

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.

16 NOV. 1978

(RAN 4104/143-003)

**PATENTE DE INVENCION**

ES 401326 AI  
FECHA DE PRESENTACION  
3-8-77

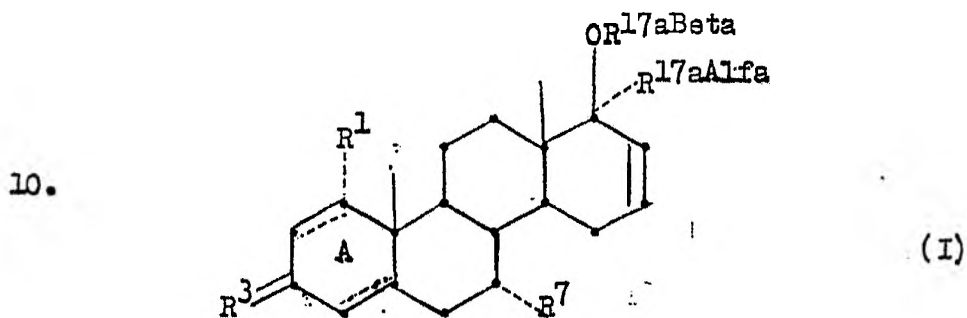
50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
14564/75 11604/76	11 Noviembre 1975 13 Septiembre 1976	SUIZA SUIZA
47 FECHA DE PUBLICACION	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J//A61K	nº 453.178
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMOESTEROIDES"		
71 SOLICITANTE (S)		
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
BASILEA (Suiza)		
72 INVENTOR (ES)		
Andor FURST, Marcel MULLER, Ulrich KERB, Rudolf WIECHERT.		
73 TITULAR (ES)		
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

BAD ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevos D-homoesteroides. Más particularmente, el invento se refiere a nuevos D-homoesteroides, a un procedimiento para su preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

5. Los nuevos D-homoesteroides proporcionados por el presente invento tienen la fórmula general siguiente:



en donde

15. Las líneas de trazos en el anillo A designan enlaces de carbono-carbono opcionales;
- $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo;
- $R^3$  representa un grupo oxo o, cuando el anillo A está insaturado, un grupo oxo, (alfa-H, beta-OH) o (alfa-H, beta-O-acilo);
20.  $R^7$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo;
- $R^{17aBeta}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo, de  $C_1-C_{10}$ , bencilo, ciclohexilmetilo, acilo, tetrahidropiraniilo o cicloalqueniilo y
- $R^{17aAlfa}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo
25. de alquilo inferior, etinilo, vinilo o propadieniilo.

- Tal como se utiliza en esta descripción, el término "acilo" denota, en particular, grupos acílicos de -  
rivados de ácidos orgánicos; por ejemplo, de ácidos alcan  
carboxílicos que contienen 11 átomos de carbono a lo sumo  
5. (especialmente de ácidos alcanocarboxílicos inferiores  
que contienen 7 átomos de carbono a lo sumo) tal como el  
ácido acético, ácido propiónico, ácido caproico, ácido  
valérico, ácido enántico o ácido undecilénico; o de áci-  
do oxálico, ácido succínico o ácido cítrico, o de ácidos  
10. carboxílicos aromáticos tal como ácido bcnzoico, ácido  
fenilacético o ácido fenoxiacético, o de ácidos carboxí-  
licos heterocíclicos tal como ácido nicotínico, o de áci-  
dos carboxílicos cicloalifáticos, tal como ácido ciclo -  
pentilpropiónico.
15. Los grupos de alquilo inferior pueden contener,  
a lo sumo, 7 átomos de carbono y pueden ser de cadena li-  
neal o ramificada. Ejemplos de estos grupos de alquilo  
inferior son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo  
e isómeros de éste. Los grupos alquílicos inferiores pre-  
20 feridos son el metilo y el etilo. Un grupo alquílico desig-  
nado con  $R^{17\beta}$  puede contener, a lo sumo 10 átomos de  
carbono. Ejemplos de estos grupos alquílicos son metilo,  
etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y decilo.
25. Los grupos cicloalquénílicos contiene, de pre -  
ferencia, de 5 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de estos

grupos son ciclopentan-1-ilo y ciclohexan-1-ilo.

Un grupo preferido de D-homosteroides de la fórmula I comprende aquellos en donde  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno,  $R^3$  representa un grupo oxo y el anillo A contiene un doble enlace.

Se prefieren además los D-homosteroides de la fórmula I en donde  $R^{17\alpha}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo o etilo y  $R^{17\beta}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alcanoilo inferior.

