

13 ENE. 1977



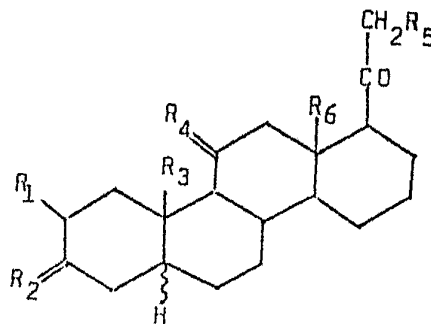
443,825

CONCEDIDA
MEMORIA DESCRIPTIVA

de una Patente de Invención a nombre de :
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en l Berlin 65,
Müllerstrasse 170/172 y en 4619 Bergkamen,
Waldstrasse 14 (Alemania); por : "PROCEDI-
MIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMO-20-
CETO-PREGNANOS".

Int. Cl. C07d // A61K

El invento concierne a un procedimiento para la pre-
paración de nuevos D-homo-20-ceto-pregnanos de la fórmula gene-
ral I



(I)

en donde R_1 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alcoholo,
alcoxi y azido;



R_2 significa oxígeno, $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OR}_7 \end{array}$ ó $\begin{array}{c} \text{OR}_7 \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$, teniendo R_7 el significado de hidrógeno, alcoholo inferior o acilo con hasta 5 átomos de carbono;

R_3 significa hidrógeno o metilo;

5 R_4 significa oxígeno, dos átomos de hidrógeno, $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$ ó $\begin{array}{c} \text{DH} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$;

R_5 significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, azido, mercapto, tioacetoxi, tiopropoxi, tiociano, ciano, dialcoholamino, morfolino, tiomorfolino y piperazino;

R_6 significa metilo o etilo,

10 pudiendo estar en posición α ó β el átomo de hidrógeno de la posición 5; así como sus sales por adición de ácido.

Como alcoholo o alcoxi deben entenderse los radicales alifáticos que se derivan de alcanos de cadena recta o ramificada con hasta 15 átomos de carbono. Se prefieren los que tienen hasta 8 átomos de carbono. Se mencionarán a modo de ejemplo metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, ter.-butilo, iso-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, ter.-pentilo, neopentilo, etc., así como sus compuestos con agrupación oxi tales como isobutoxi o n-pentoxi.

20 Los grupos dialcoholamino contienen grupos alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, no necesitando de ningún modo ser idénticos los grupos alcoholo situados junto a un átomo de nitrógeno. A modo de ejemplo se mencionarán los radicales metilo, etilo e isobutilo.

25 Como acilo inferior han de entenderse especialmente los radicales orgánicos que se derivan de ácidos alcanóicos in-



feriores. Se mencionarán por ejemplo los radicales acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo.

Los ácidos contenidos en sales por adición de ácido se derivan de los ácidos que pueden ser administrados de modo farmacológicamente inocuo. Se mencionarán a modo de ejemplo ácido láctico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido ascórbico, ácido succínico y ácido maleico.

Los nuevos D-homo-20-cetopregnanos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Actúan especialmente como depresores del sistema central, como anestésicos y narcóticos, y además de una alta actividad poseen un corto tiempo de inducción. Después de un corto tiempo de inducción conducen, en el caso de administración por vía parenteral, a anestesia.

Es sabido que algunos compuestos esteroides, especialmente los de la serie del pregnano, tienen un efecto depresor del sistema central, son activos como anestésicos y narcóticos y ejercen una influencia sobre la permeabilidad de las membranas (véase J. A. Sutton, Postgrad. Med. J., 48 Suppl. 2 (1972)).

Los nuevos D-homo-20-cetopregnanos muestran, en comparación con los esteroides conocidos de la serie del pregnano, un tiempo de inducción sorprendentemente corto, junto con una alta actividad. Así, por ejemplo, la 3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona y la 3 α -hidroxi-D-homo-19-nor-5 β -pregnan-20-ona es cinco veces más activa después de un minuto p.i. (después de la inyección) en comparación con el conocido 21-hidroxi-5 β -pregnan-3,20-diona-21-hemisuccinato sódico.

La 2 β -etoxi-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona



es dos veces más activa que la sustancia comparativa antes indicada. Ciertamente, la 2 β -azido-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona es sólo igual de activa que la sustancia comparativa, pero se distingue por una iniciación del efecto absolutamente rápida.

5 Esta superior actividad anestésica fue investigada con ratones NMRI machos con un peso de 20-25 g. Para ello los compuestos esteroideos fueron suspendidos en aceite de ricino polihidroxi-
10 etilado al 10%, y con adición de solución de sal común al 0,9% se administraron por vía intravenosa en disposición aleatoria, siendo el volumen de inyección de 10 ml/kg de peso corporal y
 siendo inyectado en el espacio de 10 segundos. Inmediatamente después de la inyección, los animales de ensayo fueron colocados en posición dorsal sobre una placa calefactora (35°C) y se determinó la pérdida del reflejo de colocación. Se presentaba una pérdida de reflejo de colocación cuando los animales de ensayo no
15 se enderezaron en el espacio de 30 segundos en la posición ventral con contacto de todas las 4 patas con el substrato. La evaluación se efectuó mediante análisis Probit estadístico.

 Los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento son
20 apropiados en grado especial para la iniciación de la narcosis, siendo mantenida la anestesia después de inducción del estado de insensibilización por un anestésico por inhalación, tal como por ejemplo éter, halotano, gas hilarante, etc. Para diferentes operaciones terapéuticas o diagnósticas, el efecto anestésico de
25 los compuestos de acuerdo con el invento también es suficiente por sí sólo. El efecto anestésico puede ser mantenido en este caso por administración repetida o por administración continua.



Los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento conducen en general, en comparación con anestésicos esteroidicos hasta ahora conocidos, a efectos secundarios indeseables especialmente escasos.

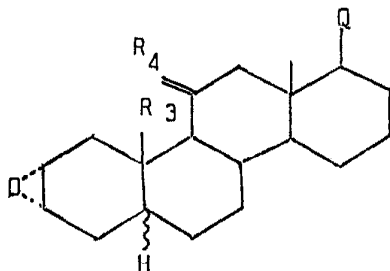
5 Los agentes anestésicos a base de los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento son formulados de modo correspondiente a la práctica farmacéutica usual con ayuda de uno o varios materiales excipientes, agentes inductores de la disolución o aglutinantes. Los preparados de los compuestos anestésicos
10 obtenidos de acuerdo con el invento son administrados en general por vía intravenosa, y en ciertos casos también por inyección intramuscular, por ejemplo en el caso de niños.

El margen de administración abarca la utilización en calidad de anestésico tanto en la medicina humana como también
15 en la medicina veterinaria. Una dosis de 0,1 a 5 mg/kg de peso corporal es suficiente en general en el caso de administración por vía intravenosa para un hombre medio. Las dosis preferidas se encuentran en general en el margen de 0,2 a 2 mg/kg. La dosis es dependiente del estado psíquico del paciente y del grado y de
20 la duración del efecto de insensibilización pretendido. Por variación de la dosis es posible alcanzar duraciones de la narcosis de 10 minutos hasta de una hora o incluso más. Cuando se ha de mantener un tiempo de insensibilización más largo, las dosificaciones pueden responder en general a la primera dosis o se
25 pueden utilizar en dosis menores. No obstante, se puede llevar a cabo también una administración continua, por ejemplo en una cantidad de 0,05 hasta 1 mg/kg/minuto.

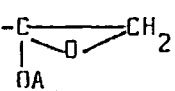


Cuando los preparados anestésicos deben ser administrados por vía intramuscular son necesarias en general dosis más elevadas, que por lo menos se encuentran en un valor dos veces mayor que en el caso de la administración por vía intravenosa.

