
15. e) Se trató con una suspensión de 50 g de carbonato argéntico sobre Speedex (M. Fétizon y col., J. Org. Chem.
- 20.
- 25.

- 36, 1341 - 1971-) en 400 cc de benceno una solución de 16 g de 3-metoxi-D-homoestra-2,5(10),16-trien-17aBeta-ol en 200 cc de benceno y se calentó la mezcla en reflujo bajo argón durante 3 horas. Luego se separó por filtración
5. bajo succión el precipitado negro, se le lavó con éter y se concentró el filtrado hasta sequedad en el evaporador giratorio. La cristalización a partir de éter/hexano proporcionó 3-metoxi-D-homoestra-2,5(10),16-trien-17a-ona; punto de fusión 149-151°C $[\alpha]_D^{25} = -86^\circ$ (c = 0,95 en cloroformo).
10. f) Se trató con 3,4 g de complejo de acetyluro de litio-etilendiamina una solución de 3,7 g de 3-metoxi-D-homoestra-2,5(10),16-trien-17a-ona en 75 cc de tetrahidrofurano absoluto y se agitó la mezcla a 25°C y bajo argón durante 90 minutos. Luego se la vertió en agua con hielo y se la extrajo tres veces con éter/acetato de etilo (1:1 aproximadamente). Se lavaron con agua las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta sequedad en un evaporador giratorio. Se obtuvo
15. 3-metoxi-D-homoestra-2,5(10),16-trien-17a-ona; de punto de fusión 139-140°C (en hexano); $[\alpha]_D^{25} = -86^\circ$ (c = 0,816 en cloroformo).
20. B) Preparación de 13-etil-3-metoxi-D-homo-18,19-dinor-17aAlfa-pregna-2,5(10),16-trien-20-in-17a-ol.
25. a) Una solución hirviente de 25 g de 13-etil-3-metoxi-D-homogona-1,3,5(10)-trien-17a-ona [preparada a partir de 13-etil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona por: 1) conversión en la 17-cianhidrina respectiva y 2) reducción de la cianhidrina a la amina primaria corres-

- pondiente y N-nitrosación con ácido nitroso con ensanchamiento simultáneo del anillo (véase Helv. 24, 295_F (1941)] en 50 cc de diclorometano y 100 cc de metanol se trató con una suspensión de 36,2 g de bromuro cúprico en 20 cc
5. de diclorometano y 20 cc de metanol y luego se agitó la mezcla durante 18 horas en reflujo. Se filtró por succión sobre Speedex el precipitado cristalino, se le lavó a fondo con diclorometano y se evaporó el filtrado hasta sequedad en el evaporador giratorio. Se tomó el residuo en di-
10. clorometano, se le lavó tres veces con agua y las fases acuosas se extrajeron dos veces más con diclorometano. Después de secar sobre sulfato sódico, cristalizó con la concentración de las soluciones diclorometánicas en el evaporador giratorio la 13-etil-17-bromo-3-metoxi-D-homo
15. estra-1,3,5(10)-trien-17a-ona. De las aguas madres, después de cromatografía en 1 kg de gel de sílice con benceno/2% de acetato de etilo como eluente, se obtuvo más alfa-bromocetona cristalina. 28 g de la alfa-bromocetona se disolvieron en 400 cc de dimetilformamida, se trató la so-
20. lución con 20,4 g de bromuro de litio y 8,3 g de carbonato de litio y se agitó la mezcla a 110°C (temperatura del baño) y bajo argón durante 7 horas. Luego se vertió la mezcla en agua helada y se extrajo una vez con éter/dicloro-
25. metano (2:1) y dos veces con éter. Los extractos orgánicos se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron en el evaporador giratorio. Después de cromatografía en 700 g de gel de sílice con benceno como eluente y de cristalización a partir de diclorometano/acetona, se obtuvo 13-etil-3-metoxi-D-homogona-1,3,5(10),

16-tetraen-17a-ona; punto de fusión 169-170°C; $[\alpha]_{589}^{25} = -20^{\circ}$ (c = 0,103 en dioxano).

