



19	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

452226

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 25 46 062.2	10 Octubre 1975	Alemania
P 26 36 407.8	12 Agosto 1976	Alemania
P 26 36 404.5	12 Agosto 1976	Alemania
P 26 36 405.6	12 Agosto 1976	Alemania

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

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE Δ^{15} -ESTEROIDES".

71 SOLICITANTE (S)
Schering Aktiengesellschaft

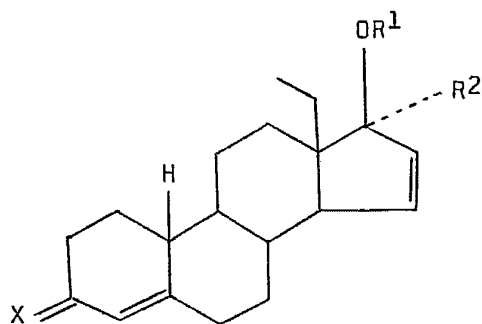
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1 Berlin 65, Müllerstrasse 170-172, y en
4619 Bergkamen, Waldstrasse 14 (Alemania)

72 INVENTOR (ES)
Dr. Helmut Hofmeister, Prof. Dr. Rudolf Wischert, Dr. Klaus Annen,
Dr. Henry Laurent, Dr. Hermann Steinbeck.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. Carlos Fernández Candelas.

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de Δ^{15} -esteroides de la fórmula general I



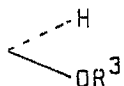
(I) ,

en donde

5 R^1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo trialcohilsililo o acilo;

R^2 significa un grupo etinilo, cloroetinilo o propinilo; y

X significa un átomo de oxígeno o una de las agrupaciones



10 o bien NOR^4 , en que R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo y R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, alcoholo o tetrahidropiraniolo.

Como radicales acilo R^1 y R^3 entran en consideración los de ácidos fisiológicamente compatibles. Acidos preferidos son ácidos carboxílicos y sulfónicos orgánicos con 1 a 16, -
15 especialmente 1 a 11, átomos de carbono, que pertenecen a las series alifática, cicloalifática, aromática, aromático-alifática o heterocíclica. Estos ácidos pueden también ser saturados o insaturados, monovalentes o polivalentes y/o estar - sustituidos de modo usual. Como ejemplos de los sustituyentes se mencionarán grupos alcoholo, hidroxilo, alcoxi, oxo o amino,

o bien átomos de halógeno.

A modo de ejemplo se mencionarán los siguientes ácidos carboxílicos : ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido caproico, ácido enántico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido laurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido trimetilacético, ácido dietilacético, ácido *tert*-butil-acético, ácido β -ciclopentilpropiónico, ácido ciclohexilacético, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido fenilacético, ácido fenoxiacético, ácidos mono-, di- y tri-cloroacéticos, ácido aminoacético, ácido dietilaminoacético, ácido piperidinoacético, ácido morfolinoacético, ácido láctico, ácido succínico, ácido adípico, ácido benzoico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido furano-2-carboxílico. Como ácidos sulfónicos, que entran en consideración especialmente para R^3 , se mencionarán : ácidos metano-, etano-, β -cloroetano-, propano-, isopropano-, butano-, ciclopentano-, ciclohexano-, benceno-, para-tolueno-, para-clorobenceno-sulfónicos, y además ácidos N,N-dimetil-, dietil-, -bis- β -cloroetil)-aminosulfónicos, y ácidos pirrolidino-, piperidino-, piperazino-, N-metilpiperazino- y morfolino-sulfónicos.

Como el grupo trialcohilsililo debe entenderse uno que tenga en cada caso 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcohilo, preferiblemente el grupo trimetilsililo.

Como radicales acilo R^4 entran en consideración preferiblemente los de 2 a 8 átomos de carbono, tales como por

ejemplo los radicales acetilo, propionilo, butirilo, isobuti
rilo, valerilo, caproílo, heptanoílo y octanoílo.

Como radical alcoholilo R⁴ deben entenderse grupos -
alcoholilo inferiores con 1 a 4 átomos de carbono, especialmen
5 te los grupos metilo y etilo, así como grupos cicloalcoholilo
con 3 a 8 átomos de carbono, especialmente el grupo ciclopen
tilo.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de -
acuerdo con el invento poseen valiosas propiedades como hor-
10 monas esteroides, y pueden ser empleados como agentes farma-
céuticos. Así, los compuestos de la fórmula general I se dis-
tinguen por una intensa actividad gestágena, e inhibidora de
la ovulación y de la nidación. Por ejemplo, la 17 α -etinil-17 β -
hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona (A) se manifiesta supe
15 rior en el ensayo usual de Clauberg a la conocida 17 α -etinil-
17 β -hidroxi-18-metil-4-estren-3-ona (B).

En la siguiente tabla se indican los índices de McPhail
después de administración por vía oral a conejos hembras in-
fantiles.

20

Tabla

Ensayo de Clauberg p.o.

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis (mg)</u>	<u>McPhail</u>
A 17 α -etinil-17 β -hidroxi- 18-metil-4,15-estradien- 25 3-ona	0,1 0,03 0,01	3,0 2,5 1,5
B 17 α -etinil-17 β -hidroxi- 18-metil-4-estren-3-ona	0,1 0,03 0,01	1,8 1,4 1,0

A partir de los índices de McPhail se deduce que la

dosis inflamatoria (McPhail = 1,5) para el compuesto según el invento A se presenta con 0,01 mg, mientras que para el compuesto B de estructura similar se presenta con 0,03-0,1 mg.

5 Los ésteres superiores de los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento se caracterizan por una actividad de liberación retardada.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento según el invento pueden encontrar utilización por ejemplo en preparados anticonceptivos, siendo empleados como componente gestágeno en combinación con un componente hormonal con efecto estrógeno, tal como por ejemplo etinilestradiol, o como único componente activo. Los compuestos, no obstante, pueden ser empleados también en preparados para el tratamiento de perturbaciones ginecológicas.

15 Para la utilización, los nuevos compuestos obtenidos de acuerdo con el invento son transformados con los aditivos, sustancias excipientes y agentes correctores del sabor usuales en la farmacia galénica, de acuerdo con métodos en sí conocidos, en las formas medicamentosas usuales. Para la administración por vía oral entran en consideración especialmente tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, suspensiones o soluciones. Para la administración por vía parenteral entran en consideración especialmente soluciones oleosas, tales como por ejemplo soluciones de aceite de sésamo o de aceite de ricino, que eventualmente pueden contener de modo adicional también un agente diluyente, tal como por ejemplo benzoato de bencilo o alcohol bencílico. La concentración de la sustancia

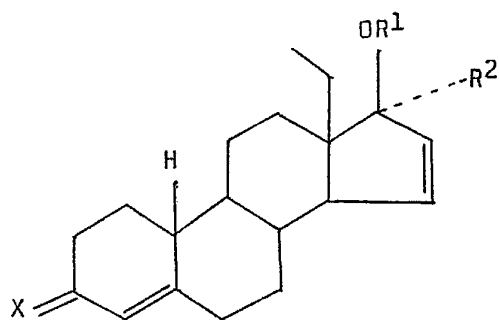
20

25

activa es dependiente de la forma de administración. Así, por ejemplo, tabletas para la administración por vía oral contienen preferiblemente 0,01 - 0,5 mg de sustancia activa, y soluciones para la administración por vía parenteral contienen -
5 preferiblemente 1 a 100 mg de sustancia activa por 1 ml de solución.

La dosificación del medicamento obtenido de acuerdo con el invento puede variar dependiendo de la forma y de la finalidad de la administración. Por ejemplo, la dosis anticonceptiva diaria, en el caso de administración por vía oral, está entre 0,05 y 0,5 mg.
10

El procedimiento para la preparación de los Δ^{15} -esteroides de la fórmula general I

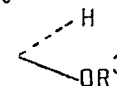


15 en donde

R^1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo trialcohsililo o acilo;

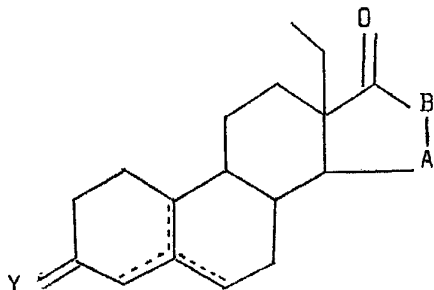
R^2 significa un grupo etinilo, cloroetinilo o propinilo; y

X significa un átomo de oxígeno o una de las agrupaciones



20 o bien NOR^4 , en que R^3 representa un átomo de hidrógeno o un

grupo acilo y R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, alcoholo o tetrahidropiraniolo, se caracteriza porque en un 17-oxo-esteroide de la fórmula general II



(II) ,

5 en donde

Y significa un grupo ceto libre o preferiblemente protegido en forma de cetal y uno de los enlaces ----- en posiciones 4,5, 5,6 o 5,10, significa un doble enlace carbono-carbono y los otros enlaces significan enlaces simples carbono-carbono, y A-B significa un doble enlace carbono-carbono o la agrupación

10

ción $\begin{array}{c} \text{C}_{15} \text{---} \text{C}_{16} \\ | \\ \text{OR}' \end{array}$, en donde R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo sililo, acilo, sulfonilo o nitro, de acuerdo

15

con métodos en si conocidos con ayuda de un agente que cede el radical R_2 , se introduce este radical junto al átomo 17-C con formación de un carbinol terciario, siendo separado HOR' para formar el doble enlace 15,16, se separa un grupo protector introducido de modo primario y, dependiendo del significado a fin de cuentas deseado para R^1 y X en el producto fi-

20

nal, se esterifica eventualmente el grupo 17-hidroxi antes o después de la separación de grupos protectores y/o se reduce

el grupo 3-ceto o se hace reaccionar con una sal de hidroxilamina en presencia de una base para formar la 3-oxima y eventualmente se esterifica el 3-carbinol y/o se esterifica o etarifica la 3-oxima.