5 El procedimiento para la preparación de D-homo-20-cetopregnanos de la fórmula general I, según el invento está caracterizado porque, de manera en sí conocida, óxido-D-homo-pregnanos de la fórmula general II



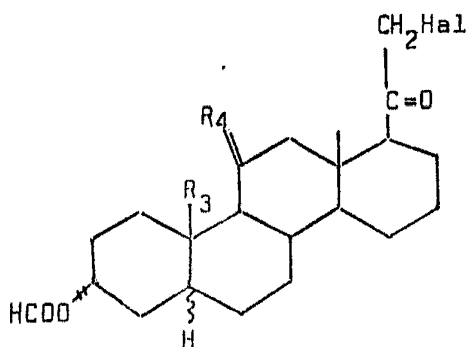
(II)

10 en donde R₃ y R₄ significan lo mismo que anteriormente, Q representa -CO-CH₂R₅ o  en donde R₅ tiene los significados

15 arriba indicados y Ac tiene el significado de acilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente acetilo, son sometidos a halogenación con un agente de halogenación, preferiblemente con halogenuros de hidrógeno o con halogenuros de metales alcalinos en solución ácida; o son sometidos a alcoxilación con alcoholes en solución ácida o son sometidos a alcoholación con alcoholuros de litio en presencia de sales de cobre monovalente; o se introduce en ellos el grupo azido con una azida de metal alcalino en un disolvente aprótico miscible con agua; o después

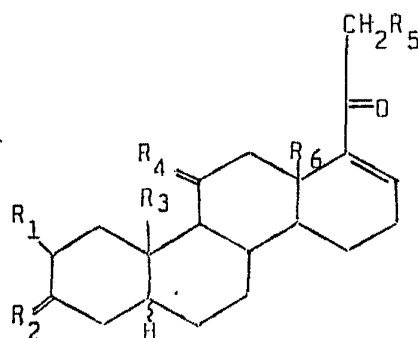


de cetalización de un grupo 20-ceto son sometidos a hidrogenación con aluminohidruro de litio en un éter, y se separa de nuevo el grupo protector; o porque, de manera en sí conocida, en formiloxi-D-homo-pregnanos de la fórmula general III



(III)

5 en donde R_3 y R_4 significan lo mismo que anteriormente y Hal representa cloro o bromo, se introduce el grupo azido con una azida de metal alcalino en un disolvente aprótico miscible con agua; o se introduce el grupo ciano o el grupo tiociano en un disolvente polar; o se introduce un radical tioacilo por tratamiento
20 con un tioacilato de metal alcalino en caliente; y eventualmente se le saponifica para formar el grupo mercapto, siendo separado al mismo tiempo el grupo 3-formilo; o primero se separa el grupo 3-formilo y a continuación se introduce un radical tioacilato por tratamiento con un tioacilato de metal alcalino en caliente; o
15 primero se separa el grupo 3-formilo y a continuación se introduce un grupo amino correspondiente por tratamiento con una amina secundaria alifática o cicloalifática, eventualmente sustituida con otros heteroátomos, y eventualmente se hace reaccionar con un ácido para formar la sal por adición de ácido; o porque
20 correspondientes D-homo-esteroides insaturados en Δ^{17} de la fórmula general IV



(IV)

en donde R_1 y R_5 son hidrógeno y $R_2 - R_4$ así como R_6 tienen los significados arriba mencionados, son hidrogenados catalíticamente de manera en sí conocida y eventualmente son hidroxilados en posición 11 de manera en sí conocida, se oxida el grupo 11-hidroxi o un grupo 3-hidroxi para formar el correspondiente grupo ceto, y se reduce un grupo 3-ceto eventualmente presente para formar el grupo 3-hidroxi, y eventualmente se invierte éste.

La introducción de un átomo de halógeno con un agente de halogenación en posición 2 en el caso de los 2,3-óxido-esteroides se efectúa de acuerdo con métodos en sí conocidos. Como agentes de halogenación se han manifestado como ventajosos o bien compuestos de halogenuro de hidrógeno, tales como fluoruro de hidrógeno o halogenuros de metales alcalinos, tales como cloruro de litio, en presencia de un ácido, tal como ácido acético o ácido perclórico. Como disolventes son apropiados tanto disolventes apróticos como también disolventes próticos miscibles con agua, tales como tetrahidrofurano, dimetilformamida, alcoholes tales como metanol o etanol, dimetilsulfóxido, dioxano, etc. La reacción se lleva a cabo en un margen de temperaturas de -70 hasta $+50^\circ\text{C}$.



La introducción de un grupo alcoxi en posición 2 se efectúa igualmente de acuerdo con métodos en sí conocidos. Para ello, el alcohol es hecho reaccionar a temperaturas de 0 a 60°C en presencia de un ácido mineral que sirve como catalizador y por sí mismo no reacciona con la agrupación 2,3-óxido con formación de un éster, tal como por ejemplo ácido sulfúrico o ácido perclórico. El alcohol sirve convenientemente al mismo tiempo como disolvente y puede ser utilizado en un exceso cualquiera que se desee, pudiendo ser ventajoso añadir agentes inductores de disolución, tales como por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano.

La alcoholación en posición 2 se efectúa igualmente de acuerdo con métodos en sí conocidos. Se ha manifestado como especialmente ventajosa la alcoholación con litio-dialcohol-cobre. Para ello se hacen reaccionar, por ejemplo, 2 moles de litio-alcoholo con un mol de yoduro de cobre monovalente en éter a bajas temperaturas y se obtiene una solución transparente de litio-dialcohol-cuprato, que es hecha reaccionar, en un pequeño exceso, convenientemente bajo un gas protector tal como nitrógeno o un gas noble, con el 2,3-óxidoesteroide. Como disolventes son apropiados especialmente éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano y dioxano.

La introducción del grupo azido en posición 2 se efectúa igualmente de acuerdo con métodos en sí conocidos. Un método preferido consiste en que se trata el 2,3-óxidoesteroide con una azida de metal alcalino tal como azida de litio, sodio o potasio, en un disolvente prótico o aprótico, miscible con agua, eventualmente en presencia de ácidos acuñosos, tales como ácido acético



diluido o ácido perclórico, a temperatura elevada hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

La hidrogenación del grupo 2,3-óxido en presencia de un grupo 20-ceto se efectúa igualmente de acuerdo con métodos en sí conocidos. En este caso es en sí necesario proteger el grupo 20-ceto, por ejemplo por cetalización, antes de efectuar la apertura de anillo epóxido propiamente dicha. Es especialmente ventajosa la cetalización con glicoles, tal como por ejemplo etilenglicol, en presencia de ortoésteres alcohólicos de ácido fórmico y un catalizador ácido, tal como ácido para-toluenosulfónico. El cetal preparado de este modo puede ser utilizado sin ningún tratamiento adicional para la apertura del anillo epóxido en un agente reductor fuerte, tal como por ejemplo aluminiohidru- ro de litio. Para ello, el 20,20-alcoholendioxi-2,3-epoxiesteroide es disuelto en un éter, tal como diisopropiléter, tetrahidrofurano o dioxano, se añade el agente reductor y se calienta. A continuación, el grupo protector es separado de nuevo a la temperatura ambiente por tratamiento con un ácido, por ejemplo con ácido sulfúrico diluido.

Las reacciones de sustitución en posición 21 se efectúan igualmente de acuerdo con métodos en sí conocidos.

Para la introducción de un grupo azido en posición 21, el 21-halógenoesteroide es hecho reaccionar por una azida de metal alcalino, tal como azida de litio, sodio o potasio, en un disolvente aprótico, miscible con agua, tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilformamida, a temperatura de -10 hasta +50°C, preferiblemente a la temperatura ambiente.



El grupo 3-formiloxi es separado a continuación o bien en medio ácido con ácidos minerales diluidos, tal como por ejemplo con ácido clorhídrico/metanol, o en medio básico con lejías diluidas, tal como por ejemplo lejía de potasa/metanol, con enfriamiento, siendo conveniente utilizar una atmósfera de gas protector.

Para la introducción del grupo ciano o del grupo tiociano en posición 21, el 21-halógenoesteroide es hecho reaccionar en un disolvente polar, tal como acetona, tetrahidrofurano o en un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, eventualmente también en presencia de agua, con un cianuro de metal alcalino o un tiocianato de metal alcalino, tal como por ejemplo cianuro de sodio o tiocianato de potasio a temperatura elevada hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

En las condiciones de reacción antes mencionadas es separado el grupo 3-formilo.

Para la introducción de un grupo tioacetilo en posición 21, el 21-halógenoesteroide, disuelto en un disolvente aprótico polar, tal como en una cetona, por ejemplo acetona o metil-isobutil-cetona, o en un éter, tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc., es tratado en caliente con un tioacilato de metal alcalino. Se pueden utilizar temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

El grupo formilo presente en posición 3 puede ser separado antes o después de la introducción del grupo aciltio. La separación del grupo formilo es posible tanto con bases como tam-



bien con ácidos. Se prefiere la separación con ácidos diluidos, tales como por ejemplo con cloruro de hidrógeno/metanol.