- b) En atmósfera de argón, agitando y a 0-5°C, se trató en porciones con 1,6 g de hidruro de litio-aluminio
5. una solución de 12 g de 13-etil-3-metoxi-D-homogona-1,3,5(10),16-tetraen-17a-ona en 400 cc de tetrahidrofurano absoluto. Después de agitar a 0°C durante 60 minutos se trató cautamente la mezcla con acetato de etilo, luego con agua helada y se filtró por succión sobre Speedex.
10. El filtrado se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta sequedad en el evaporador giratorio. Después de cromatografía del producto bruto en 1 kg de gel de sílice (0,06-02 mm)
15. con hexano/acetato de etilo (7:1) como eluente, se obtuvo 13-etil-3-metoxi-D-homogona-1,3,5(10),16-tetraen-17aBeta-ol; punto de fusión 138-139°C (en éter); $[\alpha]_{589}^{25} = +18^{\circ}$ (c = 0,099 en dioxano).
- c) A -33°C, se instiló en el curso de 20 minutos en
20. 250 cc de amoníaco líquido absoluto una solución de 9 g de 13-etil-3-metoxi-D-homogona-1,3,5(10),16-tetraen-17aBeta-ol en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto y 100cc de butanol terciario. A la suspensión lechosa se añadieron en porciones 4,5 g de sodio. Se agitó la mezcla azul oscuro durante 4½ horas, a -33°C, se trató cuidadosamente
25. con 50 cc de metanol y se la descargó del amoníaco por calentamiento lento hasta la temperatura del ambiente. Luego se la vertió en agua helada y se la extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron dos

veces con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta sequedad en evaporador giratorio. Se obtuvo 13-etil-3-metoxi-D-homogona-2,5(10),16-trien-17aBeta-ol; punto de fusión 166-170°C en diclorometano.

5. d) Se trató con una suspensión de 15 g de carbonato argéntico sobre Speedex en unos 100 cc de benceno una solución de 1 g de 13-etil-3-metoxi-D-homogona-2,5(10),16-trien-17aBeta-ol en 100 cc de benceno y se calentó la mezcla en reflujo bajo argón durante 48 horas. Se filtró la mezcla, se evaporó el filtrado y el residuo se cromatografió en 30 g de Alox neutro (actividad III) utilizando benceno como eluente obteniéndose la 13-etil-3-metoxi-D-homogona-2,5(10),16-trien-17a-ona, de punto de fusión 168-172°C.
10. e) Se añadió a una suspensión de bromuro de etinil magnesio preparada a partir de 1 g de doladuras de magnesio, 4 cc de bromuro de etilo y acetileno seco en exceso en 30 cc de tetrahidrofurano una solución de 0,9 g de 13-etil-3-metoxi-D-homogona-2,5(10),16-trien-17a-ona bruta en 20 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se agitó la mezcla bajo acetileno y a 25°C durante 20 horas, se la descompuso cuidadosamente con agua helada y se la filtró por succión sobre Speedex. Se extrajo el filtrado tres veces con éter, se lavaron con agua las fases orgánicas,
15. se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad en un evaporador giratorio, lo que dió 13-etil-3-metoxi-D-homo-18,19-dinor-17aAlfa-pregna-2,5(10),16-trien-20-in-17a-ol.
20. c) Preparación de 13-etil-17a-hidroxi-D-homo-18,19-
- 25.