5 Como radicales sililo R' entran en consideración - radicales trialcohilsililo, especialmente trimetilsililo, o dialcohilsililo, especialmente dimetilsililo.

10 Como radicales acilo R' son apropiados los radicales de ácidos carboxílicos orgánicos. Son especialmente apropiados radicales acilo con aproximadamente 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo los radicales acetilo, trifluoroacetilo, propionilo, butirilo, valerilo, heptanoilo, y benzofilo.

15 De los radicales sulfonilo R' son apropiados, por ejemplo, los radicales mesilo, etanosulfonilo, propionilsulfonilo y para-tosilo.

20 La introducción del radical R² puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos conocidos con un compuesto etinflíco, cloroetinílico o propinílico organometálico. Dichos compuestos organometálicos son, por ejemplo, acetiluros de metales alcalinos, tales como por ejemplo acetiluro, cloroacetiluro o metilacetiluro de potasio y litio. El compuesto organometálico puede también ser formado "in situ" y hecho reaccionar con la 17-cetona de la fórmula II. Así, por ejemplo, se pueden hacer actuar sobre la 17-cetona, en un disolvente apropiado, acetileno y un metal alcalino, especialmente potasio, sodio, 25 o litio, en presencia de un alcohol C₄ o C₅ o de amoníaco o en forma, por ejemplo, de butillitio. El cloroacetiluro de -

litio puede ser formado a partir de 1,2-dicloroetileno y una solución etérea de metil-litio.

Como compuestos etínicos organometálicos son apropiados también halogenuros de etinilmagnesio o de etinilzinc, especialmente bromuro o yoduro de etinilmagnesio.

Como disolventes son apropiados dialcoholéteres, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, etc.

Para la esterificación que sigue eventualmente a continuación entran en consideración los procedimientos utilizados usualmente en la química de los esteroides para la esterificación.

Para la esterificación del grupo 17-hidroxi se mencionará por ejemplo la reacción con ácidos o anhídridos de ácidos en presencia de ácidos fuertes, tales como por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido para-toluenosulfónico, a la temperatura ambiente o a temperatura algo elevada; o la reacción con un anhídrido de ácido en presencia de una amina terciaria en caliente a aproximadamente 20-200°C.

Si se utilizan en común piridina y 4-(dimetilamino)piridina como aminas terciarias, la esterificación se puede llevar a cabo a la temperatura ambiente.

La separación del grupo protector de 3-ceto, que puede efectuarse antes o también después de la posible esterificación, se lleva a cabo de acuerdo con el método conocido para el técnico en la materia. Para el desdoblamiento de cetol entran en consideración, por ejemplo, ácidos minerales, tales como por ejemplo ácido perclórico, ácido sulfúrico o

ácido clorhídrico, o ácidos orgánicos, tales como por ejemplo ácido oxálico. El desdoblamiento de cetal se lleva a cabo preferiblemente en solución alcohólica o en otros disolventes polares tales como por ejemplo acetona a temperaturas entre aproximadamente 20 y 100°C.

La reducción puede efectuarse según métodos en sí conocidos por hidrogenación con un hidruro metálico. Como donadores de hidrógeno se han acreditado especialmente hidruros complejos, tales como por ejemplo borohidruro de sodio y tri-(ter.-butoxi)aluminiohidruro de litio. La reducción con borohidruro de sodio se lleva a cabo preferiblemente en solución acuoso-alcohólica y la reducción con tri-(ter.-butoxi)aluminiohidruro de litio se lleva a cabo en solución etérea. Con el fin de evitar una simultánea reducción de los dobles enlaces carbono-carbono, se utilizan condiciones de reacción suaves, es decir la reducción se lleva a cabo a temperaturas entre aproximadamente 0 y 50°C.

Para la esterificación del grupo hidroxilo en posición 3 se mencionará a modo de ejemplo la reacción con un anhídrido de ácido o un halogenuro de ácido en presencia de una amina terciaria, tal como por ejemplo piridina, colidina o trietilamina, a la temperatura ambiente. El grupo 3-hidroxi puede también ser esterificado con el anhídrido de ácido utilizando un ácido fuerte tal como ácido para-toluenosulfónico o con el correspondiente ácido y anhídrido de ácido trifluoroacético a la temperatura ambiente.

En el caso de la esterificación en presencia de un

catalizador ácido a la temperatura ambiente o en presencia -
de un catalizador básico a temperatura elevada de 20-200°C -
pueden ser esterificados al mismo tiempo también los grupos
hidroxi en posiciones 3 y 17. La reacción de la 3-cetona con
5 sal de hidroxilamina para formar la 3-oxima se lleva a cabo
en presencia de una base. Como bases son apropiadas, por ejem-
plo, piridina, colidina o bicarbonato de sodio, carbonato de
sodio, acetato de sodio e hidróxido de sodio en solución acu-
so-alcohólica. Como sales de la hidroxilamina se prefieren -
10 el clorhidrato o el hidrógenosulfato. La reacción se lleva a
cabo a temperaturas entre aproximadamente 20 y 150°C.

La 3-oxima puede ser esterificada o eterificada se-
gún métodos usuales. La esterificación se efectúa, por ejem-
plo, con el ácido deseado, o con el halogenuro o anhídrido -
15 de este ácido, en presencia de una amina terciaria, tal como
por ejemplo piridina o colidina, a la temperatura ambiente.
Como amina terciaria es apropiada también 4-dimetilaminopiri-
dina en piridina. Caso de que hayan de ser esterificados si-
multáneamente los dos grupos hidroxi libres del 3-oxima-17-
20 carbinol, se trabaja a temperaturas entre 20 y 150°C, o se -
esterifica con el ácido deseado en presencia de anhídrido de
ácido trifluoroacético o con el anhídrido del ácido deseado
en presencia de un ácido fuerte, tal como por ejemplo ácido
trifluoroacético, ácido percloroacético o ácido para-tolueno
25 sulfónico.

La eterificación de la 3-oxima con un grupo alcohil-
lo o ciclo-alcohilo se lleva a cabo preferiblemente con el -

correspondiente halogenuro de alcoholo o cicloalcoholo en presencia de una base fuerte, tal como lejía de sosa, utilizando un disolvente polar tal como por ejemplo hexametiltriámina de ácido fosfórico a 0-30°C o en presencia de una base fuerte -
5 tal como hidruro de sodio utilizando un éter, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, o de un disolvente polar, tal como dimetilsulfóxido a 30-100°C. La eterificación de la 3-oxima es también posible con un diazoalcano, especialmente con diazometano.

10 La preparación de los 17-oxo-esteroides de la fórmula general II utilizados como compuestos de partida es descrita con ayuda de los siguientes ejemplos:

A. 15 α -hidroxi-18-metil-4-estren-3,17-diona.

Un matraz Erlenmeyer de 2 litros, que contiene 500
15 ml de una solución nutritiva, esterilizada durante 30 minutos a 120°C en un autoclave, a base de 3,0% de glucosa, 1,0% de líquido de maceración de maíz, 0,2% de NaNO₃, 0,1% de KH₂PO₄, 0,2% de K₂HPO₄, 0,05% de MgSO₄, 0,002% de FeSO₄ y 0,05% de KCl, es inoculado con un cultivo liofilizado de *Penicillium raistrickii*
20 (ATCC 10.490) y es sacudido durante 72 horas a 30°C con un sacudidor de rotación. Con 250 ml de este cultivo previo se inocula luego un fermentador de vidrio de 20 litros, que está lleno con 15 litros de un medio con la misma composición, esterilizado a 121°C y 1,1 atmósferas manométricas. Con adición de Silicon SH como agente antiespumante se germina a 29°C
25 con aireación (10 litros por minuto), a 0,7 atmósferas manométricas de presión y con agitación (220 vueltas por minuto)

durante 24 horas. 1,8 litros de caldo de cultivo son transfe
ridos en condiciones estériles a 26 litros del medio nutricio
esterilizado tal como arriba se indica con igual composición
que el medio de cultivo, y son cultivados en las mismas con-
5 diciones que en el cultivo del fermentador previo. Después -
de 12 horas se añaden 2 litros de una suspensión esteriliza-
da, finísimamente molida en presencia de Tween^R 80 acuoso, -
de 120 g de 18-metil-4-estren-3,17-diona en agua destilada y
se continúa germinando.