Eventualmente, el 21-tioacil-3-formiloxi-esteroide puede ser hecho reaccionar inmediatamente de modo directo o después de la saponificación ácida, para formar el 21-tioacil-3-hidroxi-esteroide, con bases; por ejemplo con hidróxido de potasio/metanol, para formar el 21-mercapto-3-hidroxi-esteroide. Esta reacción se efectúa convenientemente bajo una atmósfera de gas protector a la temperatura ambiente.

Para la introducción de un grupo amino en la posición 21, el 21-halógeno-3-hidroxi-esteroide es hecho reaccionar con la correspondiente amina en un disolvente inerte a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. Como disolventes inertes son apropiados en sí todos los disolventes que no reaccionan con los reaccionantes. A modo de ejemplo se mencionarán hidrocarburos tales como hexano, compuestos aromáticos tales como benceno, cetonas, tales como acetona, éteres tales como tetrahidrofurano, y derivados de ácidos tales como dietilformamida, etc.

La reducción de doble enlace en Δ^{17} se efectúa por hidrogenación con hidrógeno en presencia de un catalizador usualmente utilizado para reacciones de hidrogenación en dobles enlaces en el caso de esteroides. Son especialmente apropiados catalizadores de metal noble, tales como de platino o paladio eventualmente en forma finamente repartida sobre los materiales de soporte conocidos, tales como carbón, carbonato de calcio o carbonato de estroncio.



Como disolventes pueden utilizarse en sí todos los disolventes que sean inertes frente al agente reductor. Son apropiados por ejemplo alcoholes tales como metanol o etanol, y éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano, así como dimetilformamida o dietilacetamida o mezclas de estos disolventes.

La reducción se lleva a cabo a temperaturas de 0 a 40°C, preferiblemente a la temperatura ambiente.

La introducción de un grupo hidroxilo en posición 11 de esteroides de la fórmula I se efectúa preferiblemente por vía microbiológica, y se lleva a cabo de acuerdo con métodos de fermentación, tal como son en sí conocidos para el técnico en la materia. Un método preferido es la hidroxilación en posición 11a con cepas de hongos de la familia *Aspergillus*, tales como por ejemplo *Aspergillus ochraceus*.

Caso de que se desee, el grupo hidroxilo situado en posición 3 o en posición 11 puede ser oxidado de acuerdo con métodos en sí conocidos para formar el grupo 3-ceto o el grupo 11-ceto. Un agente oxidante apropiado es, por ejemplo, el ácido crómico en forma del complejo de ácido crómico y ácido sulfúrico (reactivo de Jones), del complejo de ácido crómico y piridina, y de ácido crómico en ácido acético acuoso.

También es apropiada la oxidación según Oppenauer con cetonas/tri-ter-butolato de aluminio. Otros métodos apropiados son la oxidación con N-bromoacetamida/butanol terciario en piridina acuosa y la oxidación con el complejo de piridina trióxido de azufre en dimetilsulfóxido/trietilamina.

La reducción de un grupo 3-ceto eventualmente presente



para formar el grupo 3-hidroxi en presencia de un grupo 11-ceto y/o 20-ceto, se efectúa igualmente de acuerdo con métodos en sí conocidos.

5 Agentes reductores apropiados son hidruros metálicos complejos tales como borohidruro de sodio en solución acuoso-
alcohólica, dioxano/agua, tetrahidrofurano/agua o piridina/agua; en calidad de disolvente, eventualmente en presencia de lejía de sosa, tri-ter.-butoxi-aluminio-hidruro de litio en tetrahidro-
10 furano a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente, trimetoxiborohidruro de sodio en lejía de sosa acuoso-metanólica o con hidrógeno en presencia de níquel Raney utilizando presión.

Una forma de realización preferida es la reducción con tri-ter.-butoxi-aluminio-hidruro de litio en tetrahidrofurano a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente.

15 No obstante, también es apropiada la reducción con tri-fenil-fosfina en isopropanol en presencia de tetracloruro de iridio.

20 Los compuestos 3-hidroxilados de la fórmula I, que habían sido preparados por ejemplo también mediante la reducción del grupo 3-ceto, pueden presentarse tanto en la configuración α como en la configuración β . Estas formas isómeras son transformadas una en otra eventualmente de acuerdo con métodos en sí conocidos de la isomerización.

25 Por ejemplo, la 3 α -hidroxi-D-homo-19-nor-5 α -pregnan-20-ona puede ser preparada a través de la etapa intermedia del 3 β -mesiloxi-esteroide, que es tratado con acetato de litio en caliente y a continuación con lejía de potasa, a partir del corres-



pondiente 3 β -hidroxi-D-homo-19-nor-5 α -pregnano.

Una forma preferida de realizaci3n de la isomerizaci3n consiste en que se hacen reaccionar, por ejemplo, 3 β -hidroxi-D-homo-19-nor-5 α -pregnanos con trifenilfosfina y 1cido f3rmico en presencia de 1ster dietilico de 1cido azodicarboxilico para formar el 3 α -formil-oxi-D-homo-19-nor-5 α -pregnano, y se saponifica 1ste, por ejemplo con lejia de potasa metan3lica, para formar el 3 α -hidroxi-D-homo-19-nor-5 α -pregnano.

No obstante, tambi3n es posible oxidar el 3 α -hidroxi-D-homo-19-nor-5 β -pregnano mediante oxidaci3n con 1cido cr3mico para formar el 3-ceto-D-homo-5 β -pregnano, que es hidrogenado con niquel Raney bajo presi3n en presencia de un 1cido carboxilico inferior, para formar el correspondiente 3 β -hidroxi-D-homo-19-nor-5 β -pregnano.

Preparaci3n del material de partida

Los D-homo-esteroides insaturados en Δ^{17} , utilizados para la preparaci3n de los compuestos de acuerdo con el invento, pueden ser preparados del siguiente modo:

Estran-17-onas son sometidas a etinilaci3n de manera en s3 conocida (memoria de patente alemana 1.096.354; J. Organ. Chem. 25 (1960) 1674), memoria de patente de los Estados Unidos 3.084.173). Los 17 β -hidroxi-17 α -etinil-estranos obtenidos de este modo son transformados de manera en s3 conocida en los correspondientes 16-deshidroesteroides (DT-OS 1.593.521). Despu3s de introducci3n de la cadena lateral de pregnano en posici3n 17, de acuerdo con m3todos en s3 conocidos (Helv. 26 (1943) 1004; DT-OS 1.668.688), se obtienen Δ^{16} -19-nor-20-cetopregnanos, los



5 cuales son hechos reaccionar para formar los correspondientes 16,17 α -metileneesteroides, por ejemplo de acuerdo con el método de Corey (E. J. Corey y M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. 84 (1962) 867; ibid. 84 (1962) 3.782). Un doble enlace Δ^4 eventual-
mente presente en el anillo A de la molécula esteroide puede ser
10 hidrogenado de acuerdo con métodos en sí conocidos, tal como por ejemplo con paladio sobre carbonato de calcio en dimetilforma-
mida, obteniéndose mezclas de los isómeros 5 α -H y 5 β -H, los cua-
les pueden ser separados fácilmente uno de otro mediante métodos
usuales de la química orgánica preparativa, tales como cromato-
grafía y/o cristalización fraccionada. A partir de los 16,17 α -
metileneesteroides saturados se preparan finalmente, de manera
en sí conocida, por ensanchamiento de anillo los D-homoesteroi-
des insaturados en Δ^{17} de la fórmula II (DT-OS 1.135.903).

15 De acuerdo con el esquema de reacción arriba indicado se prepararon los siguientes compuestos de partida:

1. 17 β -hidroxi-3 α -acetoxi-17 α -etinil-5 α -estrano;

punto de fusión 90°C;

2. 17 β -hidroxi-3 α -acetoxi-17 α -etinil-5 β -estrano;

20 punto de fusión 169°C;

3. 17 β -hidroxi-3 β -acetoxi-17 α -etinil-5 β -estrano;

punto de fusión 141°C.