-dinor-17aAlfa-pregna-5(10),16-dien-20-in-3-ona-
-etilencetal

- a)
5. Se redujo en un evaporador giratorio hasta unos 30 cc de volumen una suspensión de 3,1 g de 13-etil-3-me
toxi-D-homogona-2,5(10),16-trien-17aBeta-ol en 30 cc de
diclorometano y 25 cc de etilenglicol y se la trató con
15 cc de ácido acético glacial. Al cabo de 18 horas de
agitación bajo argón y a 25°C, se vertió la solución ho-
mogénea en hidróxido sódico acuoso 3-N enfriado por hie-
lo y se extrajo tres veces con éter la fase alcalina. Se
10. lavaron tres veces con agua las fases orgánicas, se se-
caron sobre sulfato de magnesio y se concentraron hasta
sequedad en un evaporador giratorio. Después de cromato-
grafía en 120 g de gel de sílice (0,06-0,2 mm) con hexano/
15. acetato de etilo (5:1) como eluente, se obtuvo etilencetal
amorfo de 13-etil-17aBeta-hidroxi-D-homogona-5(10),16-
-dien-3-ona.
- b)
20. A 5°C se trató con 30 cc de una solución 1-molar
de trióxido de cromo en piridina/agua (10:1) una solución
de 3,68 g de etilencetal de 13-etil-17aBeta-hidroxi-D-ho-
mogona-5(10),16-dien-3-ona en 60 cc de piridina. Después
de agitar a 25°C durante 18 horas, se trató la mezcla con
agua helada y con éter, se la filtró bajo vacío sobre
25. Speedex y se extrajo tres veces con éter la fase acuosa
del filtrado. Se lavaron tres veces con agua las fases or-
gánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evapo-
raron en un evaporador giratorio. Después de cromatogra-
fia en 100 g de gel de sílice (0,06-0,2 mm) con hexano-
-acetato de etilo como eluente, se obtuvo 13-etil-D-homo

gona-5-(10),16-dien-3,17a-dien-3-etilencetal; punto de fusión 86-88°C (en éter); $[\alpha]_{589}^{25} = +52^{\circ}$ (c = 0,105 en dioxano).

5. o) Se añadió una solución de 2,6 g del 13-etil-D-homo-5-(10),16-dien-3,17a-dien-3-etilencetal en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto a una suspensión de bromuro de etinilmagnesio preparada a partir de 2 g de doladuras de magnesio, 8 cc de bromuro de etilo y acetileno seco en exceso, en 100 cc de tetrahidrofurano. Se agitó la mezcla
10. bajo acetileno y a 25°C durante 20 horas, se la descompuso cuidadosamente con agua helada, se la recubrió con éter y se la convirtió, por adición de ácido sulfúrico acuoso 3N, en un sistema bifásico homogéneo. Se extrajo tres veces con éter la fase acuosa, se lavaron los extractos orgánicos una vez con solución acuosa de bicarbonato
15. y una vez con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad en un evaporador giratorio. Se obtuvo 13-etil-17a-hidroxi-D-homo-18,19-dien-17a-alfa-pregna-5(10),16-dien-20-in-3-on-etilencetal bruto, en forma de una espuma amarilla.
- 20.

D) Preparación de 17aBeta-hidroxi-D-homoestra-5(10),16-dien-3-on-etilencetal

25. Se adicionaron a 0°C con agitación y bajo argón 13,3 cc de una solución de alrededor de 0,75-M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno a una solución de 3,3 g de D-homoestra-5(10),16-dien-3,17a-dien-3-etilencetal en 50 cc de benceno. Después de agitarse durante 45 minutos a 0°C se vertió la mezcla sobre agua helada y se extrajo tres veces con éter. Se lavaron las fases orgánicas

- dos veces con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en un evaporador giratorio. La cristalización en éter seguido de la cromatografía de las aguas madres en gel de sílice dió, respectivamente, 2,85 g y 0,37 g de 17 α Beta-hidroxi-D-homoestra-5(10),16-dien-3-on-etilencetal; punto de fusión 166 $^{\circ}$ -168 $^{\circ}$ C.
- 5.

E) Preparación de 13-etil-17 α Beta-hidroxi-D-homogona-5(10),16-dien-3-on-3-etilencetal

- Se adicionaron a 0 $^{\circ}$ C con agitación y bajo argón
10. 13,3 cc de una solución alrededor 0,75-M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno a una solución de 3,4 g de 13-etil-D-homogona-5(10),16-dien-3,17 α -dion-3-etilencetal en 50 cc de benceno. Después de agitarse durante 60 minutos a 0 $^{\circ}$ C se vertió la mezcla sobre agua helada y
15. se extrajo tres veces con éter. Se lavaron las fases orgánicas dos veces con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en un evaporador giratorio. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtuvieron 3,2 g de 13-etil-17 α Beta-hidroxi-D-homogona-5(10),16-dien
20. -3-on-3-etilencetal amorfo.