10 Se vigila el transcurso mediante análisis por cro-
matografía en capa delgada de los extractos en metilisobutil-
cetona de muestras del fermentador. Después de un tiempo de
contacto de aproximadamente 70 horas es total la transforma-
ción. Luego se separa por filtración el micelio de hongos y
15 se extrae el caldo de cultivo dos veces cada vez con 20 li-
tros de metilisobutilcetona. Paralelamente a ello se agita in-
tensamente el micelio separado por filtración, varias veces
con una mezcla de metilisobutilcetona, acetona y agua, y se
extrae hasta que ya no pueda detectarse nada de sustancia es-
20 teroide.

Las soluciones orgánicas de extracto son reunidas
y concentradas por evaporación hasta sequedad en vacío a una
temperatura del baño de 50°C. El residuo cristalino pardo es
lavado varias veces con hexano para la eliminación del acei-
25 te de silicona, es secado y finalmente, después de tratamien-
to con carbón activo, es recristalizado en acetato de etilo,
obteniendose 97,3 g (76,5% de la teoría) de 15 α -hidroxi-18-

metil-4-estren-3,17-diona pura de punto de fusión 175 -
177°C.

B. 15 α -hidroxi-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10)-estren-17-onas.

5 20 g de 15 α -hidroxi-18-metil-4-estren-3,17-diona
son agitados a la temperatura ambiente durante 20 horas en
150 ml de cloruro de metileno y 40 ml de ortoéster trietí-
lico de ácido fórmico con 60 g de 2,2-dimetil-1,3-propano-
diol y 200 mg de ácido para-toluenosulfónico. La solución
10 es diluída con acetato de etilo, neutralizada con solución
de bicarbonato de sodio, lavada con agua, secada sobre sul-
fato de sodio y concentrada en vacío. El producto bruto es
cromatografiado sobre gel de sílice y con un gradiente de
acetona-hexano (0-20% de acetona). Con 20% de acetona se -
15 eluyen 10,0 g de 15 α -hidroxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-pro-
pilendioxi)-18-metil-5-estren-17-ona de punto de fusión -
206-209°C. Además se obtienen 15 g de una mezcla oleosa -
1:1 de 15 α -hidroxi-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propi-
lendioxi)-5-estren-17-ona y 15 α -hidroxi-18-metil-3,3-(2',2'-
20 dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10)-estren-17-ona.

C. 15 α -mesiloxi-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10)-estren-17-onas.

37 g de 15 α -hidroxi-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-
1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10)-estren-17-onas son mezcla -
25 dos en 370 ml de piridina, enfriando con hielo, con 27,1 -
ml de cloruro de metanosulfonilo y son agitados posterior-
mente durante 3 horas a la temperatura del baño de hielo.

Luego se incorpora con agitación en hielo/agua, se filtra con succión el precipitado, se lava con agua, luego se recoge en cloruro de metileno y se seca. Se obtienen 40 g -
5 de una mezcla de 15 α -mesiloxi-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10)-estren-17-onas en forma de aceites.

D. 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10)15-estradien-17-onas.

35 g de 15 α -mesiloxi-18-metil-3,3-(2',2'-dime -
10 til-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10)-estren-17-onas son agi-
tados a la temperatura ambiente durante 20 horas en 350 -
ml de dimetilformamida con 105 g de acetato de sodio anhi-
dro. Luego se incorpora con agitación en hielo/agua el pre-
cipitado separado, se filtre con succión, se lava y se re-
15 coge en cloruro de metileno. Tras la concentración por eva-
poración se obtienen 28,9 g de 18-metil-3,3(2',2'-dimetil-
1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10),15-estradien-17-onas brutas.

E. 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-15 α -
trimetilsiloxi-5 y 5(10)-estren-17-onas.

20 10,0 g de 15 α -hidroxi-18-metil-3,3-(2',2'-dime-
til-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10)-estren-17-onas son agi-
tados a la temperatura ambiente durante 4 horas en 40 ml
de piridina con 10 ml de trimetilclorosilano. La solución
es incorporada con agitación en hielo/agua y el producto
25 de reacción es extraído con cloruro de metileno. La solu-
ción es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y
concentrada hasta sequedad por evaporación en vacío. El -

producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con 2,5-3,5% de acetona/hexano. Se obtienen 3,2 g de 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-15 α -trimetilsiloxi-5 y 5(10)-estren-17-onas en forma de producto oleoso.

5 F. 15 α -benzoiloxi-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10)-estren-17-onas.

10 10,0 g de 15 α -hidroxi-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10)-estren-17-onas en 25 ml de piridina son mezclados en baño de hielo con 10 ml de cloruro de benzoílo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente y luego se añade ésta a hielo/agua después de 4,5 horas. El producto de reacción se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Tras cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice
15 con 2-3,5% de acetona/hexano se obtienen 7,3 g de 15 α -benzoiloxi-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10)-estren-17-onas como producto espumoso.

G. 18-metil-15 α -nitrooxi-4-estren-3,17-diona.

20 A 8,0 g de 15 α -hidroxi-18-metil-4-estren-3,17-diona en 60 ml de anhídrido de ácido acético se añaden gota a gota a -20°C 6 ml de ácido nítrico concentrado. La solución de reacción se añade tras 1 hora a hielo/agua. El producto precipitado se filtra con succión, se lava varias veces con agua, se recoge en cloruro de metileno y se
25 seca sobre sulfato de sodio. Tras cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 6,4 g de 18-metil-15 α -nitrooxi-4-estren-3,17-diona.

H. 18-metil-15 α -nitrooxi-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10)-estren-17-onas.

5,9 g de 18-metil-15 α -nitrooxi-4-estren-3,17-dio
na son agitados a la temperatura ambiente durante 3 horas
5 en 40 ml de cloruro de metileno y 10 ml de ortoéster trig
tífico de ácido fórmico con 18 g de 2,2-dimetil-1,3-propa
nodiol y 50 mg de ácido para-toluenosulfónico. La solu
ción es diluida con acetato de etilo y es tratada tal como
se describe en el Ejemplo B. Tras cromatografiar el pro
10 ducto bruto con acetona/hexano se obtienen 4,7 g de 18-
metil-15 α -nitrooxi-3,3-(2',2'-dimetil-1,3'-propilendioxi)-
5 y 5(10)-estren-17-onas en forma de producto oleoso.

I. 15 α -acetoxi-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10)-estren-17-onas.

15 12,0 g de 15 α -hidroxi-18-metil-3,3(2',2'-dimetil-
1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10)-estren-17-onas en 30 ml de
piridina son mezclados en baño de hielo con 10 ml de anhí
drido de ácido acético. La mezcla se agita a la temperatu
ra ambiente y luego se añade ésta después de 3 horas a hig
20 lo/agua. El producto precipitado es filtrado con succión,
lavado varias veces con agua, secado sobre sulfato de so
dio y concentrado hasta sequedad en vacío. Se obtienen 9,7
g de 15 α -acetoxi-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10)-estren-17-onas brutas en forma de acei
25 te.

J. 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10),15-estradien-17-onas.

A 123 g de 15 α -hidroxi-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10)-estren-17-onas - preparadas según B - en 1 litro de piridina se añaden gota a gota lentamente con enfriamiento con hielo y agitación 100 ml de cloruro de ácido metanosulfónico. Después de 3,5 horas se añaden 500 ml de dimetilformamida y 317 g de acetato de sodio y se agita la mezcla durante 24 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es vertida en hielo/agua. El producto precipitado es filtrado con succión, recogido en acetato de etilo, lavado con agua y secado sobre sulfato de sodio.

El producto bruto (103 g) es cromatografiado sobre gel de sílice con 10-14% de acetona/hexano- Se obtienen 48,5 g de 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10),15-estradien-17-onas.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.

EJEMPLO 1

17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona.

20 7,5 g de virutas de magnesio son hechos reaccionar en 140 ml de tetrahidrofurano con 24 ml de bromuro de etilo para formar bromuro de etilmagnesio. A esta solución de Grignard se añaden 300 ml de tetrahidrofurano y se introduce acetileno durante aproximadamente 40 minutos al mismo tiempo que se enfría con hielo. Luego se añade gota a gota una solución de 5 g de 18-metil-3,3-(2',2'-di

metil-1',3'-propanodiol)-5 y 5(10),15-estradien-17-onas
en 200 ml de tetrahidrofurano y se agita la solución a -
la temperatura ambiente. Tras 2 horas la solución es mez-
clada cuidadosamente con una solución de cloruro de amo -
5 nio y es diluída con éter. La fase orgánica es lavada ve-
rias veces con agua, secada sobre sulfato de sodio y con-
centrada hasta sequedad por evaporación en vacío. Tras -
cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con
2,5-2,9% de acetona/hexano se obtienen 3,1 g de 17 α -eti-
10 nil-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5,15
y 5(10)15-estradien-17 β -oles, que son agitados a reflujo
durante 40 minutos en 70 ml de metanol y 14 ml de agua -
con 2,3 g de ácido oxálico. La solución es diluída con -
éter, es lavada con agua a neutralidad, secada y tratada
15 con carbón activo. Después de recristalizar en acetona/
hexano se obtienen 1,4 g de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-me-
til-4,15-estradien-3-ona. Punto de fusión 197,9 $^{\circ}$ C.