Ejemplo de D-homosteroides de la fórmula I

son:

17 $\beta$ -(3-ciclopentil)propionoxi-D-homoandrosta-4,16-dion-3-ona,

15. 17 $\beta$ -nicotiniloxi-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona,

17 $\beta$ -propionoxi-D-homoandrosta-1,4,16-trien-3-ona,

20. 17 $\beta$ -hidroxi-7 $\alpha$ -etil-D-homoandrosta-1,4,16-trien-3-ona,

1 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dimetil-17 $\beta$ -hidroxi-D-homoandrosta-4,16-dion-3-ona,

17 $\beta$ -hidroxi-7 $\alpha$ -etil-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona,

25. 17 $\beta$ -hidroxi-7 $\alpha$ -etil-D-homo-5 $\alpha$ -androsta-

- 16-on-3-ona,  
17aBeta-hidroxi-7Alfa-metil-D-homo-5Alfa-andros-  
ta-1,16-dien-3-ona,  
17aBeta-hidroxi-1-metil-D-homo-5Alfa-androsta-  
5. -1,16-dien-3-ona,  
1Alfa,17aAlfa-dimetil-D-homoandrosta-4,16-dien-  
-3-ona,  
3Ro ta,17aBeta-dihidroxi-17aAlfa-metil-D-homo-  
-5Alfa-androsta-1,16-dieno,  
10. 17aBeta-hidroxi-17aAlfa-metil-D-homo-5Alfa-an-  
drosta-1,16-dien-3-ona,  
17aBeta-hidroxi-1Alfa,17aAlfa-metil-D-homo-5Al-  
fa-androst-16-en-3-ona,  
17aBeta-hidroxi-17aAlfa-etil-D-homo-5Alfa-an -  
15 drost-16-en-3-ona,  
17aAlfa-etil-17aBeta-hidroxi-1Alfa-metil-D-homo-  
-5Alfa-androst-16-en-3-ona,  
17aBeta-hidroxi-1Alfa-metil-D-homo-5Alfa-androst  
-16-en-3-ona,  
20. 17aBeta-hidroxi-7Alfa,17aAlfa-dimetil-D-homoan-  
drosta-4,16-dien-3-ona,  
17aBeta-pentiloxi-D-homoandrosta-4,16-dien-3-  
-ona,  
17aBeta-n-deciloxi-D-homoandrosta-4,16-dien-3-  
25 -ona,

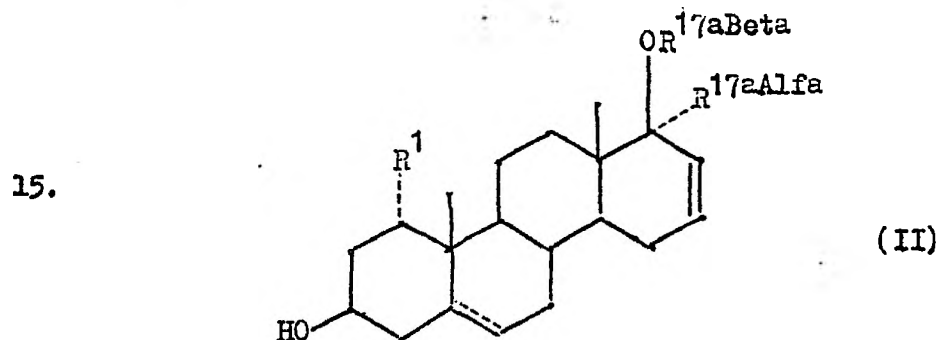
17aBeta-benciloxi-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona,

17aBeta-ciclohexilmetil-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona y

5. 17aBeta-undecanoiloxi-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona.

De conformidad con el procedimiento proporcionado por el presente invento los D-homoesteroides de la fórmula I anterior se preparan

10. (a) oxidando la agrupación 3-hidroxi o 3-hidroxi-delta<sup>5</sup> en un D-homoesteroide de la fórmula general

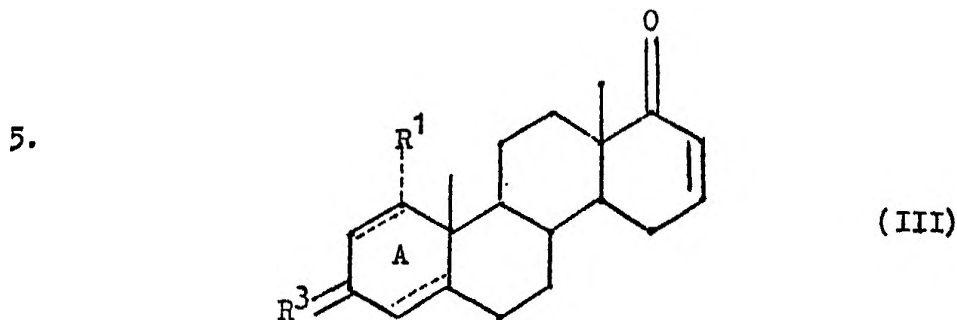


en donde

20.  $R^1$ ,  $R^{17aBeta}$  y  $R^{17aAlfa}$ , tienen el significado antes indicado y la línea de trazos en la posición 5,6 denota un enlace carbono-carbono opcional,