- Los D-homoesteroides de la fórmula I poseen actividad hormonal, o sea actividad fuertemente gestágena e inhibidora de la ovulación. Pueden hallar empleo, por ejemplo, como antifertilizantes o reguladores del ciclo.
25. Para ello pueden administrarse dosis de 0,01 a 0,1 mg/kg. Además se ha observado una actividad androgénica, especialmente en los D-homoesteroides de la fórmula I en donde R^{17 α Alfa} representa un átomo de hidrógeno.

Los D-homoesteroides de la fórmula I pueden

- emplearse en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico compatible que puede ser un material de vehículo inerte, orgánico o inorgánico, apropiado para administración enteral o parenteral tal como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones).

Los ejemplos que siguen ilustran el presente invento.

EJEMPLO 1

15. Se trató con 1,8 g de ácido oxálico en 50 cc de agua una solución de 3,9 g de 3-metoxi-D-homo-19-nor-17aAlfa-pregna-2,5(10),16-trien-20-in-17a-ol bruto en 90 cc de metanol y 50 cc de cloroformo. Después de agitar a 25°C durante 3 horas, se vertió la mezcla en solución acuosa de bicarbonato enfriada por hielo, se eliminó el metanol en un evaporador giratorio y se extrajo la fase acuosa tres veces con éter/acetato de etilo(1:1). Se lavaron dos veces con agua las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en un evaporador giratorio, hasta sequedad. Después de cromatografía en 250 g de Alox (neutro III) con diclorometano como eluyente, se obtuvo 17a-hidroxi-D-homo-19-nor-17aAlfa-pregna-5(10),16-dien-20-in-3-ona; punto de fusión: 182-184°C (en hexano); $[\alpha]_D^{25} = -31a$ (c = 0,100 en dioxano).

EJEMPLO 2

- Se trató con 1,6 cc de ácido clorhídrico con -
centrado y con 2 cc de agua una solución de 3,2 g de 3-me
toxi-D-homo-19-nor-17aAlfa-pregna-2,5(10),16-trien-20-in-
17a-ol bruto en 40 cc de metanol y se la mantuvo a 25° C
5. durante 18 horas. Luego se vertió la mezcla en salmuera,
se la extrajo tres veces con diclorometano y las fases or-
gánicas se lavaron una vez con solución de bicarbonato,
se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron hasta
10. sequedad en el evaporador giratorio. Después de cromato-
grafía en 150 g de Alox (neutro III) con hexano/acetato
de etilo (4:1) como eluente, se obtuvo 17a-hidroxi-D-ho-
mo-19-nor-17aAlfa-pregna-4,16-dien-20-in-3-ona; punto de
fusión 190-191°C; $[\alpha]_{589}^{25} = -202^{\circ}$ ($\alpha = 0,102$ en dioxo-
15. no).

EJEMPLO 3

- Se trató con 0,5 cc de ácido clorhídrico concen-
trado y 1 cc de agua una solución de 3 g de 13-etil-17a-
-hidroxi-D-homo-18,19-dinor-17aAlfa-pregna-5(10),16-dien-
20. -20-in-3-on-etilencetal bruto en 40 cc de metanol. Al cabo
de 2 1/2 horas de permanencia a 25°C se neutralizó la mez-
cla con solución acuosa de bicarbonato, se excluyó el me-
tanol en un evaporador giratorio y se extrajo con dicloro-
metano el residuo acuoso. Se lavaron con agua las fases
25. orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico y se concentra-
ron hasta sequedad en un evaporador giratorio. Después de
cromatografía en 100 g de Alox (neutro II) con dicloromo-
etano como eluente, se obtuvo 13-etil-17a-hidroxi-D-homo-
18,19-dinor-17aAlfa-pregna-4,16-dien-20-in-3-ona; punto de

fusión 227-230°C (en diclorometano/metanol); $[\alpha]_{589}^{25} = -197^{\circ}$ (c = 0,072 en dioxano)

EJEMPLO 4

5. Se trató con 0,4 cc de ácido clorhídrico concentrado y 1 cc de agua una solución de 0,9 de 13-etil-3-metoxi-D-homo-18,19-dinor-17aAlfa-pregna-2,5(10)16-trien-20-in-17a-ol bruto en 20 cc de metanol. Al cabo de 4 horas se procedió a la elaboración final de la mezola como en el Ejemplo 3. Se obtuvo 13-etil-17a-hidroxi-D-homo-10. 18,19-dinor-17aAlfa-pregna-4,16-dien-20-in-3-ona.