EJEMPLO 2

17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona

20 3,0 g de virutas de magnesio son hechos reaccio-
nar en 56 ml de tetrahidrofurano con 9,6 ml de bromuro de
etilo para formar bromuro de etilmagnesio. La solución de
Grignard es diluída con 100 ml de tetrahidrofurano y en -
frida a 0 $^{\circ}$. Se introduce acetileno durante 30 minutos, e
25 continuación se añade gota a gota una solución de 2,0 g de
18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-15 α -trime

tilsiloxi-5 y 5(10)-estren-17-onas en 80 ml de tetrahidrofurano y se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución es tratada tal como se describe en el -
Ejemplo 1. El producto bruto es cromatografiado sobre gel
5 de sílice. Con 3,5-4,5% de acetona/hexano se eluyen 700 mg de 17 α -etinil-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5(10),15-estradien-17 β -ol [punto de fusión 223-225 $^{\circ}$ (con descomposición)] que, tal como se describe en el -
Ejemplo 1, son agitados a reflujo durante 15 minutos con
10 500 mg de ácido oxálico en 12 ml de metanol y 1,5 ml de -
agua. El producto bruto es recristalizado en acetona/hexano. Rendimiento: 510 mg de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona de punto de fusión 190-192 $^{\circ}$ C.

EJEMPLO 3

15 17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona.

5,0 g de virutas de magnesio son hechos reaccionar en 100 ml de tetrahidrofurano con 18 ml de bromuro de etilo para formar bromuro de etilmagnesio. La solución es diluida con 100 ml de tetrahidrofurano y enfriada a 0 $^{\circ}$. Se
20 introduce acetileno durante 30 minutos, a continuación se añade una solución de 4,5 g de 15 α -acetoxi-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10)-estren-17-onas en 80 ml de tetrahidrofurano, se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora y se somete a tratamiento tal
25 como se describe en el Ejemplo 1. Los 17 α -etinil-18-metil-

3,3(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5,15 y 5(10),15-estradien-17 β -oles brutos obtenidos (3,7 g) son agitados a reflujo durante 45 minutos en 70 ml de metanol y 14 ml de agua con 2,5 g de ácido oxálico. La solución es diluída con éter, lavada con agua y secada sobre sulfato de sodio. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se obtienen 2,1 g de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona. Punto de fusión 189-192°C.

10

EJEMPLO 4

17 β -acetoxi-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3-ona.

Una solución de 2,0 g de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona en 40 ml de colidina y 13 ml de anhídrido de ácido acético es calentada a ebullición bajo nitrógeno durante 5 horas. Después del enfriamiento la solución es vertida en hielo/agua. El producto de reacción es extraído con cloruro de metileno, lavado sucesivamente con ácido clorhídrico 2 n, con solución de bicarbonato de sodio y con agua, y es secado sobre sulfato de sodio. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice. Con 25-30% de acetato de etilo/hexano se eluyen 950 mg de 17 β -acetoxi-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3-ona, que tras recristalizar en acetona/metanol funde a 163-164°C.

15
20

EJEMPLO 5

25 17 α -etinil-17 β -butiriloxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona.

500 mg de 17α -etinil- 17β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona son calentados bajo nitrógeno y a reflujo durante 10 horas en 2 ml de anhídrido de ácido butírico y 2 ml de colidina. Se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 4. Tras cromatografiar el producto -
bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 310 mg de 17α -etinil- 17β -butiriloxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona que, tras recristalizar en acetona/metanol, funde a $160-162^{\circ}\text{C}$.

10 EJEMPLO 6

17α -etinil- 17β -heptanoiloxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona.

300 mg de 17α -etinil- 17β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona son agitados a 170°C bajo nitrógeno durante 17 horas en 2 ml de anhídrido de ácido enántico y 2 ml de colidina. El producto de reacción es sometido a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 4. El ácido enántico en exceso es eliminado mediante destilación con vapor de agua. El producto obtenido tras extracción con éter es cromatografiado sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se obtienen 175 mg de 17α -etinil- 17β -heptanoiloxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona en forma de aceite.

EJEMPLO 7

17α -etinil-18-metil- 17β -octanoiloxi-4,15-estradien-3-ona.

A partir de la solución de 3,5 ml de anhídrido

de ácido caprílico en 250 ml de benceno se separan por -
destilación 50 ml. Después del enfriamiento a la tempera-
ture ambiente se mezcla con 3,5 ml de anhídrido de ácido
trifluoroacético. Después de 30 minutos se añaden 4,0 g
5 de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona
y se agita durante 2 horas más. La solución de reacción -
es mezclada, enfriando con hielo, con 50 ml de acetona/
agua (1:1), es agitada durante 30 minutos y a continua -
ción concentrada en vacío. El residuo es recogido en -
10 cloruro de metileno, lavado con solución de bicarbonato
de sodio y con agua, y secado sobre sulfato de sodio. El
producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice. Con
14-18% de acetato de etilo/hexano se eluyen 2,3 g de 17 α -
etinil-18-metil-17 β -octanoiloxi-4,15-estradien-3-ona en
15 forma de aceite.

EJEMPLO 8

17 α -etinil-18-metil-17 β -undecanoiloxi-4,15-estradien-3-ona.

A partir de la solución de 4,0 g de ácido unde-
cílico en 300 ml de benceno se separan por destilación 50
20 ml. Tras el enfriamiento a la temperatura ambiente se mez-
cla con 4,5 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético. Des-
pués de 30 minutos se añaden 4,0 g de 17 α -etinil-17 β -hidro-
xi-18-metil-4,15-estradien-3-ona. Se agita durante 2,5 ho-
ras y la solución se somete a tratamiento tal como se des-
25 cribe en el Ejemplo 7. El producto bruto es cromatografia-
do sobre gel de sílice con 18-25% de acetato de etilo/hexa

no. Se obtienen 2,6 g de 17 α -etinil-18-metil-17 β -undecanoiloxi-4,15-estradien-3-ona en forma de aceite.

EJEMPLO 9

17 α -etinil-17 β -hexadecanoiloxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona.

5

A partir de la solución de 4,1 g de ácido palmítico en 200 ml de benceno se separan por destilación 40 ml. Tras el enfriamiento a la temperatura ambiente se mezcla con 2,3 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético. Después de 30 minutos se añaden 4,2 g de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona y se agita durante 2 horas más. El producto de reacción es mezclado, enfriando con hielo, con 30 ml de acetona-agua (1:1), es agitado durante 30 minutos y a continuación concentrado hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo es recogido en cloruro de metileno y lavado con 10 ml de lejía de sosa al 10%. El precipitado separado de palmitato de sodio es filtrado con succión, la solución es lavada a neutralidad, secada y concentrada en vacío. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice. Con 12-16% de acetato de etilo/hexano se eluyen 2,8 g de 17 α -etinil-17 β -hexadecanoiloxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona en forma de aceite.

10

15

20

EJEMPLO 10

17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona.

Se conduce acetileno durante aproximadamente 45 minutos a través de una solución enfriada con hielo/ agua de 100 ml de n-butil-litio (~ al 15% en hexano) en 350 ml de tetrahidrofurano. A continuación se añaden gota a gota con agitación 10,0 g de 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10),15-estradien-17-onas en 100 ml de tetrahidrofurano. Después de 30 minutos la solución se mezcla con solución saturada de cloruro de amonio, se diluye con acetato de etilo, se lava con agua a neutralidad y se seca sobre sulfato de amonio. La solución es concentrada en vacío hasta sequedad, obteniéndose 11,4 g de 17 α -etinil-18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10),15-estradien-17 β -oles brutos, que se suspenden en 70 ml de acetona. Se añaden 0,1 ml de ácido clorhídrico concentrado, se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente y se añade la solución a hielo/agua. El producto precipitado es filtrado con succión, disuelto en acetato de etilo y secado sobre sulfato de sodio. Tras cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con 20% de acetona/hexano se obtienen 4,8 g de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona de punto de fusión 199-200°C.

EJEMPLO 11

17 β -acetoxi-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3-ona.

A 2,0 g de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona en 20 ml de cloruro de metileno se añaden

40 ml de anhídrido de ácido acético y 10 mg de ácido para-
toluenosulfónico. La solución es agitada a la temperatura
ambiente durante 6 horas bajo nitrógeno, a continuación -
es diluida con acetato de etilo, lavada a neutralidad con
5 solución de bicarbonato de sodio y secada sobre sulfato de
sodio. Tras cromatografiar sobre gel de sílice con 7-9% de
acetona/hexano se obtienen 560 mg de 17 β -acetoxi-17 α -eti-
nil-18-metil-4,15-estradien-3-ona. Punto de fusión después
de recristalización en acetona/hexano: 163-164°C.