25. en la agrupación 3-ceto o 3-ceto-delta<sup>4</sup>,  
o bien

(b) haciendo reaccionar un D-homoesteroide de la fórmula general



10. en donde

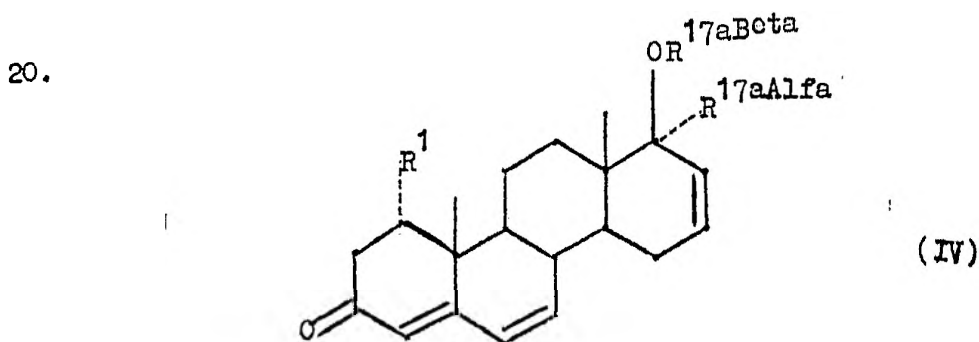
$R^1$ ,  $R^3$  y la línea de trazos en el anillo A tienen el significado antes indicado,

con un compuesto organometálico donador de un grupo  $R^{17aAlfa}$ , protegiéndose de forma intermedia un grupo 3-oxo,

15.

o bien

(c) haciendo reaccionar un D-homosteroide de la fórmula general



25.

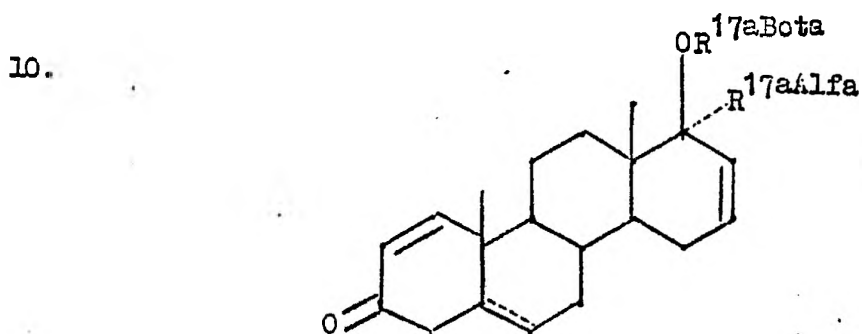
en donde

$R^1$ ,  $R^{17aAlfa}$  y  $R^{17aBeta}$  tienen el significado  
antes indicado,

5. con un compuesto de Grignard metílico en presencia de  
cloruro de cobre I,

o bien

(d) haciendo reaccionar un D-homosteroide de  
la fórmula general



15.

en la que

$R^{17aAlfa}$  y  $R^{17aBeta}$  tienen el significado antes in-  
dicado y

20. la línea de trazos en la posición 5,6 denota un en-  
lace carbono-carbono opcional,

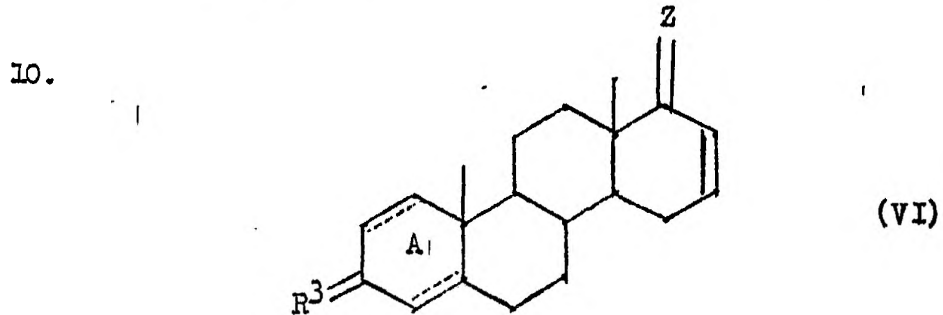
con un compuesto de Grignard metílico en presencia de clo-  
ruro de cobre I y reordenando a continuación por tratamien-  
to con ácido un enlace doble  $\delta^5$  del producto de la  
25. reacción a la posición 4,5;

o bien

5. (e) acilando el grupo o los grupos hidroxílicos en un D-homocesteroide de la fórmula I en donde se encuentra presente, por lo menos, un grupo hidroxílico en la posición 3 o la posición 17aBeta,

o bien

- (f) sometiendo un D-homocesteroide de la fórmula general



15.