EJEMPLO 5

15. Se trató con 4 cc de ácido clorhídrico acuoso 1-N y con 0,4 cc de ácido clorhídrico acuoso concentrado una suspensión de 3,2 g de 17aBeta-hidroxi-D-homoestra-5-(10),16-dien-3-on-etilencetal en 15 cc de metanol y se agitó la mezola a 0°C durante 15 horas, resultando una solución homogénea. Se evaporó el metanol en un evaporador giratorio, se trató el residuo con agua helada y luego se extrajo tres veces con diclorometano. Después de 20. lavado con solución de bicarbonato, secado sobre sulfato sódico y concentración en un evaporador giratorio se adsorbió el producto bruto obtenido en 100 g de gel de sílice (0,06-0,2 mm). La elución con diclorometano/éter al 1% dió 2,5 g de 17aBeta-hidroxi-D-homoestra-4,16-en-25. -3-ona; punto de fusión 132°C-133°C $[\alpha]_{589}^{25} = + 29^{\circ}$ (c = 0,100 en dioxano).

EJEMPLO 6

Se trató una solución de 3 g de 3-metoxi-D-homoestra-2,5(10),16-trien-17aBeta-ol en 150 cc de meta -

- nol con 30 cc de ácido clorhídrico acuoso 1-N y se mantuvo a 25°C durante 15 horas. Se evaporó el metanol sobre un evaporador giratorio y se extrajo el residuo acuoso tres veces con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas con solución de bicarbonato se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron sobre un evaporador giratorio. Se obtuvieron 2,8 g de 17aBeta-hidroxi-D-homocestra-4,16-dian-3-ona; punto de fusión 132-133°C.
- 5.

EJEMPLO 7

10. Se trató una solución de 3,14 g de 13-etil-3-metoxi-D-homogona-2,5(10),16-trien-17aBeta-ol en 150 cc de metanol con 10 cc de ácido clorhídrico acuoso 1-N y con 3 cc de ácido clorhídrico acuoso concentrado y se agitó a 25°C durante 12 horas. Se evaporó el metanol en un evaporador giratorio y se extrajo el residuo acuoso tres veces con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas con solución de bicarbonato, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en un evaporador giratorio. Se obtuvieron 2,9 g de 13-etil-17aBeta-hidroxi-D-homogona-4,16-dien-3-ona; punto de fusión 191-192°C.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 8

25. Se trató una suspensión de 3,2 g de 13-etil-17aBeta-hidroxi-D-homogona-5(10),16-dien-3-ona en 20 cc de metanol con 5 cc de ácido clorhídrico acuoso 1-N y 0,3 cc de ácido clorhídrico acuoso concentrado y se agitó durante 2 horas. La solución homogénea se mantuvo a +5°C durante 2 días y medio, después de lo cual se separaron 0,93 g de 13-etil-17aBeta-hidroxi-D-homogona-4,16-dien-3-ona cristalina. Después de la elaboración final

usual del filtrado y cromatografía en gel de sílice se obtuvo 1,0 g más de 13-etil-17 α Beta-hidroxi-D-homogona-4,16-dien-3-ona; punto de fusión 191 $^{\circ}$ -192 $^{\circ}$ C [alfa] $_{589}^{25} = +12^{\circ}$ (c = 0,101 en dioxano).

5.