10 Análogamente se obtienen: 17 β -butiriloxi-, -hepta-
noiloxi-, -octanoiloxi-, -undecanoiloxi- y -hexadecanoilo-
xi-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3-onas.

EJEMPLO 12

17 α -etinil-17 β -trimetilsiloxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona

15 1,5 de de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-
estradien-3-ona en 30 ml de piridina son mezclados, en
friando con hielo, con 8 ml de trimetilclorosilano. Después
de 3 horas se añade la mezcla de reacción a hielo/agua, -
El producto precipitado es filtrado con succión, -
20 disuelto en cloruro de metileno, lavado con agua y secado
sobre sulfato de sodio. Después de tratamiento del produc-
to bruto en acetona con carbón activo y de recristaliza-
ción en acetona/hexano se obtienen 1,18 g de 17 α -etinil-
17 β -trimetilsiloxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona. Punto de
25 fusión: 158-159°C.

EJEMPLO 13

17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3 β ,17 β -diol.

A 2,0 g de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona en 60 ml de tetrahidrofurano se añade lentamente una solución de 5,0 g de tri-(ter.-butoxi)-aluminiohidruro de litio en 30 ml de tetrahidrofurano y se agita bajo nitrógeno a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución es incorporada con agitación en hielo/agua que contiene ácido sulfúrico. El producto precipitado es separado por filtración, disuelto en acetato de etilo, lavado con agua y secado sobre sulfato de sodio. Tras cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con 10-13% de acetona/hexano y recrystalizar en acetona/hexano se obtienen 400 mg de 17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3 β ,17 β -diol. Punto de fusión: 143-144°C.

EJEMPLO 14

17 β -acetoxi-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3 β -ol.

1,5 g de 17 β -acetoxi-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3-ona en 40 ml de tetrahidrofurano análogamente al Ejemplo 13 con 4,5 g de tri-(ter.-butoxi)-aluminiohidruro de litio en 30 ml de tetrahidrofurano. Después de una hora la solución es añadida a hielo/agua que contiene ácido sulfúrico y es tratada análogamente al Ejemplo 13. Después de cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con 5-8% de acetona/hexano se obtienen 530 mg

de 17 β -acetoxi-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3 β -ol.

EJEMPLO 15

17 α -etinil-18-metil-17 β -trimetilsiloxi-4,15-estradien-3 β -ol

2,0 g de 17 α -etinil-18-metil-17 β -trimetilsiloxi-
5 4,15-estradien-3-ona en 60 ml de tetrahydrofurano son hechos
reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 13, con 5 g
de tri-(ter.-butoxi)-aluminiohidruro de litio en 30 ml de -
tetrahydrofurano. La solución, después de 15 minutos, es --
añadida a hielo/agua y tratada análogamente al Ejemplo 13.
10 Tras cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice -
con 4-7% de acetona/hexano se obtienen 960 mg de 17 α -etinil-
18-metil-17 β -trimetilsiloxi-4,15-estradien-3 β -ol.

EJEMPLO 16

3 β -acetoxi-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-17 β -ol

15 230 mg de 17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3 β ,
17 β -diol en 3 ml de piridina son agitados a la temperatura
ambiente durante 2 horas con 1,5 ml de anhídrido de ácido -
acético. La solución se añade a hielo/agua, se extrae con -
cloruro de metileno, se lava sucesivamente con ácido sulfú-
20 rico diluido y con agua y se seca sobre sulfato de sodio. -
Tras purificar el producto bruto mediante cromatografía en
capas preparativa [sistema:éter/cloroformo 8 + 2] se obtig-
nen 115 mg de 3 β -acetoxi-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien
-17 β -ol.

EJEMPLO 17

17 α -etinil-3 β -heptanoiloxi-18-metil-4,15-estradien-17 β -ol

800 mg de 17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3 β ,
17 β -diol son agitados a la temperatura ambiente durante 4 -
5 horas en 5 ml de piridina con 3 ml de anhídrido de ácido -
enántico. La solución es diluída con benceno y sometida a -
una destilación con vapor de agua. La mezcla de reacción es
extraída con cloruro de metileno a partir del residuo acuoso
de destilación. Tras cromatografiar el producto bruto sobre
10 gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 210 mg de 17 α -
etinil-3 β -heptanoiloxi-18-metil-4,15-estradien-17 β -ol en for-
ma de producto oleoso.

EJEMPLO 18

17 α -etinil-3 β -isopropilsulfoniloxi-18-metil-4,15-estradien-

15 17 β -ol

La solución de 450 mg de 17 α -etinil-18-metil-17 β -
trimetilsiloxi-4,15-estradien-3 β -ol en 40 ml de benceno abs-
oluto es mezclada a la temperatura ambiente con 5 ml de tri-
etilamina y a continuación, con intensa agitación, con 2,5 ml
20 de cloruro de ácido isopropilsulfónico. Se agita durante 48
horas a la temperatura ambiente, luego se vierte en hielo/
agua y se extrae con éter. La fase en éter es lavada con agua
secada sobre sulfato de sodio y concentrada por evaporación.
El 17 α -etinil-3 β -isopropilsulfoniloxi-18-metil-17 β -trimetil
25 siloxi-4,15-estradieno bruto obtenido (430 mg) es mezclado

a la temperatura ambiente con 50 ml de metanol en ácido clorhídrico y es agitado durante 10 minutos a la temperatura ambiente. La solución es neutralizada con solución de bicarbonato de sodio y a continuación es concentrada en vacío. El residuo es recogido en cloruro de metileno, lavado con agua y secado sobre sulfato de sodio. Tras cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 170 mg de 17 α -etinil-3 β -isopropilsulfoniloxi-18-metil-4,15-estradien-17 β -ol.

10 EJEMPLO 19

17 α -etinil-18-metil-3 β , 17 β -diundecanoiloxi-4,15-estradieno

A partir de la solución de 4,0 g de ácido undecílico en 300 ml de benceno se separan por destilación 50 ml. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente se mezcla con 4,5 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético. Después de 30 minutos se añaden 3,2 g de 17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3 β ,17 β -diol. Se agita durante 2,5 horas y la solución de reacción se mezcla con 50 ml de acetona/agua (1:1). La mezcla es agitada durante 30 minutos y a continuación - concentrada en vacío. El residuo es recogido en cloruro de metileno, lavado con solución de bicarbonato de sodio y con agua, y secado sobre sulfato de sodio. Tras cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con 15-20% de acetato de etilo/hexano se obtienen 1,3 g de 17 α -etinil-18-metil-3 β , 17 β -diundecanoiloxi-4,15-estradieno en forma de aceite.

EJEMPLO 20

17 β -acetoxi-17 α -etinil-3 β -heptanoiloxi-18-metil-4,15-estradieno

450 mg de 17 β -acetoxi-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3 β -ol son agitados a la temperatura ambiente durante 3 horas en 3 ml de piridina con 2,5 ml de anhídrido de ácido enántico. La solución es diluida con benceno y tratada de modo análogo al Ejemplo 17. Tras cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 85 mg de 17 β -acetoxi-17 α -etinil-3 β -heptanoiloxi-18-metil-4,15-estradieno en forma de aceite.

EJEMPLO 21

17 α -etinil-3 β ,17 β -dihexadecanoiloxi-18-metil-4,15-estradieno

A partir de la solución de 5 g de ácido palmítico en 250 ml de benceno se separan por destilación 65 ml. Tras el enfriamiento a la temperatura ambiente se añaden gota a gota 2,8 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético y después de 30 minutos se añaden 2,7 g de 17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3 β , 17 β -diol. Después de 5 horas la mezcla de reacción es mezclada, enfriando con hielo, con 35 ml de acetona/agua (1:1), es agitada durante 30 minutos y a continuación concentrada hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo es recogido en cloruro de metileno y lavado con 10 ml de lejía de sosa al 10%. El precipitado separado de palmitato es filtrado con succión, la solución es lavada a neutralidad, secada y concentrada en vacío. El producto bruto es

cromatografiado sobre gel de sílice. Con acetato de etilo/
hexano se obtienen 820 mg de 17 α -etinil-3 β ,17 β -dihexadecanoi
loxi-18-metil-4,15-estradieno.

EJEMPLO 22

5 17 α -etinil-18-metil-3-oximino-4,15-estradien-17 β -ol

A 2,0 g de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-
estradien-3-ona en 60 ml de metanol y 2 ml de agua se añaden
1,5 g de clorhidrato de hidroxilamina y 1,0 g de bicarbonato
de sodio. La mezcla de reacción es agitada a 65 $^{\circ}$ C durante
10 2,5 horas y a continuación concentrada en vacío. El residuo
es recogido en acetato de etilo, lavado con agua y secado so
bre sulfato de sodio. Tras cromatografiar el producto bruto
sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 350 mg -
de 17 α -etinil-18-metil-3-oximino-4,15-estradien-17 β -ol. Pun
15 to de fusión 110-112 $^{\circ}$ C.