en donde

$R^3$  y las líneas de trazos en el anillo A tienen el significado antes indicado y

20. Z representa un grupo oxo o ( $OR^{17aBeta}$ ,  $R^{17aAlfa}$ ), a reducción del grupo 17a-ceto a grupo hidroxílico (con protección intermediaria de un grupo 3-ceto) cuando Z representa un grupo oxo, o a reducción del grupo 3-ceto y un grupo 17a-ceto que puede estar presente a grupo hidroxílico cuando  $R^3$  representa un grupo oxo y el anillo A
25. está monoinsaturado,

o bien

- (g) sometiendo un D-homocesteroide de la fórmula I que está saturado o monoinsaturado en el anillo A y en donde  $R^3$  representa un grupo exo a deshidrogenación en la posición 1,2 y/o en la posición 4,5,

o bien

- (h) convirtiendo el grupo 17aBeta-hidroxi en un D-homocesteroide de la fórmula I, en donde  $R^{17aBeta}$  representa un átomo de hidrógeno y  $R^1, R^3, R^7, R^{17aAlfa}$  y las líneas de trazos en el anillo A tienen el significado antes indicado, en un cicloalqueno, tetrahidropirano, alquilo de  $C_1-C_{10}$ , bencilo o éter ciclohexilmetílico,

o bien

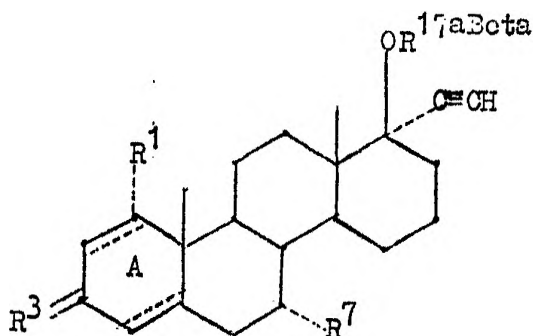
- (i) sometiendo un D-homocesteroide de la fórmula I, en donde  $R^{17aBeta}$  representa un grupo acílico, tetrahidropiránico o cicloalquénico y  $R^1, R^3, R^7, R^{17aAlfa}$  y las líneas de trazos en el anillo A tienen el significado antes indicado, a saponificación de un grupo 17aBeta-aciloxílico y un grupo 3-aciloxílico que puede estar presente o a disociación de un éter 17aBeta-tetrahidropiránico o cicloalquénico,

o bien

- (j) hidrogenando el grupo etínico en un D-homocesteroide de la fórmula general

25.

5.



(VII)

en donde

10. R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>17aBeta</sup> y las líneas de trazos en el anillo A tienen el significado antes indicado,

para convertirlo en el grupo vinílico.

15. La oxidación de conformidad con la variante (a) del procedimiento puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida según el procedimiento de Oppenauer (por ejemplo utilizando isopropilato o tercibutilato de aluminio) o por medio de agentes de oxidación tales como trióxido de cromo (por ejemplo reactivo de Jones) o según el procedimiento de Pfitzner-Moffatt utilizando sulfóxido de dimetilo/diciclohexilcarbodiimida (requiriendo la delta<sup>5</sup>-3-cetona

20. obtenida inicialmente isomerización subsiguiente para convertirla en la delta<sup>4</sup>-3-cetona) o por medio de sulfóxido de dimetilo/piridina/trióxido de azufre.

25. La reacción de un D-homocesteroide de la fórmula III con un compuesto organometálico, de conformidad

- con la variante (b) del procedimiento, puede llevarse a cabo también en forma de por sí conocida. El compuesto organometálico puede ser un compuesto Grignard (por ejemplo bromuro de etinilmagnesio, bromuro de metilmagnesio o bromuro de vinilmagnesio) o un compuesto orgánico de metal alcalino tal como acetilida sódica, potásica o lítica o vinil-litio. Un grupo 3-ceto que esté presente de forma simultánea puede protegerse intermediariamente, por ejemplo en forma de acetal, éter enólico, enamina o semicarbazona.
- 5.
- 10.