EJEMPLO 9

- Con agitación, bajo argón y a -20 $^{\circ}$ C se adicionaron 12 cc de una solución etérea de alrededor 2-M de n-butil-litio a una solución de 1,16 g de trans-1,2-dicloroetileno en 20 cc de éter. Después de agitarse a -20 $^{\circ}$ C durante 30 minutos se adicionó con agitación una solución de 1 g de D-homoestra-5(10),16-dien-3,17 α -dien-3-etilencetol en 20 de éter, y se agitó la mezcla durante 2 horas a 0 $^{\circ}$ C y durante 1 hora y media a 25 $^{\circ}$ C. Se vertió la mezcla en una solución acuosa de cloruro amónico enfriada por hielo y se extrajo tres veces con éter. Se lavaron las fases orgánicas con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en un evaporador giratorio.
10. Los 1,5 g de substancia bruta obtenidos se cristalizaron en diclorometano/éter lo que dió 0,48 g de 13-etil-21-cloro-17 α -hidroxi-D-homo-18,19-dinor-17 α Alfa-pregna-5(10),16-dien-20-in-3-ona-etilencetol, obteniéndose otros 0,47 g de éste después de cromatografía de las aguas madres en gel de sílice; punto de fusión 191 $^{\circ}$ -192 $^{\circ}$ C; [alfa] $_{589}^{25} = -143^{\circ}$ (c = 0,102 en dioxano).
15. Se trató una solución de 0,5 g de 13-etil-21-cloro-17 α -hidroxi-D-homo-18,19-dinor-17 α Alfa-pregna-5(10),16-dien-20-in-3-ona-etilencetol en 20 cc de metanol con 10 cc de ácido clorhídrico acuoso 1-N y se agitó a 25 $^{\circ}$ durante 24 horas. Después de separar el metanol
- 20.
- 25.

- en un evaporador giratorio se repartió el residuo entre éter y solución acuosa de bicarbonato, se lavaron las fases etéreas con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en un evaporador giratorio. La cristalización en éter/hexano dió 0,35 g de 13-etil-21-cloro-17a-hidroxi-D-homo-18,19-dinor-17aAlfa-pregna-4,16-dien-20-in-3-ona; punto de fusión 198^o-199^o [alfa]₅₈₉²⁵.

EJEMPLO 10

- Con agitación, bajo argón y a 0^oC se adicionaron 7,5 cc de una solución alrededor 1,5-M de metil-litio a una solución de 3,4 g de D-homoestra-5(10),16-dien-3,17a-diona-3-etilencetal en 20 cc de tetrahidrofurano. Después de agitarse a 0^oC durante 1 hora se vertió la mezcla en agua helada y se extrajo cuatro veces con éter. Se lavaron las fases etéreas con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron en un evaporador giratorio. Los 4 g de sustancia bruta obtenidos se adsorbieron en 150 g de gel de sílice (0,06-0,2 mm) y se eluyeron con diclorometano, lo que dió 2,8 g de 13-etil-17aBeta-hidroxi-17a-metil-D-homogona-5(10),16-dien-3-ona-etilencetal amorfo.

- Se trató una solución de 2,5 g de 13-etil-17aBeta-hidroxi-17a-metil-D-homogona-5(10),16-dien-3-ona-etilencetal en 30 cc de metanol con una solución de 0,25 g de ácido oxálico en 10 cc de agua y se mantuvo a 5^oC durante 4 días y a 25^oC durante 24 horas. La mezcla se hizo ligeramente alcalina con una solución de amoníaco acuoso, se separó el metanol en un evaporador giratorio y se extrajo el residuo acuoso con diclorometano. Las

fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron en un evaporador giratorio. El residuo se adsorbió en 150 g de gel de sílice (0,06-0,2 mm) y se eluyó con benceno, lo que dió 0,12 g de 13-etil-

5. -17aBeta-hidroxi-17a-metil-D-homogona-4,16-dien-3-ona; punto de fusión 159-160°C; $[\alpha]_{D}^{25} = -54^{\circ}$ (c = 0,099 en dioxano).

El ejemplo que sigue ilustra una preparación farmacéutica que contiene un D-homoesteroide de la fórmula I:

10.