4. 3 α -acetoxi-17-etinil-5 α -estr-16-eno;

$\xi_{228} = 10500$, ($\xi_{234} = 9290$)

25 5. 3 β -acetoxi-17-etinil-5 α -estr-16-eno;

$\xi_{228} = 10500$, ($\xi_{234} = 9360$), punto de fusión 122°C



6. 3 α -acetoxi-17-etinil-5 β -estr-16-eno;
 $\xi_{228} = 10400$, ($\xi_{234} = 9320$), punto de fusión 186 $^{\circ}$ C
7. 3 β -acetoxi-17-etinil-5 β -estr-16-eno;
 $\xi_{228} = 10400$, ($\xi_{234} = 9200$); punto de fusión 125 $^{\circ}$ C
- 5 8. 3 α -acetoxi-19-nor-5 α -pregn-16-en-20-ona;
 $\xi_{240} = 9320$, punto de fusión 148 $^{\circ}$ C
9. 3 β -acetoxi-19-nor-5 α -pregn-16-en-20-ona;
Punto de fusión 159 $^{\circ}$ C, $\xi_{239} = 9400$
- 10 10. 3 α -acetoxi-19-nor-5 β -pregn-16-en-20-ona;
 $\xi_{239} = 9220$, punto de fusión 98 $^{\circ}$ C
11. 3 β -acetoxi-19-nor-5 β -pregn-16-en-20-ona;
 $\xi_{240} = 9070$; punto de fusión 140 $^{\circ}$ C
12. 3 α -hidroxi-16 α ,17-metilen-19-nor-5 α -pregnan-20-ona;
punto de fusión 217 $^{\circ}$ C
- 15 13. 3 α -acetoxi-16 α ,17-metilen-19-nor-5 α -pregnan-20-ona;
punto de fusión 128 $^{\circ}$ C
14. 3 β -hidroxi-16 α ,17-metilen-19-nor-5 α -pregnan-20-ona;
punto de fusión 210 $^{\circ}$ C
- 20 15. 3 β -acetoxi-16 α ,17-metilen-19-nor-5 α -pregnan-20-ona;
punto de fusión 185 $^{\circ}$ C
16. 3 α -hidroxi-16 α ,17-metilen-19-nor-5 β -pregnan-20-ona;
punto de fusión 152 $^{\circ}$ C
17. 3 α -acetoxi-16 α ,17-metilen-19-nor-5 β -pregnan-20-ona;
punto de fusión 102 $^{\circ}$ C
- 25 18. 3 β -hidroxi-16 α ,17-metilen-19-nor-5 β -pregnan-20-ona;
punto de fusión 162,5 $^{\circ}$ C



19. 3β -acetoxi-16 α ,17-metilen-19-nor-5 β -pregnan-20-ona;
punto de fusión 154°C
20. 3 α -hidroxi-D-homo-19-nor-5 α -pregn-17-en-20-ona;
 $\xi_{233} = 9080$, punto de fusión 217°C
- 5 21. 3 α -acetoxi-2-homo-19-nor-5 α -pregn-17-en-20-ona;
 $\xi_{233} = 9210$, punto de fusión 153,5°C
22. 3β -hidroxi-D-homo-19-nor-5 α -pregn-17-en-20-ona;
 $\xi_{230} = 8870$, punto de fusión 187°C
- 10 23. 3 α -hidroxi-D-homo-19-nor-5 β -pregn-17-en-20-ona;
 $\xi_{233} = 9060$, punto de fusión 166°C
24. 3β -hidroxi-D-homo-19-nor-5 β -pregn-17-en-20-ona;
 $\xi_{232} = 9020$
25. 19-nor-pregna-4;16-dien-3,20-diona;
punto de fusión 176,5°C
- 15 26. 16 α ,17-metilen-19-nor-4-pregnen-3,20-diona;
punto de fusión 165,5°C
27. 16 α ,17-metilen-19-nor-5 α -pregnan-3,20-diona;
punto de fusión 137°C
28. 16 α ,17-metilen-19-nor-5 β -pregnan-3,20-diona;
20 punto de fusión 97,5°C
29. D-homo-19-nor-5 α -pregn-17-en-3,20-diona;
punto de fusión 172°C
30. D-homo-19-nor-5 β -pregn-17-en-3,20-diona;
punto de fusión 145,5°C o 137°C
- 25 31. 16 α ,17-metilen-18-metil-19-nor-4-pregnen-3,20-diona;
punto de fusión 130-132°C



32. 16 α ,17-metilen-18-metil-19-nor-5 α -pregnan-3,20-diona;
punto de fusión 152-153 $^{\circ}$ C
33. 16 α ,17-metilen-18-metil-19-nor-5 β -pregnan-3,20-diona;
punto de fusión 134-138 $^{\circ}$ C
- 5 34. 3 α -hidroxi-16 α ,17-metilen-18-metil-19-nor-5 β -pregnan-20-ona;
punto de fusión 122-123 $^{\circ}$ C
35. 3 β -hidroxi-16 α ,17-metilen-18-metil-19-nor-5 β -pregnan-20-ona;
punto de fusión 110-112 $^{\circ}$ C
36. 3 α -hidroxi-16 α ,17-metilen-18-metil-19-nor-5 α -pregnan-20-ona;
10 punto de fusión 127-128 $^{\circ}$ C
37. 3 β -hidroxi-16 α ,17-metilen-18-metil-19-nor-5 α -pregnan-20-ona;
punto de fusión 105-106 $^{\circ}$ C
38. 3 α -hidroxi-18-metil-D-homo-19-nor-5 β -pregn-17-en-20-ona;
punto de fusión 127-128 $^{\circ}$ C
- 15 39. 3 β -hidroxi-18-metil-D-homo-19-nor-5 β -pregn-17-en-20-ona;
punto de fusión 151-153 $^{\circ}$ C
40. 3 α -hidroxi-18-metil-D-homo-19-nor-5 α -pregn-17-en-20-ona;
punto de fusión 141-143 $^{\circ}$ C.
41. 3 β -hidroxi-18-metil-D-homo-19-nor-5 α -pregn-17-en-20-ona;
20 punto de fusión 117-119 $^{\circ}$ C.

Ejemplo 1.

A una mezcla de 10 ml de fluoruro de hidrógeno, 13 ml de tetrahidrofurano y 6,5 ml de cloroformo se añade gota a gota con lentitud a -60 $^{\circ}$ C una solución de 3 g de 2 α ,3 α -epoxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona, en 20 ml de cloroformo. La mezcla de reacción es agitada a -30 $^{\circ}$ C durante 2 horas. A continuación se vierte en hielo/agua que contiene bicarbonato de potasio, se extrae con.



cloruro de metileno, se lava con agua a neutralidad y se concentra por evaporación en vacío. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice y recrystalizado en acetato de etilo. Se obtienen 1,7 g de 2 β -flúor-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona de punto de fusión 171-174°C.

La 2 α ,3 α -epoxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona utilizada como material de partida fue preparada del siguiente modo:

Una solución de 4,2 g de 3 β -hidroxi-D-homo-pregnan-5,17(17a)-dien-20-ona en 500 ml de metanol es hidrogenada en presencia de 900 mg de paladio/carbón (al 10%), hasta que está terminada la absorción de hidrógeno. El catalizador es separado por filtración y la solución es concentrada por evaporación en vacío. Después de recrystalización en metanol se obtienen 3,1 g de 3 β -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona de punto de fusión 190-191°C.

Una solución de 2,3 g de 3 β -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona en 20 ml de piridina es enfriada a 0°C y mezclada gota a gota con agitación con 1,15 ml de cloruro de metanosulfonilo. Se agita posteriormente durante 20 minutos a 20°C, se precipita en hielo/agua, se filtra con succión el producto precipitado, se le recoge en cloruro de metileno, se le lava con agua y se le concentra por evaporación en vacío. Una muestra analítica de la 3 β -mesiloxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona funde a 139-140°C después de recrystalización en acetona.

15,2 g de 3 β -mesiloxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona son disueltos en 250 ml de benceno absoluto, se añaden 150 g de óxido de aluminio neutro y se agita vigorosamente durante 22 horas. A continuación se filtra, el producto filtrado se concentra por



evaporación en vacío y el residuo se recristaliza en metanol. Se obtienen de este modo 7,5 g de D-homo-5 α -pregn-2-en-20-ona de punto de fusión 122-123,5°C.