- La 7-metilación de un D-homocesteroide de la fórmula IV y la 1-metilación de un D-homocesteroide de la fórmula V, de conformidad con las variantes (c) y (d), puede llevarse a cabo también en forma de por sí conocida mediante reacción con un compuesto Grignard metílico. En la variante (d) se obtiene inicialmente un compuesto 1Alfa-metil-delta<sup>5</sup> cuyo doble enlace delta<sup>5</sup> puede reordenarse para que adopte la posición 4,5 mediante tratamiento con ácido sulfúrico etanólico al tiempo que se calienta.
- 15.
- 20.

- La acilación de un grupo hidroxílico libre en la posición 3 o posición 17aBeta en un D-homocesteroide de la fórmula I puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un derivado de ácido reactivo (por ejemplo un haluro de ácido o anhídrido de ácido) en presencia de una base
- 25.

(por ejemplo piridina o colidina).

- La reducción de un grupo 3-ceto o 17a-ceto, de conformidad con la variante (f) del procedimiento, puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida utilizando un hidruro metálico complejo; por ejemplo un hidruro de di(alcoxilo inferior)aluminio tal como hidruro de diisobutoxi-aluminio, un tri(alcoxilo inferior)-aluminio tal como trisopropoxialuminio, hidruro de litio-aluminio, hidruro de sodio-aluminio, borohidruro sódico, hidruro de trimetoxilitio-aluminio o hidruro de tributoxilitio-aluminio. Los disolventes apropiados para esta reducción son los hidrocarburos (por ejemplo ciclohexano, benceno o tolueno) o éteres (por ejemplo éter dietílico o tetrahidrofurano). Cuando debe reducirse un grupo 17a-ceto únicamente en presencia de un grupo 3-ceto se protege intermediariamente el grupo 3-ceto. Un grupo 3-ceto puede protegerse en presencia de un doble enlace 4,5 en forma de una onamina o éter enólico. Un grupo 3-ceto no conjugado puede protegerse como un acetal. La introducción y disociación de estos grupos protectores puede llevarse a cabo siguiendo procedimientos conocidos.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Una 1,2-deshidrogenación, de conformidad con la variante (g) del procedimiento, puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida utilizando un agente de deshidrogenación tal como dióxido de selenio, 2,3-dicloro-5,6-di-
- 25.

cianobenzoquinona, triacetato de talio o tetraacetato de plomo. La 1,2-deshidrogenación también puede llevarse a

cabo microbiológicamente; por ejemplo, utilizando Schizomycetes, en particular los del género *Arthrobacter* (por

5. ejemplo *A. simplex* ATCC 6946), *Bacillus* (por ejemplo *B. lentus* ATCC 13805 y *B. sphaericus* ATCC 7055), *Pseudomonas* (por ejemplo *P. aeruginosa* IFO 3505), *Flavobacterium* (por ejemplo *flavescons* IFO 3058), *Lactobacillus* (por ejemplo *L. Brovis* IFO 3345) y *Nocardia* (por ejemplo *N. opaca* ATCC 4276).
- 10.

Pueden hallarse de forma simultánea enlaces dobles en las posiciones 1,2 y 4,5 mediante bromación para

obtener una 2,4-dibromo-3-cetona y deshidrobromación de ésta utilizando carbonato lítico y bromuro lítico en di-

15. metilformamida. Un doble enlace 4,5 también puede introducirse mediante la bromación de un 3-ceto-esteroide, que

está saturado en el anillo A, en ácido acético glacial para obtener un derivado de 2Alfa,4Alfa-dibromo, la reducción

de dicho derivado con cloruro de cromo, II para obtener un compuesto 4Alfa-bromo y la posterior deshidrobromación

20. de dicho compuesto 4Alfa-bromo, pasando por la semicarbazona, mediante tratamiento con ácido succínico para obtener una  $\delta^4$ -3-cetona.

La esterificación de un grupo 17aBeta-hidroxi-

25. co, de conformidad con la modalidad (h) del procedimiento,

- puedo llevarse a cabo, por ejemplo, mediante tratamiento con dihidropirano para preparar un éter tetrahidropiranílico o mediante tratamiento con un cicloalcanonocetal en presencia de una cantidad catalítica de ácido (por ejemplo ácido p-toluensulfónico) para preparar un éter cicloalquénico. Para la preparación de un éter 17aBeta-alquílico de  $C_1-C_{10}$ , bencílico o ciclohexilmetílico es conveniente proteger intermediariamente un grupo 3-ceto. La protección de un grupo 3-ceto se lleva a cabo, de preferencia, mediante catalización (por ejemplo con etilenglicol en presencia de una cantidad catalítica de ácido tal como ácido p-toluensulfónico). La esterificación del grupo 17aBeta-hidroxiílico puede llevarse a cabo mediante conversión en una sal de metal alcalino (por ejemplo la sal sódica) con una base fuerte (por ejemplo hidruro sódico) seguido de reacción con un haluro de alquilo de  $C_1-C_{10}$ , bencilo o ciclohexilmetilo tal como yoduro de pontilo, cloruro de bencilo o yoduro de ciclohexilmetilo en un disolvente tal como sulfóxido de dimetilo o benceno.
5. La saponificación de los grupos 17aBeta-aciloxílico y 3-aciloxílico o la disociación de los grupos 17aBeta-ésteres, de conformidad con la variante (i) del procedimiento, puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida. Los grupos aciloxílicos pueden saponificarse, por ejemplo, con bases acuoso alcohólicas tal como carbonato potásico.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