EJEMPLO A

Puede prepararse una pastilla para administración oral de la composición siguiente :

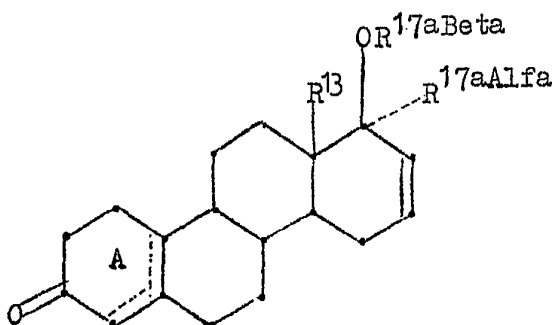
15.	13-etil-17a-hidroxi-D-homo-18,19-- -dior-17aAlfa-pregna-4,16-dien -20-in-3-ona	1 mg
	Lactosa	60 mg
	Almidón	37 mg
	Talco	1,8 mg
20.	Estearato de magnesio	<u>0,2 mg</u>
	Peso total	100,0 mg

REIVINDICACIONES

25. Describo el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 13989/74 del 18 de octubre de 1974.

1.- Un procedimiento para la preparación de D-homoesteroides de la fórmula general

5.



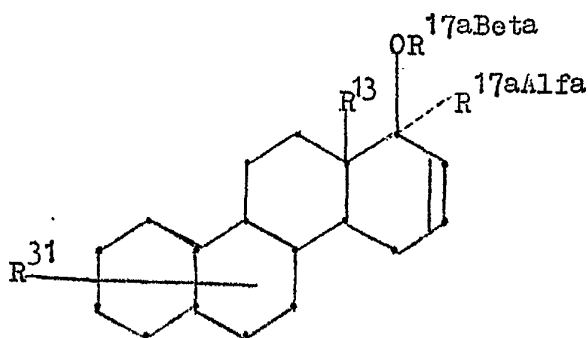
(I)

en la que

10. R^{13} representa un grupo de alquilo inferior,
 $R^{17aBeta}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de acilo o alquilo inferior y
 $R^{17aAlfa}$ representa alquilo inferior, un átomo de hidrógeno o un grupo de etinilo, 1-propinilo, vinilo, cloroetinilo, butadinilo o propadienilo y la línea de trazos en el anillo A denota un enlace carbono-carbono adicional en la posición 4,5- o 5(10), cuyo procedimiento comprende
- 15.
20. hidrolizar un compuesto de la fórmula general

20.

25.



(II)

en la que

- R^{13} , $R^{17aBeta}$ y $R^{17aAlfa}$ tienen el significado antes indicado y

R^{31} representa una fracción hidrolizable para formar una agrupación 3-ceto-delta⁴ o 3-ceto-delta⁵⁽¹⁰⁾.

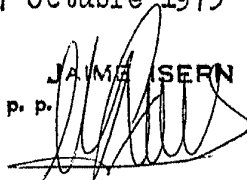
5. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma preferente de su realización se forma un D-homoesteroide de la fórmula I en donde R^{13} representa un grupo de alquilo inferior, $R^{17aBeta}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de acilo o de alquilo inferior y $R^{17aAlfa}$ representa un grupo de etinilo, 1-propinilo, vinilo, cloroetinilo o propandienilo y en donde la línea de trazos en el anillo A denota un enlace carbono-carbono adicional en la posición 4,5 o 5(10).
10. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2 caracterizado porque más particularmente se forma un D-homoesteroide de la fórmula I, en donde R^{13} representa un grupo de metilo o etilo y el doble enlace en el anillo A se encuentra presente en la posición 4,5.
15. 4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 3, caracterizado porque también particularmente se forma un D-homoesteroide de la fórmula I, en donde $R^{17aAlfa}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de etinilo, cloroetinilo o butadinilo y $R^{17aBeta}$ representa un átomo de hidrógeno.
20. 5.- Un procedimiento para la preparación de D-homoosteroides.
- 25.

Según se describe y reivindica en la presente

memoria descriptiva que consta de 23 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 17 Octubre 1975

p.a.

JAIMÉ ISEÑ
p. p. 
Firmado: JOSE L. MORA

MLA.