EJEMPLO 23

17 β -acetoxi-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3-onoxima

2,4 g de 17 β -acetoxi-17 α -etinil-18-metil-4,15-es-
tradien-3-ona en 60 ml de metanol y 2 ml de agua son hechos
20 reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 22, con 1,0 g
de clorhidrato de hidroxilamina y 1,0 g de bicarbonato de -
sodio. Después de 1,5 horas la mezcla de reacción es trata-
da análogamente al Ejemplo 22. Tras cromatografiar el produg
to bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen
25 760 mg de 17 β -acetoxi-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3-
onoxima.

EJEMPLO 24

17 α -etinil-18-metil-17 β -undecanoiloxi-4,15-estradien-3-onoxima

1,9 g de 17 α -etinil-18-metil-17 β -undecanoiloxi-4,15-estradien-3-ona en 50 ml de metanol y 1,5 ml de agua son hechos reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 22, con 1,0 g de clorhidrato de hidroxilamina y 1,0 g de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción es tratada después de 2 horas análogamente al Ejemplo 22. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se obtienen 600 mg de 17 α -etinil-18-metil-17 β -undecanoiloxi-4,15-estradien-3-onoxima en forma de aceite.

EJEMPLO 25

17 α -etinil-3-metoximino-18-metil-4,15-estradien-17 β -ol

4,8 g de 17 α -etinil-18-metil-3-oximino-4,15-estradien-17 β -ol en 100 ml de hexametil triamida de ácido fosfórico son mezclados, enfriando con hielo e introduciendo nitrógeno, con 10 ml de solución al 25% de hidróxido de sodio y 10 ml de yoduro de metilo. Después de 1 hora la solución se vierte en hielo/agua que contiene ácido clorhídrico. Se extrae con éter, la solución se lava con agua a neutralidad y se seca sobre sulfato de sodio. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se obtienen 700 mg de 17 α -etinil-3-metoximino-18-metil-4,15-estradien-17 β -ol. Punto de fusión: 149-150°C.

EJEMPLO 26

17 α -etinil-3-ciclopentiloximino-18-metil-4,15-estradien-17 β

-ol

2,7 g de 17 α -etinil-18-metil-3-oximino-4,15-estra
5 dien-17 β -ol en 65 ml de hexametiltriamida de ácido fosfóri-
co son hechos reaccionar a la temperatura ambiente bajo ni-
trógeno con 7 ml de solución al 25% de hidróxido de sodio y
7 ml de bromuro de ciclopentilo, y son tratados análogamen-
te al Ejemplo 25 después de 4 horas. El producto bruto es -
10 cromatografiado sobre gel de sílice con acetona/hexano, ob-
teniéndose 145 mg de 17 α -etinil-3-ciclopentiloximino-18-me-
til-4,15-estradien-3 β -ol.

EJEMPLO 27

3-acetoximino-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-17 β -ol

15 250 mg de 17 α -etinil-18-metil-3-oximino-4,15-estra
dien-17 β -ol en 3 ml de piridina son agitados a la temperatu
ra ambiente durante 1 hora con 1,5 ml de anhídrido de ácido
acético. La solución se vierte en hielo/agua, se extrae con
cloruro de metileno, se lava sucesivamente con ácido sulfú-
20 rico diluído y con agua, y se seca sobre sulfato de sodio.
El producto bruto es purificado mediante cromatografía en -
capas preparativa (sistema: éter/cloroformo 8 + 2). Se obtie
nen 135 mg de 3-acetoximino-17 α -etinil-18-metil-4,15-estra
dien-17 β -ol.

EJEMPLO 28

17 α -etinil-3-isobutiriloximino-18-metil-4,15-estradien-17 β -ol

380 mg de 17 α -etinil-18-metil-3-oximino-4,15-estradien-17 β -ol en 4 ml de piridina son agitados a la temperatura ambiente durante 30 minutos con 2 ml de anhídrido de ácido isobutírico. Después de tratamiento análogamente al Ejemplo 27 y de cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 170 mg de 17 α -etinil-3-isobutiriloximino-18-metil-4,15-estradien-17 β -ol.

10 EJEMPLO 29

17 α -etinil-3-heptanoiloximino-18-metil-4,15-estradien-17 β -ol

700 mg de 17 α -etinil-18-metil-3-oximino-4,15-estradien-17 β -ol son agitados a la temperatura ambiente durante 3 horas en 5 ml de piridina con 3 ml de anhídrido de ácido enántico. La solución es diluida con benceno y sometida a una destilación con vapor de agua. El producto de reacción es extraído con cloruro de metileno a partir del residuo acuoso de destilación. Después de cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 190 mg de 17 α -etinil-3-heptanoiloximino-18-metil-4,15-estradien-17 β -ol como producto oleoso.

EJEMPLO 30

17 β -acetoxi-3-acetoximino-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradieno

460 mg de 17 β -acetoxi-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3-onoxima en 5 ml de piridina son agitados a la temperatura ambiente durante 1 hora con 2 ml de anhídrido de ácido acético. La solución se añade a hielo/agua y se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 27. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se obtienen 290 mg de 17 β -acetoxi-3-acetoximino-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradieno.

EJEMPLO 31

10 17 β -acetoxi-17 α -etinil-3-isobutiriloximino-18-metil-4,15-estradieno

400 mg de 17 β -acetoxi-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3-onoxima en 4 ml de piridina son agitados a la temperatura ambiente durante 30 minutos con 2 ml de anhídrido de ácido isobutírico. Después de tratamiento análogamente al Ejemplo 27 y de cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice se obtienen 180 mg de 17 β -acetoxi-17 α -etinil-3-isobutiriloximino-18-metil-4,15-estradieno.

EJEMPLO 32

20 17 β -acetoxi-17 α -etinil-3-heptanoiloximino-18-metil-4,15-estradieno

800 mg de 17 β -acetoxi-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3-onoxima en 6 ml de piridina son agitados a la temperatura ambiente durante 2,5 horas con 3,5 ml de anhídrido

de ácido enántico. La solución es diluida con benceno y sometida a tratamiento análogamente al Ejemplo 29. Después de cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 380 mg de 17 β -acetoxi-17 α -etinil-3-heptanoiloximino-18-metil-4,15-estradieno.

EJEMPLO 33

17 β -acetoxi-17 α -etinil-3-metoximino-18-metil-4,15-estradieno

1,3 g de 17 β -acetoxi-17 α -etinil-18-metil-4,15-estradien-3-onoxima en 30 ml de hexametiltriámina de ácido fosfórico son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 25 con 3,5 ml de solución al 25% de hidróxido de sodio y 3,5 ml de yoduro de metilo. Después de 1,5 horas se vierte la solución en hielo/agua que contiene ácido clorhídrico y se somete a tratamiento análogamente al Ejemplo 25. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se obtienen 580 mg de 17 β -acetoxi-17 α -etinil-3-metoximino-18-metil-4,15-estradieno.

EJEMPLO 34

3-acetoximino-17 α -etinil-17 β -butiriloxi-18-metil-4,15-estradieno

500 mg de 17 α -etinil-17 β -butiriloxi-18-metil-4,15-estradien-3-onoxima son agitados a la temperatura ambiente durante 1 hora en 5 ml de piridina con 25 ml de anhídrido de ácido acético. La solución se vierte en hielo/agua y se

somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 27. Después de cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 370 mg de 3-acetoximino-17 α -etinil-17 β -butiriloxi-18-metil-4,15-estradieno.

5 EJEMPLO 35

17 α -cloroetinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona

A 2,3 ml de 1,2-dicloroetileno en 40 ml de éter ab soluto se añaden bajo argón a la temperatura ambiente 32 ml de una solución etérea 2 molar de metil-litio. Después de -
10 30 minutos se añaden gota a gota 2,0 g de 18-metil-3,3-(2', 2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-5 y 5(10),15-estradien-17-onas en 70 ml de tetrahidrofurano y se agita a 60°C durante 1,5 horas. Después del enfriamiento se mezcla la solución - cuidadosamente con solución saturada de cloruro de amonio, 15 se diluye con éter, se lava con agua a neutralidad y se se ca sobre sulfato de sodio. El producto bruto es cromatogra- fiado sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se obtienen - 1,2 g de 17 α -cloroetinil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilen- dioxi)-18-metil-5 y 5(10),15-estradien-17 β -ol, que son agi- 20 tados a 65°C durante 4 horas en 10 ml de metanol y 1 ml de agua con 400 mg de ácido oxálico. La solución es neutraliza da con solución de bicarbonato de sodio y concentrada en va cío. El residuo es disuelto en acetato de etilo, lavado con agua y secado sobre sulfato de sodio. Después de purifica-- 25 ción por cromatografía en capas preparativa (sistema : éter/ cloroformo 8 + 2) y recristalización en acetona/hexano se -

obtienen 170 mg de 17 α -cloroetinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona. Punto de fusión 153-154°C.