sico acuoso-metanólico y los grupos etéreos pueden disociarse por medio de ácidos minerales acuoso-alcohólicos o ácidos orgánicos tal como ácido oxálico o ácido p-toluen-sulfónico.

5. La hidrogenación del grupo etínico, de conformidad con la variante (j) del procedimiento, puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de metal noble tal como paladio/carbonato cálcico y, convenientemente, un desactivador tal como piridina.

10. Los materiales de partida utilizados en el procedimiento precedente pueden, siempre que no sean conocidos o que su preparación no se describa más adelante, prepararse en analogía a métodos conocidos o métodos descritos en los ejemplos que siguen.

15. Los D-homocorticoides de la fórmula I poseen actividad hormonal. Los D-homocorticoides de la fórmula I, en donde  $R^{17\alpha}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, poseen, en particular, actividad androgénica/anabólica. Los D-homocorticoides de la fórmula I, en donde  $R^{17\alpha}$  representa un grupo etínico, vinílico o propadienílico poseen en particular, actividad inhibidora de la gestación o inhibidora de la ovulación.

20. Por ejemplo, la 17 $\beta$ -hidroxi-D-homo-androsta-4,16-dien-3-ona muestra, con administración subcutánea a ratas machos juveniles, una actividad androgénica que es

25

comparable con la actividad de la testosterona con un tercio de la dosis. La actividad androgónica se determinó en función del crecimiento de la glándula prostática y de la vesícula seminal. La 17 $\alpha$ Beta-fonilacetoxi- y la 17 $\alpha$ Beta-fenoxiacetoxi-D-homoandrost-4,16-dien-3-ona mostró, con la administración subcutánea a ratas machos juveniles una duración prolongada de la actividad en comparación con el enantato de testosterona.

Los D-homocorticoides de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos; por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico que sea apropiado para administración enteral, percutánea o parenteral tal como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vasolina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones). De ser necesario los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes tales como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para modificar la presión osmótica o amortiguadores.

Puedon contener también otras sustancias de valor terapéutico.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

5.

EJEMPLO 1

Se disolvieron en 1000 cc de ciclohexanona y 3000 cc de tolueno 50,0 g de 3beta-hidroxi-D-homoandrost-5,16-dien-17a-ona. De esta solución se separaron por evaporación 400 cc de disolvente y se enfrió la solución a 10. 80°C y se trató con 60,0 g de tercibutilato de aluminio. Al tiempo que se agita y bajo gaseado de argón se calentó la mezcla hasta reflujo durante 2 horas y media bajo un separador de agua. Para la elaboración final se concentró la solución en vacío hasta alrededor de 200 cc, se vertió sobre una mezcla enfriada por hielo de 1500 cc de agua y 15. 50 cc de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con éter de petróleo de metileno. Se lavó el extracto orgánico con agua, se secó sobre sulfato sódico, se evaporó en vacío y por último se secó a 20. 50°C bajo alto vacío. Luego se recrystalizó el residuo en acetona/hexano. Se obtuvieron 40,7 g de D-homoandrost-4,16-dien-3,17a-diona pura de punto de fusión 193°C-194°C; UV:  $\epsilon_{236} = 21500$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +60$  (c = 0,1 en dioxano)

El material de partida se preparó como sigue :

25

Se disolvieron 18,1 g de 3beta-acetoxi-D-homo-

androst-5-on-17a-ona en 800 cc de metanol bajo argón a 45°C. Se adicionaron a esta solución 23,5 g de bromuro de cobro II y se calentó la mezcla bajo reflujo durante 18 horas. Se enfrió la mezcla a 35°C y se filtró y luego se lavó a fondo el residuo con cloroformo. Se vertieron los filtrados combinados sobre 1,3 litros de agua conteniendo 100 g de cloruro sódico y 500 g de hielo. Se extrajo la mezcla por tres veces con cloroformo, se lavaron las fases orgánicas con solución de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron en vacío. Se obtuvieron 19,8 g de 17alfa-bromo-3beta-hidroxi-D-homoandrost-5-on-17a-ona casi pura, que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