5 4,6 g de D-homo-5 α -pregn-2-en-20-ona en 140 ml de cloruro de metileno son mezclados con 4,6 g de ácido meta-cloroperbenzoico y dejados reposar a 25°C durante 22 horas. Después de ello se diluye con cloruro de metileno, se lava con solución diluída de hidróxido de sodio y con agua, se concentra por evaporación en vacío, y el residuo se recristaliza en acetona/hexano.
10 Se obtienen 3,2 g de 2 α ,3 α -epoxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona de punto de fusión 133-135°C.

Ejemplo 2.

15 1,1 g de 2 α ,3 α -epoxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona son agitados a la temperatura ambiente durante 22 horas con 3,3 g de cloruro de litio en 20 ml de ácido acético. Después de precipitación con agua, el precipitado se filtra con succión y se recoge en cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno es concentrada por evaporación en vacío y el residuo es recristalizado en acetona/hexano. La 2 β -cloro-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona obtenida de este modo funde a 167-170°C.
20

Ejemplo 3.

Análogamente a como se describe en el Ejemplo 2, a partir de 2 α ,3 α -epoxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona con bromuro de litio en ácido acético, se obtiene la 2 β -bromo-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona. Punto de fusión 141°C (con descomposición).
25

Ejemplo 4.

500 mg de 2 α ,3 α -epoxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona son agi-



tados a 25°C durante 1 hora en 40 ml de metanol con 0,5 ml de ácido perclórico al 70%. A continuación se incorpora por agitación en una solución acuosa de bicarbonato de potasio y se extrae con acetato de etilo. El extracto es lavado con agua, secado y concentrado por evaporación en vacío. Después de recristalización en acetona/hexano se obtienen 310 mg de 3 α -hidroxi-2 β -metoxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona de punto de fusión 156-158°C.

Ejemplo 5.

500 mg de 2 α ,3 α -epoxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona son agitados a 25°C durante 16 horas en 60 ml de n-butanol con 0,6 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después de efectuar tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 4, se obtienen 295 mg de 2 β -butoxi-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona de punto de fusión 107-110°C.

Ejemplo 6.

A una suspensión de 12 g de yoduro de cobre monovalente (0,063 moles) en 30 ml de éter a -40°C se añaden gota a gota bajo argón 86 ml de una solución etérea de litio-metilo (0,126 moles). A continuación se añade gota a gota lentamente una solución de 12 g de 2 α ,3 α -epoxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona en 75 ml de tetrahidrofurano y 75 ml de éter, de manera que la temperatura interior no suba por encima de -20°C. La mezcla de reacción es agitada durante 30 horas a -20°C, es mezclada con solución acuosa de cloruro de amonio y diluida con acetato de etilo. La fase orgánica es separada, lavada con agua y concentrada por evaporación. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice y la 3 α -hidroxi-2 β -metil-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona separada (7,1 g)



es recristalizada en cloruro de metileno/isopropiléter, punto de fusión 173-175°C.

La 2 α ,3 α -epoxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona utilizada como material de partida fue preparada del siguiente modo:

5 17,7 g de 3 β -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona son disueltos en 170 ml de piridina, enfriados a 0-5°C, mezclados con 8,5 ml de cloruro de ácido metanosulfónico y agitados durante 30 minutos a la temperatura ambiente. A continuación se precipita en hielo/agua, el producto se filtra con succión, se lava
10 con agua y se seca. Se obtienen 22 g de 3 β -mesiloxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona de punto de fusión 149-149,5°C (con descomposición).

15 21,9 g de mesilato son agitados en 500 ml de benceno con 250 g de óxido de aluminio neutro durante 18 horas a la temperatura ambiente. Se separa por filtración del óxido de aluminio y el producto filtrado se concentra por evaporación. Se obtienen 16,2 g de D-homo-5 α -pregn-2-en-11,20-diona (punto de fusión 165-169°C).

20 11,2 g de D-homo-5 α -pregn-2-en-11,20-diona son mezclados en 200 ml de cloruro de metileno con 11 g de ácido meta-cloroperbenzoico y agitados a la temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se diluye con cloruro de metileno, se lava con solución 2 N de hidróxido de sodio y con agua, se concentra por evaporación y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice.
25 Después de cristalización en cloruro de metileno-metanol se obtienen 8,4 g de 2 α ,3 α -epoxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona de punto de fusión 206-207°C.



A una solución de litio-di-n-butyl-cuprato (preparada a partir de 29 milimoles de n-butyl-litio y 14,5 milimoles de yoduro de cobre monovalente en 50 ml de éter) se añaden gota a gota a -30°C 820 mg de 2 α ,3 α -epoxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona en 25 ml de tetrahidrofurano, y se agita bajo argón durante 48 horas a 0-5°C. Después de efectuar tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 6, se obtienen 250 mg de 2 β -n-butyl-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona de punto de fusión 132-134°C.

Ejemplo 8.

10 10 g de 2 α ,3 α -epoxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona son disueltos en 200 ml de dimetilformamida, se añade una solución de 11,5 g de azida de sodio en 65 ml de agua y se agita bajo nitrógeno a 110°C durante 5 horas. A continuación se vierte en una solución de cloruro de sodio enfriada con hielo, el producto precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Después de recristalización en acetona/hexano se obtienen 5,2 g de 2 β -azido-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona de punto de fusión 132-135°C.

Ejemplo 9.

20 2 g de 21-bromo-3 α -formiloxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona son mezclados en 150 ml de etanol y 15 ml de agua con 1 g de cianuro de potasio y calentados a reflujo durante 1 hora. A continuación se incorpora con agitación en hielo/agua, se acidifica con ácido sulfúrico diluido y se extrae con cloruro de metileno. El extracto en cloruro de metileno es lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio y concentrado por evaporación. Después de recristalización en acetona/hexano se obtienen 910 mg



de 21-ciano-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona de punto de fusión 173-175°C.

La 21-bromo-3 α -formiloxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona utilizada como material de partida fue preparada del siguiente modo:

5 80 g de 3 α -formiloxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona son disueltos en 800 ml de benceno y 500 ml de acetato de isopropenilo, son mezclados con 6 ml de ácido sulfúrico concentrado y separados lentamente por destilación durante 9 horas. A continuación se diluye con benceno, se lava con solución de bicarbonato de sodio y con agua, y se concentra por evaporación. El residuo es cromatografiado sobre 10 gel de sílice, el 20-enolacetato se eluye con hexano/acetona (9:1) y se recristaliza en cloruro de metileno-isopropiléter. De esta manera se obtienen 56 g de 20-acetoxi-3 α -formiloxi-D-homo-5 α -pregn-20-en-11-ona de punto de fusión 151-154°C.

15 20 g de 20-acetoxi-3 α -formiloxi-D-homo-5 α -pregn-20-en-11-ona son disueltos en 500 ml de tetracloruro de carbono, se añaden 5 ml de epiclorhidrina, se enfría a 0°C y en el espacio de 5 minutos se añaden gota a gota 2,7 ml de bromo en 20 ml de tetracloruro de carbono. A continuación se diluye con cloruro de metileno, se lava 20 con solución de acetato de sodio, con solución de hidrógenosulfito de sodio y con agua y se concentra en vacío. De este modo se obtienen 21,5 g de 21-bromo-3 α -formiloxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona amorfa.

Ejemplo 10.

25 4 g de 21-bromo-3 α -formiloxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona son calentados a ebullición bajo nitrógeno durante 1 hora en 150 ml de acetona con 4 g de tioacetato de potasio. Después de ello se precipita en hielo/agua, se extrae con cloruro de metileno y se lava con agua. El extracto en cloruro de metileno es concentrado por evapora-



ción en vacío y el residuo es cromatografiado. Después de recristalización en acetona/hexano se obtienen 1,3 g de 21-acetiltio-3 α -formiloxi-D-homo-5 α -pregnen-11,20-diona de punto de fusión 171-175°C.

Ejemplo 11.

5 500 mg de 21-acetiltio-3 α -formiloxi-D-homo-5 α -pregnen-11,20-diona son agitados bajo argón durante 45 minutos en 10 ml de metanol así como 10 ml de cloruro de metileno, con 200 mg de hidróxido de potasio. Después de acidificar con ácido acético se recoge en cloruro de metileno, se lava con agua y el disolvente se concentra por evaporación en vacío. El residuo es purificado por cromatografía en capas. Después de recristalización en isopropiléter-cloruro de metileno se obtienen 215 mg de 21-mercepto-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnen-11,20-diona de punto de fusión 141-143°C.