EJEMPLO 36

17 β -acetoxi-17 α -cloroetinil-18-metil-4,15-estradien-3-ona

5 1,0 g de 17 α -cloroetinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona son agitados a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4 horas en 10 ml de piridina con 5 ml de anhídrido de ácido acético y 50 mg de 4-(dimetilamino)-piridina. La solución es vertida en hielo/agua que contiene ácido sulfúrico. El producto precipitado es filtrado con succión
10 disuelto en cloruro de metileno, lavado con agua y secado sobre sulfato de sodio. Después de cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 760 mg de 17 β -acetoxi-17 α -cloroetinil-18-metil-4,15-estradién
15 -3-ona.

EJEMPLO 37

17 β -butiriloxi-17 α -cloroetinil-18-metil-4,15-estradien-3-ona

400 mg de 17 α -cloroetinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona en 4 ml de piridina son agitados a la temperatura ambiente durante 8 horas con 2 ml de anhídrido de ácido
20 butírico y 20 mg de 4-(dimetilamino)-piridina. El producto de reacción es añadido a hielo/agua que contiene ácido sulfúrico y tratado tal como se describe en el Ejemplo 36. Después de cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 220 mg de 17 β -butiriloxi
25

-17 α -cloroetinil-18-metil-4,15-estradien-3-ona.

EJEMPLO 38

17 α -cloroetinil-18-metil-17 β -undecanoiloxi-4,15-estradien-3-ona

5 A partir de la solución de 3,5 g de ácido undecí-
lico en 300 ml de benceno se separan por destilación 70 ml.
Después del enfriamiento a la temperatura ambiente se mezcla
con 4 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético. Después de
30 minutos se añaden 3,2 g de 17 α -cloroetinil-17 β -hidroxi-
10 18-metil-4,15-estradien-3-ona. Se agita durante 2,5 horas.
Enfriando con hielo, se mezcla con 50 ml de acetona/agua, -
(1:1), se agita durante 30 minutos y a continuación se concen-
tra en vacío. El residuo es recogido en cloruro de metileno
lavado con solución de bicarbonato de sodio y con agua y -
15 secado sobre sulfato de sodio. El producto bruto es cromato-
grafiado sobre gel de sílice. Con acetato de etilo/hexano -
se obtienen 1,1 g de 17 α -cloroetinil-18-metil-17 β -undecanoil-
loxi-4,15-estradien-3-ona en forma de aceite.

EJEMPLO 39

20 17 α -cloroetinil-18-metil-4,15-estradien-3 β ,17 β -diol

A 1,2 g de 17 α -cloroetinil-17 β -hidroxi-18-metil-
4,15-estradien-3-ona en 30 ml de tetrahidrofurano se añade
lentamente una solución de 3,0 g de tri-(ter.-butoxi)-alumi-
niohidruro de litio en 25 ml de tetrahidrofurano y se agita

durante 1 hora a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución es incorporada con agitación en hielo/agua que contiene ácido sulfúrico. El producto precipitado es separado por filtración, disuelto en acetato de etilo, lavado con agua y secado sobre sulfato de sodio. Tras cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 380 mg de 17 α -cloroetinil-18-metil-4,15-estradien-3 β ,17 β -diol.

EJEMPLO 40

10 17 β -acetoxi-17 α -cloroetinil-18-metil-4,15-estradien-3 β -ol

900 mg de 17 β -acetoxi-17 α -cloroetinil-18-metil-4,15-estradien-3-ona en 25 ml de tetrahidrofurano son hechos reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 39, con 2,3 g de tri-(ter.-butoxi)aluminiohidruro de litio en 20 ml de tetrahidrofurano. Después de una hora la solución es vertida en hielo agua que contiene ácido sulfúrico y es tratada análogamente al Ejemplo 39. Después de purificación del producto bruto por cromatografía en capas preparativa (sistema : éter/cloroformo 8 + 2) se obtienen 410 mg de 17 β -acetoxi-17 α -cloroetinil-18-metil-4,15-estradien-3 β -ol.

EJEMPLO 41

17 β -acetoxi-17 α -cloroetinil-3 β -heptanoiloxi-18-metil-4,15-estradieno

400 mg de 17 β -acetoxi-17 α -cloroetinil-18-metil-4,15-eg

tradien-3 β -ol son agitados a la temperatura ambiente durante 3 horas en 3 ml de piridina con 2,5 ml de anhídrido de ácido enántico. La solución es diluida con benceno y sometida a una destilación con vapor de agua. El producto de reacción es extraído con cloruro de metileno a partir del residuo acuoso de destilación. Tras cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 170 mg de 17 β -acetoxi-17 α -cloroetinil-3 β -heptanoiloxi-18-metil-4,15-estradieno.

10 EJEMPLO 42

17 α -cloroetinil-18-metil-3-oximino-4,15-estradien-17 β -ol

A 2,3 g de 17 α -cloroetinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3-ona en 60 ml de metanol y 2 ml de agua se añaden 1,0 g de clorhidrato de hidroxilamina y 1,0 g de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a 65°C y a continuación es concentrada en vacío. El residuo es recogido en acetato de etilo, lavado con agua y secado sobre sulfato de sodio. Tras cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 1,4 g de 17 α -cloroetinil-18-metil-3-oximino-4,15-estradien-17 β -ol.

EJEMPLO 43

17 β -acetoxi-17 α -cloroetinil-18-metil-4,15-estradien-3-onoxima

1,2 g de 17 β -acetoxi-17 α -cloroetinil-18-metil-4,15-estradien-3-ona en 35 ml de metanol y 1,2 ml de agua son -

hechos reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 42, con 600 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 700 mg de bicarbonato de sodio. Después de una hora la mezcla de reacción es tratada análogamente al Ejemplo 42. Después de cromatografiar -
5 el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 750 mg de 17 β -acetoxi-17 α -cloroetinil-18-metil-4,15-estradien-3-onoxima.

EJEMPLO 44

17 α -cloroetinil-3-heptanoiloximino-18-metil-4,15-estradien-

10 17 β -ol

800 mg de 17 α -cloroetinil-18-metil-3-oximino-4,15-estradien-17 β -ol son agitados a la temperatura ambiente durante 3 horas en 6 ml de piridina con 3,5 ml de anhídrido de ácido enántico. La solución es diluída con benceno y sometida a una destilación con vapor de agua. El producto de
15 reacción es extraído con cloruro de metileno a partir del residuo acuoso de destilación. Tras cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 210 mg de 17 α -cloroetinil-3-heptanoiloximino-18-metil-4,15-estradien-17 β -ol.
20

EJEMPLO 45

17 α -cloroetinil-3-metoximino-18-metil-4,15-estradien-17 β -ol

2,6 g de 17 α -cloroetinil-18-metil-3-oximino-4,15-estradien-17 β -ol en 50 ml de hexametiltriámina de ácido fosfórico

fórico son mezclados con 2 ml de solución al 25% de hidróxi
do de sodio y 5 ml de yoduro de metilo, enfriando con hielo
e introduciendo nitrógeno. Después de una hora se vierte la
solución en hielo/agua que contiene ácido clorhídrico. Se -
5 extrae con éter, la solución se lava con agua a neutralidad
y se seca sobre sulfato de sodio. El producto bruto es cro-
matografiado sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se ob-
tienen 510 mg de 17 α -cloroetínil-3-metoximino-18-metil-4,15
-estradien-17 β -ol.

10 EJEMPLO 46

17 β -hidroxi-18-metil-17 α -propin-1-il-4,15-estradien-3-ona

Se hace pasar metilacetileno durante aproximadamen
te 30 minutos a través de una solución enfriada con hielo/
agua de 60 ml de n-butil-litio (al 15% en hexano) en 250 ml
15 de tetrahidrofurano. A continuación se añaden gota a gota -
con agitación 5,8 g de 18-metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-
propilendioxi)-5 y 5(10),15-estradien-17-ona en 60 ml de te
trahidrofurano. Después de 2 horas la solución es mezclada
cuidadosamente con solución saturada de cloruro de amonio,
20 es diluida con acetado de etilo, se lava con agua a neutra-
lidad y se seca sobre sulfato de sodio. La solución es con-
centrada hasta sequedad en vacío, obteniendose 4,6 g de 18-
metil-3,3-(2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi)-17 α -propin-1-
il-5 y 5(10),15-estradien-17 β -oles brutos, que se suspenden
25 en 50 ml de acetona y a la temperatura ambiente se mezclan
con 0,1 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de una

hora se vierte la solución en hielo/agua. El producto precipitado es filtrado con succión, disuelto en acetato de etilo y secado sobre sulfato de sodio. El producto bruto es -- cromatografiado sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se
5 obtienen 1,8 g de 17 β -hidroxi-18-metil-17 α -propin-1-il-4,15-estradien-3-ona.

EJEMPLO 47

17 β -acetoxi-18-metil-17 α -propin-1-il-4,15-estradien-3-ona

250 mg de 17 β -hidroxi-18-metil-17 α -propinil-4,15
10 -estradien-3-ona en 2,5 ml de piridina son agitados a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 horas con 1 ml de anhídrido de ácido acético y 10 mg de 4-(dimetilamino)-piridina. Después de tratamiento, tal como se describe en el - Ejemplo 36, y de cromatografiar el producto bruto sobre gel
15 de sílice con acetona/hexano se obtienen 110 mg de 17 β -acetoxi-18-metil-17 α -propin-1-il-4,15-estradien-3-ona.