Se suspendieron 35,1 g de carbonato cálcico en 290 g de dimetilacetamida. Mientras se gaseaba con argón se separaron por destilación 40 cc de dimetilacetamida y luego se adicionaron 18,7 g de 17alfa-bromo-3beta-hidroxi-D-homoandrost-5-on-17a-ona durante un período de 20 minutos. Luego se hirvió la mezcla obtenida bajo reflujo durante 30 minutos. Se enfrió la solución a 60°C y se separó por filtración el precipitado. Se vertió el filtrado sobre una mezcla de 1,25 litros de agua, 450 g de hielo y 170 g de cloruro sódico. Se extrajo la mezcla por tres veces con cloruro de metileno. Se lavaron los extractos con ácido clorhídrico 1-N y agua, se secaron sobre sulfa-

- to magnésico y se evaporaron en vacío. Se obtuvieron 14,7 g de producto bruto que se disolvió en 170 cc de acetato de etilo y se trataron con una pequeña cantidad de carbón activo. Después de filtrar la solución sobre Spodex Dicalite se concentró el filtrado 50 cc y se dejó cristalizar. De este modo se obtuvieron 11,7 g de 3beta-hidroxi-D-homoandrosta-5,16-dien-17a-ona pura de punto de fusión 190<sup>o</sup>-193<sup>o</sup>C; UV:  $\epsilon_{227} = 13000$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -177$  (c = 0,1 en dioxano)

10.

EJEMPLO 2

- Se disolvieron 15,0 g de D-homoandrosta-4,16-dien-3,17a-diona en 150 cc de metanol y se hirvió bajo reflujo durante 10 minutos con 8,1 cc de pirrolidina con la exclusión del aire. Se enfrió la solución hasta -10<sup>o</sup>C. Se separó por filtración la onamina que había cristalizado y se secó a 20<sup>o</sup>C bajo alto vacío. Se obtuvieron 16,1 g de 3-(1-pirrolidinil)-D-homoandrosta-3,5,16-trien-17a-ona pura de punto de fusión 207<sup>o</sup>-210<sup>o</sup>C; UV:  $\epsilon_{279} = 19500$ ;  $\epsilon_{227} = 13000$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -295$ .

20.

- Se disolvieron 16,1 g de la onamina anterior en 750 cc de tetrahydrofurano absoluto y se instiló durante un período de 15 minutos a una solución bien agitada de 8,0 g de hidruro de litio-aluminio en 750 cc de éter absoluto a 0<sup>o</sup>C. Luego se agitó la mezcla durante una hora más a 0<sup>o</sup>C. Para la elaboración final se trató inicialmente

25.

- te la solución cuidadosamente con 300 cc de éter húmedo. Luego se adicionaron 40 cc de solución saturada de sulfato sódico, se agitó la mezcla durante otros 10 minutos y se separó por filtración el precipitado. Se evaporó el filtrado en vacío. Se obtuvieron 15,8 g de sustancia que se calentó hasta 50°C con una mezcla de 1000 cc de metanol y 200 cc de solución de hidróxido sódico 2-N durante 45 minutos al tiempo que se agita y se gasea con argón. Luego se vertió la solución sobre 6 litros de agua helada y 200 cc de ácido acético y se extrajo por tres veces con cloruro de metileno. Se lavó el extracto orgánico con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó en vacío. El residuo se cromatografió sobre 650 g de gel de sílice. La elución con acetona/hexano (1:1) dió 13,0 g de 17aBeta-
5. -hidroxi-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona pura de punto de fusión 183°-185°C; UV:  $\epsilon_{241} = 16200$ ;  $[\alpha]_D^{25} = + 76$ .
- 10.
- 15.

### EJEMPLO 3

- Se mantuvo a la temperatura del ambiente, durante una noche, una solución de 6,3 g de 17aBeta-hidroxi-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona en 60 cc de piridina y 60 cc de anhídrido acético. Luego se separó el disolvente en vacío y se recrystalizó el residuo en acetona/hexano. Se obtuvieron 6,0 g de 17aBeta-acetoxi-D-homoandrosta-4,16-
- 20.
25. -dien-3-ona pura de punto de fusión 165°-167°C; UV:  $\epsilon_{241} =$

$\text{len}_{240} = 17000$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25^{\circ}\text{C}} = + 91^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).

Los D-homoesteroides que siguen se prepararon de modo análogo utilizando el anhídrido de ácido correspondiente :

5. 17aBeta-propionoxi-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona de punto de fusión 139<sup>o</sup>-140<sup>o</sup>C y,

17aBeta-butiroxi-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona de punto de fusión 117<sup>o</sup>-118<sup>o</sup>C.