10

Ejemplo 12.

15 2 g de 21-bromo-3 α -formiloxi-D-homo-5 α -pregnen-11,20-diona son agitados a 0-5°C durante 24 horas en 15 ml de cloruro de metileno y 15 ml de una solución metanólica al 3% de cloruro de hidrógeno. Se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua y el disolvente se concentra por evaporación en vacío. 1,7 g de la 21-bromo-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnen-11,20-diona obtenida de este modo son agitados a 60°C durante 5 horas en 30 ml de dimetilformamida con 2 g de tiopropionato de potasio. Después del enfriamiento se vierte en una solución de cloruro de sodio, el producto precipitado se filtra con succión, se seca y se recristaliza en acetona/hexano. Se obtienen de este modo 910 mg de 21-propioniltio-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnen-11,20-diona de punto de fusión 115-120°C.

20

25

Ejemplo 13.

1 g de 21-bromo-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregneno -11,20-



-diona es agitado a 60°C durante 5 horas en 15 ml de dimetilformamida con 1 g de tioacetato de potasio. Después de efectuar tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 12, y de recrystalizar en acetona/hexano se obtienen 430 mg de 21-acetiltio-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona de punto de fusión 148-151°C.

Ejemplo 14.

500 mg de 21-bromo-3 α -formiloxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona son disueltos en 10 ml de dimetilsulfóxido, mezclados con 600 mg de azida de sodio y agitados a la temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación se incorpora con agitación en hielo/agua, el producto precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se disuelve en cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno es concentrada por evaporación y el residuo es triturado con pentano. Se obtienen de este modo 410 mg de 21-azido-3 α -formiloxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona amorfa.

400 mg de 21-azido-3 α -formiloxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona son agitados bajo argón durante 1 hora a 0-5°C en 5 ml de metanol y 5 ml de cloruro de metileno con 80 mg de hidróxido de potasio. Después de ello se neutraliza con ácido acético, se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua y se concentra por evaporación en vacío. Después de recrystalización en isopropiléter-cloruro de metileno se obtienen 210 mg de 21-azido-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona de punto de fusión 153-155°C.



Ejemplo 15.

5 g de 20-acetoxi-2 α ,3 α ;20,21-bis-epoxi-D-homo-5 α -pregnano son disueltos en 150 ml de dimetilformamida, se añade una solución de 25 g de azida de sodio en 60 ml de agua y se agita bajo nitrógeno a 110°C durante 5 horas. A continuación se vierte en una solución de cloruro de sodio, se acidifica con ácido sulfúrico diluído, el producto precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Después de recristalización en acetona/hexano, se obtienen 3,7 g de 2 β ,21-diazido-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona de punto de fusión 148-151°C.

El 20-acetoxi-2 α ,3 α ;20,21-bis-epoxi-D-homo-5 α -pregnano utilizado como material de partida se preparó del siguiente modo:

20 g de D-homo-5 α -pregn-2-en-20-ona son disueltos en 200 ml de benceno y 125 ml de acetato de isopropenilo, son mezclados con 1,5 ml de ácido sulfúrico concentrado y separados lentamente por destilación durante 10 horas. Se somete a tratamiento y se cromatografía, tal como se describe en el Ejemplo 9. Después de recristalización en isopropiléter se obtienen 16 g de 20-acetoxi-D-homo-5 α -pregnan-2,20-dieno de punto de fusión 93-95°C.

10 g de 20-acetoxi-D-homo-5 α -pregnan-2,20-dieno son mezclados en 300 ml de cloruro de etileno con 20 g de ácido para-nitro-per-benzoico y son agitados a la temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación se diluye con cloruro de metileno, se lava con solución al 5%, enfriada con hielo, de hidrógenosulfito de sodio, después de ello con solución de bicarbonato de sodio y con agua, se seca y se concentra por evaporación en vacío. Por trituración con hexano se obtienen 6,5 g de 20-acetoxi-2 α ,3 α ;20,21-bis-epoxi-D-homo-5 α -pregnano.



Ejemplo 16.

600 mg de 20-acetoxi-2 α ,3 α ;20,21-bis-epoxi-D-homo-5 α -pregnano son agitados a la temperatura ambiente durante 1,5 horas en 60 ml de etanol con 0,6 ml de ácido perclórico al 70%.

5 Después de ello se vierte en hielo/agua, se filtra con succión el producto precipitado, se lava con agua y se seca. Después de recristalización en acetona/hexano se obtienen 220 mg de 2 β ,21-dietoxi-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona de punto de fusión 139-141°C.

10 Ejemplo 17.

700 mg de 21-bromo-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona son agitados a 25°C durante 16 horas en 10 ml de tolueno y 10 ml de morfolina. Después de ello se concentra por evaporación en vacío, se recoge en éter, la solución etérea se lava con agua y se concentra. El residuo es recristalizado en éter/etanol. De este modo se obtienen 385 mg de 3 α -hidroxi-21-morfolino-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona de punto de fusión 173-177°C.

15

Ejemplo 18.

1,2 g de 21-bromo-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona son agitados a 25°C durante 20 horas en 100 ml de tolueno y 20 ml de dietilamina. A continuación la solución es concentrada por evaporación en vacío, recogida en éter, lavada con agua y concentrada. Después de recristalización en acetona/hexano se obtienen 510 mg de 21-dietilamino-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona de punto de fusión 147-151°C.

20

25

Ejemplo 19.

1 g de 21-bromo-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-



-diona son calentados a reflujo durante 3,5 horas en 80 ml de acetona con 1 g de tiocianato de potasio. A continuación se concentra en vacío, se precipita con agua, se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Por recristalización en acetona/hexano se obtienen 320 mg de 3 α -hidroxi-21-tiocianato-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona de punto de fusión 122-125°C.

Ejemplo 20.

50 g de 2 α ,3 α -epoxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona son disueltos en 500 ml de etilenglicol y 250 ml de cloruro de metileno, se añaden 100 ml de ortoéster etílico de ácido fórmico y 500 mg de ácido para-toluenosulfónico. La mezcla de reacción es agitada a 25°C durante 24 horas, se añade 1 ml de piridina y se separa el cloruro de metileno por destilación en vacío. A continuación se vierte en hielo/agua, se filtra con succión el producto precipitado, se lava con agua y se seca en vacío a 60°C. De este modo se obtienen 55,6 g de 20,20-etilendioxi-2 α ,3 α -epoxi-D-homo-5 α -pregnano bruto, que es tratado posteriormente sin purificación adicional. 18,7 de este cetal son disueltos en 700 ml de tetrahidrofurano básico, se añade gota a gota una solución de 8 g de aluminio-hidruro de litio en 200 ml de tetrahidrofurano y se calienta a reflujo durante una hora. A continuación, enfriando con hielo, se añaden gota a gota 60 ml de ácido sulfúrico 3 N, se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente y se vierte en hielo/agua. El producto precipitado es filtrado con succión, recogido en cloruro de metileno, lavado con agua y concentrado por evaporación. El residuo es recristalizado en metanol. Se obtienen de este modo 11,3 g de 3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-20-ona de punto de fusión 162-163°C.



Ejemplo 21.

400 mg de 2 α ,3 α -epoxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona son mezclados en 5 ml de etanol absoluto con 0,1 ml de ácido perclórico al 70% y son agitados a la temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se incorpora con agitación en la solución acuosa de cloruro de sodio y se extrae con cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno es lavada con agua, concentrada por evaporación, y el residuo es purificado por cromatografía en capas. De este modo se obtienen 345 mg de 2 β -etoxi-3 α -hidroxi-D-homo-5 α -pregnan-11,20-diona de punto de fusión 67-68°C.

Ejemplo 22.