EJEMPLO 48

18-metil-17 α -propin-1-il-4,15-estradien-3 β ,17 β -diol

800 mg de 17 β -hidroxi-18-metil-17 α -propin-1-il-4,15
20 -estradien-3-ona en 25 ml de tetrahidrofurano son hechos reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 39, con 1,4 g de tri-(ter.-butoxi)-aluminiohidruro de litio en 15 ml de tetrahidrofurano. Después de una hora la solución se vierte en - hielo/agua que contiene ácido sulfúrico y se somete a trata

miento análogamente al Ejemplo 39. Después de cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 250 mg de 18-metil-17 α -propin-1-il-4,15-estradien-3 β ,17 β -diol.

5 EJEMPLO 49

18-metil-3-oximino-17 α -propin-1-il-4,15-estradien-17 β -ol

1,2 g de 17 β -hidroxi-18-metil-17 α -propin-1-il-4,15-estradien-3-ona en 30 ml de metanol y 1 ml de agua son agitados a 65°C durante 3 horas con 800 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 800 mg de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción es concentrada en vacío. El residuo es disuelto en acetato de etilo, lavado con agua y secado sobre sulfato de sodio. Tras cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 430 mg de 18-metil-3-oximino-17 α -propin-1-il-4,15-estradien-17 β -ol.

EJEMPLO 50

17 β -acetoxi-18-metil-17 α -propin-1-il-4,15-estradien-3-onoxima

700 mg de 17 β -acetoxi-18-metil-17 α -propin-1-il-4,15-estradien-3-ona en 30 ml de metanol y 1 ml de agua son hechos reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 49, con 600 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 700 mg de bicarbonato de sodio. Después de una hora la mezcla de reacción es tratada análogamente al Ejemplo 49. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se

obtienen 240 mg de 17 β -acetoxi-18-metil-17 α -propin-1-il-4,15-
-estradien-3-onoxima.

EJEMPLO 51

3-ciclopentiloximino-18-metil-17 α -propin-1-il-4,15-estradien

5 -17 β -ol

1,1 g de 18-metil-3-oximino-17 α .propin-1-il-4,15-
estradien-17 β -ol en 30 ml de hexametiltriámina de ácido fos-
fórico son hechos reaccionar a la temperatura ambiente bajo
nitrógeno con 3 ml de solución al 25% de hidróxido de sodio
10 y 3 ml de bromuro de ciclopentilo. Después de 4 horas se so-
mete a tratamiento análogamente al Ejemplo 45. El producto
bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con acetona/he-
xano, Se obtienen 115 mg de 3-ciclopentiloximino-18-metil-
17 α -propin-1-il-4,15-estradien-17 β -ol.

15 EJEMPLO 52 (Composición de una tableta)

0,050 mg de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-
3-ona

0,050 mg de 17 α -etinil-estradiol.

109,900 mg de lactosa (DAB 6)

20 8,000 mg de fécula de maíz (USP XVI)

1,000 mg de estearato de magnesio (USP XVI)

1,000 mg de talco

120,000 mg de peso de tabletas.

EJEMPLO 53 (Composición de una gragea)

	0,030 mg de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3 α -ona
	0,050 mg de 17 α -etinil-estradiol
5	31,920 mg de lactosa
	18,425 mg de fécula de maíz
	2,060 mg de polivinilpirrolidona 25
	0,010 mg de éster metílico de ácido para-oxibenzoico
	0,005 mg de éster propílico de ácido para-oxibenzoico
10	<u>2,500 mg de talco</u>
	55,000 mg de peso total de la tableta, que es grageada con una mezcla usual de azúcar hasta aproximadamente 90 mg.

EJEMPLO 54 (Composición de una gragea)

15	0,030 mg de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-4,15-estradien-3 α -ona
	0,030 mg de 17 α -etinil-estradiol
	31,938 mg de lactosa
	18,425 mg de fécula de maíz
20	2,060 mg de polivinilpirrolidona 25
	0,011 mg de éster metílico de ácido para-oxibenzoico
	0,006 mg de éster propílico de ácido para-oxibenzoico
	<u>2,500 mg de talco</u>
25	55,000 mg de peso total de la tableta, que es grageada con mezcla usual de azúcar hasta aproximadamente 90 mg.

EJEMPLO 55 (Composición de una tableta)

- 0,030 mg de 17α -etinil- 17β -hidroxi- 18 -metil- $4,15$ -estradien-
3-ona
63,670 mg de lactosa
5 15,000 mg de celulosa microcristalina
1,000 mg de talco
0,300 mg de estearato de magnesio
80,000 mg de peso total de la tableta.

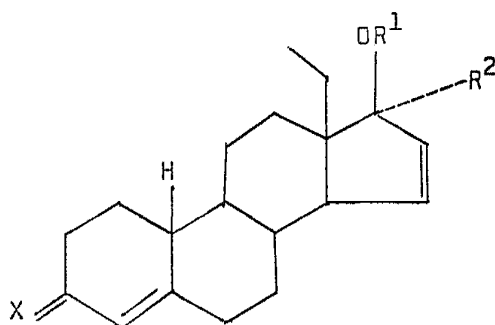
EJEMPLO 56

10 17α -etinil- 17β -hidroxi- 18 -metil- $4,15$ -estradien-3-ona

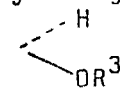
- En un matraz de tres bocas se disponen previamente -
240 ml de tetrahidrofurano y 60 ml de hexano, y se enfrían a
-70°C. A continuación, introduciendo acetileno, se añade una
mezcla de 180 ml de solución al 15% de butil-litio (en hexano)
15 y 180 ml de tetrahidrofurano. 30 g de 18 -metil- $4,15$ -estradien-
3,17-diona son disueltos en 210 ml de tetrahidrofurano, la so-
lución en tetrahidrofurano es añadida gota a gota a la solución
de acetilida de litio y lavada posteriormente con 30 ml de te-
trahidrofurano. Introduciendo adicionalmente acetileno, se agi-
20 ta posteriormente a -70°C durante 60 minutos. Después del des-
plazamiento del acetileno en exceso se descompone con 150 ml -
de metanol y 45 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se agregan
375 ml de agua, y la mezcla de disolventes es separada por des-
tilación. La sustancia precipitada es filtrada con succión, es
25 lavada a neutralidad con agua y secada. El producto bruto -
(34,6 g) es recristalizado en éter y acetato de etilo. Se ob-
tienen 24,0 g de 17α -etinil- 17β -hidroxi- 18 -metil- $4,15$ -estra-
dien-3-ona de punto de fusión 198°C.

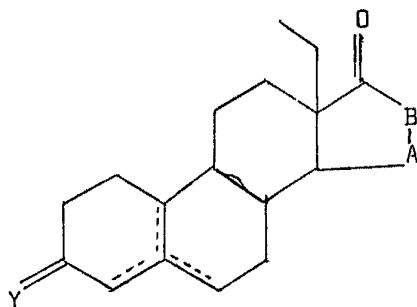
- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de Δ^{15} -esteroides de la fórmula general I



(I),

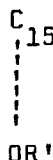
5 en donde R¹ significa un átomo de hidrógeno, un grupo trialkohilsililo o acilo; R² significa un grupo etinilo, cloro-
tinilo o propinilo, y X significa un átomo de oxígeno o una
de las agrupaciones  o bien NOR⁴, en que R³ represen
ta un átomo de hidrógeno o un grupo acilo y R⁴ representa -
10 un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, alcoholo o tetrahidro
piranilo, caracterizado porque en el 17-oxo-esteroide de la
fórmula general II



(II),

Pa

en donde Y significa un grupo ceto libre o preferiblemente protegido en forma de cetal y uno de los enlaces --- en las posiciones 4,5, 5,6 ó 5,10 significa un doble enlace carbono-carbono y los otros significan enlaces simples carbono-carbono y A-B significa un doble enlace carbono-carbono o la agrupación C_{15} ——— C_{16} , en donde R' re



presenta un átomo de hidrógeno, un grupo sililo, acilo, -sulfonilo o nitro, con ayuda de un agente que cede el radical R_2 se introduce este radical junto al átomo de carbono 17-C con formación de un carbinol terciario, separándose HOR' para formar el doble enlace 15,16, se separa un grupo protector introducido de modo primario y, dependiendo del significado a fin de cuentas deseado de R^1 y X en el producto final se esterifica eventualmente el grupo 17-hidroxi antes o después de la separación del grupo protector y/o se reduce el grupo 3-ceto o se hace reaccionar con una sal de hidroxilamina en presencia de una base para formar la 3-oxima y eventualmente se esterifica el 3-carbinol y se esterifica o eterifica la 3-oxima.

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE Δ^{15} -ESTEROIDES.

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

Madrid, E 8 OCT. 1976

J. J. J.

ipen