2,51 g de D-homo-19-nor-5 α -pregn-17-en-3,20-diona son hidrogenados en 80 ml de dimetilformamida en presencia de 0,25 g de paladio sobre carbón (al 5%) hasta la absorción de 1 milimol de hidrógeno por cada milimol de sustancia. Se separa por filtración del catalizador, el producto filtrado se concentra bajo presión reducida y se vierte en hielo/agua. El precipitado es separado por filtración, lavado con agua y recogido en cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno es lavada con agua, secada y concentrada por evaporación. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Después de recristalización en cloruro de metileno/hexano, la D-homo-19-nor-5 α -pregnan-3,20-diona pura funde a 132-135°C.

Ejemplo 23.

629 mg de D-homo-19-nor-5 β -pregn-17-en-3,20-diona son hidrogenados y tratados análogamente al Ejemplo 22. Después de



cromatografía sobre gel de sílice y de cromatografía en capas preparativa se obtienen 387 mg de D-homo-19-nor-5 β -pregnan-3,20-diona de punto de fusión 108-110°C.

Ejemplo 24.

5 1,1 g de D-homo-3 β -hidroxi-19-nor-5 α -pregn-17-en-20-ona son hidrogenados y sometidos a tratamiento análogamente al Ejemplo 22. Después de cromatografía en capas preparativa y de recristalización en cloruro de metileno/hexano se obtienen 0,86 g de 3 β -hidroxi-D-homo-19-nor-5 α -pregnan-20-ona de punto de fusión
10 170-172°C.

Ejemplo 25.

 617 mg de 3 α -hidroxi-D-homo-19-nor-5 β -pregn-17-en-20-ona son hidrogenados y sometidos a tratamiento, análogamente al Ejemplo 22. Después de cromatografía en capas preparativa y de
15 recristalización en cloruro de metileno/hexano se obtienen 532 mg de 3 α -hidroxi-D-homo-19-nor-5 β -pregnan-20-ona de punto de fusión
 114-115°C.

Ejemplo 26.

 240 mg de 3 α -hidroxi-D-homo-19-nor-5 α -pregn-17-en-20-ona son hidrogenados y sometidos a tratamiento, análogamente al
20 Ejemplo 22. Después de cromatografía y de recristalización en acetona/hexano se obtiene 3 α -hidroxi-D-homo-19-nor-5 α -pregnan-20-ona.

Ejemplo 27.

25 0,9 g de 3 β -hidroxi-D-homo-19-nor-5 β -pregn-17-en-20-ona son hidrogenados y sometidos a tratamiento, análogamente al Ejemplo 22. Después de cromatografía y de recristalización en



acetona/hexano se obtiene 3 β -hidroxi-D-homo-19-nor-5 α -pregnan-20-ona.

Ejemplo 28.

5 3 α -hidroxi-18-metil-D-homo-19-nor-5 β -pregn-17-en-20-ona es hidrogenado análogamente al Ejemplo 22. Después de recristalización en acetona/hexano se obtiene 3 α -hidroxi-18-metil-D-homo-19-nor-5 β -pregnan-20-ona de punto de fusión 104,5-105°C.

Ejemplo 29.

10 Un fermentador de vidrio de 20 litros es cargado con 15 litros de una solución nutritiva a base de 1% de líquido de maceración de maíz y 1% de harina de haba de soja, se esteriliza a 120°C por calentamiento durante media hora y después del enfriamiento se inocula con 250 ml de un cultivo de agitación de 3 días de edad de *Aspergillus ochraceus* ATCC 1008. (El cultivo de agitación fue preparado por inoculación de 250 ml del mismo medio con una masa inundada de un cultivo de agar inclinado de 7 días).

15 Después de reproducir durante 24 horas a 29°C con agitación (220 vueltas/minuto) y con aireación (15 litros/minuto) se retiran 1,8 litros del cultivo producido en condiciones estériles y se transfieren a un fermentador de 50 litros a base de acero inoxidable, que está lleno con 28 litros del mismo medio. Después de una fase de crecimiento de 12 horas se añade una solución filtrada de modo estéril de 15 g de D-homo-19-nor-5 α -pregnan-3,20-diona en 150 ml de dimetilformamida. Después de fermentación adicional durante 32 horas, cuyo transcurso es controlado por toma de muestras, el caldo de cultivo es filtrado a través de gasa. El residuo de micelio es lavado varias veces con agua.

20

25



El producto filtrado y las aguas de lavado son extraídos con metil-
-isobutil-cetona. Los extractos reunidos son concentrados en un
evaporador de circulación y son concentrados hasta sequedad por
evaporación en vacío en el evaporador rotatorio. El residuo es
5 lavado con 100 ml de hexano caliente para la eliminación del agente
antiespumante que se ha utilizado. Se obtienen 15,2 g de pro-
ducto bruto. Por cromatografía sobre gel de sílice con una elu-
ción en gradientes de cloruro de metileno:cloruro de metileno/
acetona (2:1) se obtiene 11 α -hidroxi-D-homo-19-nor-5 α -pregnan-
10 3,20-diona y se recristaliza en acetato de etilo.

Punto de fusión 152-155°C.

Ejemplo 30.

En las condiciones del Ejemplo 29 se fermentan con *As-*
pergillus ochraceus ATCC 1008 15 g de D-homo-19-nor-5 β -pregnan-
15 3,20-diona. Después de cromatografía en columna sobre gel de sí-
lice (elución en gradiente de hexano/acetona) se obtiene 11 α -
hidroxi-D-homo-19-nor-5 β -pregnan-3,20-diona y se recristaliza
en acetato de etilo.

Punto de fusión 122-124°C.

Ejemplo 31.

45 g de 11 α -hidroxi-D-homo-19-nor-5 β -pregnan-3,20-diona
son disueltos en 3,200 litros de acetona y 0,9 litros de cloruro
de metileno y se añaden 45 ml de una solución de ácido crómico
(preparada a partir de 26,72 g de CrO₃ y 23 ml de ácido sulfúrico
25 concentrado, completada con agua hasta un volumen de 100 ml) con
agitación y refrigeración con agua, de manera que la temperatura
interior no exceda de 20°C. A continuación se agita posteriormente



durante 5 minutos, se mezcla con 200 ml de metanol, se tampona con acetato de sodio, se separa por destilación en vacío 1/3 del disolvente y se vierte en hielo/agua. El producto precipitado es filtrado con succión, lavado con agua, secado y cromatografiado sobre gel de sílice. Mediante elución en gradiente con hexano/5-3% de acetona se obtienen 40 g de D-homo-19-nor-5 β -pregnan-3,11,20-triona, que después de recristalización en acetona/hexano funden a 127-129°C.

Ejemplo 32.

Una solución de 23,5 g de D-homo-19-nor-5 β -pregnan-3,11,20-triona en 930 ml de tetrahidrofurano es saturada con argón, enfriada a -15°C, y se incorporan 37 g de ter.-butoxi-aluminio-hidruro de litio. Se agita durante 15 minutos a -15°C efectuando tratamiento con gas argón y a continuación se vierte en hielo/agua con ácido clorhídrico. El producto precipitado es filtrado con succión, lavado con agua y secado. Por recristalización en isopropiléter/cloruro de metileno se obtienen 14,5 g de 3 α -hidroxi-D-homo-19-nor-5 β -pregnan-11,20-diona de punto de fusión 142-143,5°C.

Ejemplo 33.

1,6 g de D-homo-19-nor-5 β -pregnan-3,11,20-triona son hidrogenados a una presión de hidrógeno de 160 atmósferas manométricas en 45 ml de ácido acético glacial tras haber añadido 3,5 g de níquel Raney. El catalizador es separado por filtración, lavado con metanol y el producto filtrado es incorporado con agitación en hielo/agua. El producto precipitado es filtrado con succión, lavado con agua, secado y cromatografiado sobre gel de



silice. Por elución con hexano/acetona (7+3) se separan 920 mg de 3 β -hidroxi-D-homo-19-nor-5 β -pregnan-11,20-diona y se recristalizan en isopropiléter.

Punto de fusión 159-161°C.

5 Ejemplo 34.

1,8 g de 11 α -hidroxi-D-homo-19-nor-5 α -pregnan-3,20-diona son oxidados análogamente al Ejemplo 31. Después de recristalización en acetona/hexano se obtienen 1,4 g de D-homo-19-nor-5 α -pregnan-3,11,20-triona de punto de fusión 141-143°C.

10 Ejemplo 35.

1,2 g de D-homo-19-nor-5 α -pregnan-3,11,20-triona son reducidos análogamente al Ejemplo 32. Por recristalización en isopropiléter/cloruro de metileno se obtienen 990 mg de 3 β -hidroxi-D-homo-19-nor-5 α -pregnan-11,20-diona de punto de fusión 170-172°C

15 Ejemplo 36.

a) 1,03 g de 3 β -hidroxi-D-homo-19-nor-5 α -pregnan-11,20-diona son disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano, se añaden 1,75 g de trifenilfosfina y 0,23 ml de ácido fórmico, y se agrega gota a gota una solución de 1,01 ml de éster etílico de ácido azodicarboxílico en 10 ml de tetrahidrofurano. A continuación la solución de reacción es agitada durante 20 minutos y vertida en una solución enfriada con hielo de cloruro de sodio. El producto precipitado es filtrado con succión, lavado con agua y secado. Por cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente con cloruro de metileno/5-20% de acetato de etilo) se separa la 3 α -formiloxi-D-homo-19-nor-5 α -pregnan-11,20-diona amorfa.

25

b) 800 mg de este formiato son disueltos en 8 ml de



cloruro de metileno y 8 ml de metanol, se añaden 88 mg de hidró-
xido de potasio y se agita a 23°C durante 15 minutos. Después de
neutralización con ácido acético se concentra por evaporación en
vacío, se disuelve en cloruro de metileno, se lava con agua y se
concentra. Por cristalización en cloruro de metileno-isopropil-
éter se obtienen 465 mg de 3 α -hidroxi-D-homo-19-nor-5 α -pregnan-
11,20-diona de punto de fusión 157-158,5°C.

Ejemplo 37.

Análogamente al Ejemplo 31 se tratan 4,5 g de 3 β -hidrox:
-D-homo-19-nor-5 α -pregnan-20-ona con 4,5 ml de reactivo de Jones,
se someten a tratamiento y se purifican. Se obtienen 3,9 g de D-
homo-19-nor-5 α -pregnan-3,20-diona de punto de fusión 132,5-133°C.

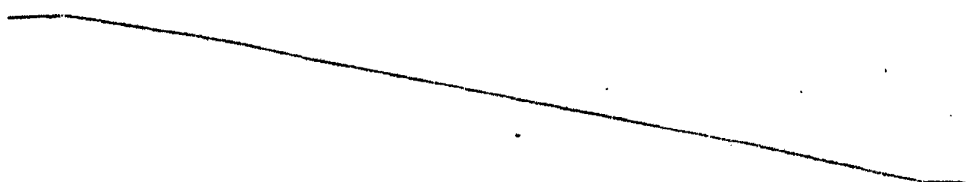
Ejemplo 38.

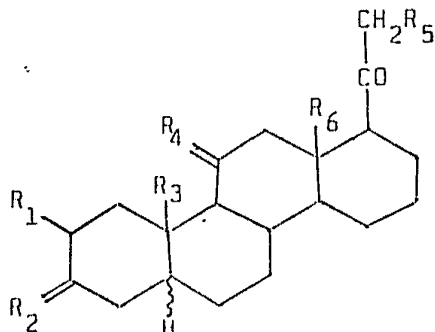
0,33 g de 3 β -hidroxi-18-metil-D-homo-19-nor-5 α -pregn-
17(17a)-en-20-ona son hidrogenados análogamente al Ejemplo 22.
Después de recristalización en cloruro de metileno/hexano se ob-
tienen 0,28 g de 3 β -hidroxi-18-metil-D-homo-19-nor-5 α -pregnan-
20-ona de punto de fusión 156-158°C.

--- N O T A ---

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1. Procedimiento para la preparación de D-homo-20-ceto-pregnanos de la fórmula general I



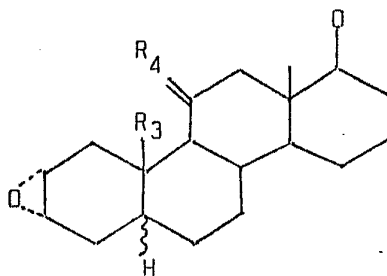


(I)

en donde R_1 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alcoholo, alcoxi y azido; R_2 significa oxígeno, $\begin{matrix} H \\ \diagup \\ \diagdown \\ OR_7 \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} OR_7 \\ \diagup \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$

teniendo R_7 el significado de hidrógeno, alcoholo inferior o acilo con hasta 5 átomos de carbono; R_3 significa hidrógeno o metilo, R_4 significa oxígeno, dos átomos de hidrógeno, $\begin{matrix} H \\ \diagup \\ \diagdown \\ OH \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} OH \\ \diagup \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$

R_5 significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, azido, mercapto, tioacetoxi, tiopropoxi, tiociano, ciano, dialcoholamino, morfolino, tiomorfolino y piperazino; R_6 significa metilo o etilo, pudiendo estar en posición α ó β el átomo de hidrógeno de la posición 5; así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque



(II)

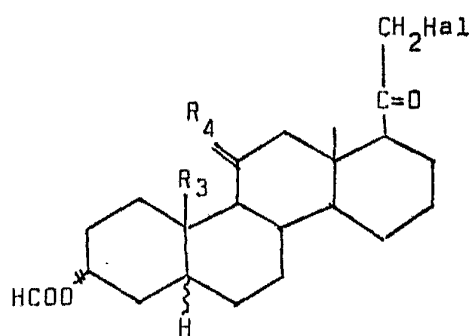


en donde R_3 y R_4 significan lo mismo que anteriormente, Q representa $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{R}_5$ ó $-\text{C}(\text{OAc})-\text{CH}_2$ en donde R_5 tiene los significados

5 arriba indicados y Ac tiene el significado de acilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente acetilo, son sometidos a halogenación con un agente de halogenación, preferiblemente con halogenuros de hidrógeno o halogenuros de metales alcalinos en solución ácida; o son sometidos a alcoxilación con alcanoles en solución ácida o son sometidos a alcohilación con alcoholuros de litio en presencia de sales de cobre monovalente; o se introduce en ellos el grupo azido con una azida de metal alcalino en un disolvente aprótico miscible con agua; o después de cetalización de un grupo 20-ceto son sometidos a hidrogenación con aluminohidruro de litio en un éter, y se separa de nuevo el grupo protector; o porque, en formiloxi-D-homo-pregnanos de la fórmula general III

10

15

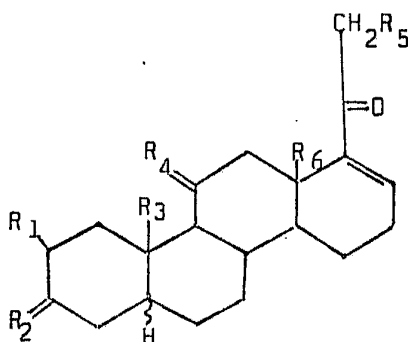


(III)

en donde R_3 y R_4 significan lo mismo que anteriormente y Hal representa cloro o bromo, se introduce el grupo azido con una azida de metal alcalino en un disolvente aprótico miscible con agua; o se introduce el grupo ciano o el grupo tiociano en un disolvente



polar; o se introduce un radical tioacilo por tratamiento con un tioacilato de metal alcalino en caliente, y eventualmente se le saponifica para formar el grupo mercapto, siendo separado al mismo tiempo el grupo 3-formilo; o primero se separa el grupo 3-formilo y a continuación se introduce un radical tioacilato por tratamiento con un tioacilato de metal alcalino en caliente; o primero se separa el grupo 3-formilo y a continuación se introduce un grupo amino correspondiente por tratamiento con una amina secundaria alifática o cicloalifática, eventualmente sustituida con otros heteroátomos, y eventualmente se hace reaccionar con un ácido para formar la sal por adición de ácido; o porque correspondientes D-homo-esteroides insaturados en Δ^{17} de la fórmula general IV



(IV)

en donde R_1 y R_5 son hidrógeno y $R_2 - R_4$ así como R_6 tienen los significados arriba mencionados son hidrogenados catalíticamente y eventualmente son hidroxilados en posición 11, se oxida el grupo 11-hidroxi o un grupo 3-hidroxi para formar el correspondiente grupo ceto y se reduce un grupo 3-ceto eventualmente presente para formar el grupo 3-hidroxi y eventualmente se invierte éste.



2. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMO-20-CETO-
PREGNANOS.

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

5

Madrid, 23 DIC. 1975

CARLOS FERNANDEZ GONZALEZ
P