#### EJEMPLO 4

10. Se instilaron 2,0 cc de cloruro de fenilacetilo a una solución de 2,0 g de 17aBeta-hidroxi-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona en 20 cc de piridina durante un período

de 15 minutos y se calentó la mezcla a 60<sup>o</sup>C durante 5 horas. Para la elaboración final se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se lavó el

15. extracto orgánico hasta neutralidad con ácido clorhídrico diluido, solución de hidrogenocarbonato sódico y agua; se socó sobre sulfato sódico y se evaporó en vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice. La elución con

20 hexano/acetona (9:1) dió 1,7 g de 17aBeta-fenilacetoxi-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona pura de punto de fusión 135<sup>o</sup>-136<sup>o</sup>C (en acetona/hexano); UV:  $\epsilon_{240} = 17200$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25^{\circ}\text{C}} = + 108^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).

25 Los D-homoesteroides que siguen se prepararon de modo análogo utilizando el cloruro correspondiente :

17aBeta-undecanoiloxi-D-homoandrosta-4,6-dien-3-  
-ona; amorfa  $[\alpha]_D^{25^\circ C} = + 80^\circ$  ( $c = 0,1$  en dioxano);

$\epsilon_{240} = 17100,$

5 17aBeta-heptanoiloxi-D-homoandrosta-4,16-dien-  
-3-ona; oleosa;  $[\alpha]_D^{25^\circ C} = + 88^\circ$  ( $c = 0,1$  en dioxano) y

17aBeta-fenoxiacetoxi-D-homoandrosta-4,16-dien-  
-3-ona de punto de fusión  $174^\circ-176^\circ C.$

#### EJEMPLO 5

10. Se disolvió 1,0 g de 17aBeta-hidroxi-D-homoan-  
drosta-4,16-dien-2-ona en 40 cc de benceno absoluto y luego  
se separaron por destilación 10 cc de benceno. Se adicio-  
nó una solución de 5 mg de ácido p-toluensulfónico en 10  
cc de benceno y 0,6 cc de dihidropirano a la solución res-  
15. tante y se mantuvo la mezcla durante 30 minutos a la tem-  
peratura del ambiente. Para la elaboración final se lavó  
la solución hasta neutralidad, consecutivamente, con solu-  
ción de hidrogenocarbonato sódico y agua, y se secó sobre  
sulfato sódico y se evaporó en vacío. El residuo recristali-  
20 zado en éter/hexano dió 17aBeta-tetrahidropirani-oxi-D-  
-homo-androsta-4,16-dien-3-ona pura de punto de fusión  $137^\circ$   
 $-138^\circ C$ ; UV:  $\epsilon_{240} = 16650$ ;  $[\alpha]_D^{25^\circ C} = +64^\circ$  ( $c = 0,1$   
en dioxano).

#### EJEMPLO 6

25 Se calentó hasta  $120^\circ C$ , durante 6 horas, una so-  
lución de 2,0 g de 17aBeta-hidroxi-D-homoandrosta-4,16-dien-

- 3-ona en 40 cc de ciclopentanone-dietil-etal. Se evaporó la solución hasta sequedad en vacío y se cromatografió el residuo sobre 40 g de óxido de aluminio (grado de actividad II). Mediante elución con benceno se obtuvieron
5. 1,2 g de 17 $\alpha$ Beta-ciclopenteniloxi-D-homo-androsta-4,16-dion-3-ona pura de punto de fusión 135 $^{\circ}$ -137 $^{\circ}$ C (en metanol);  $[\alpha]_D^{25^{\circ}}$  = + 100 $^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano); UV:  $\epsilon_{240} = 17200$ .

EJEMPLO 7

10. So calentó bajo reflujo durante 24 horas, una solución de 342 mg de 17 $\alpha$ Beta-acetoxi-D-homo-androsta-4,16-dion-3-ona y 328 mg de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzozquinona (DDQ) en 30 cc de benceno. Se enfrió la solución y se filtró sobre una columna de 10 g de óxido de aluminio (grado de actividad II). Luego se eluyó la columna completamente con 200 cc de acetato de etilo. Los eluatos combinados dieron 270 mg de material cristalino que, con la recristalización en acetona/hexano, dió 17 $\alpha$ Beta-acetoxi-D-homoandrosta-1,4,16-trion-3-ona pura, de
15. punto de fusión 222 $^{\circ}$ -224 $^{\circ}$ C; UV:  $\epsilon_{244} = 14800$ ;
20.  $[\alpha]_D^{25^{\circ}}$  = +53 $^{\circ}$ .

- De modo análogo se preparó la 17 $\alpha$ Beta-hidroxi-17 $\alpha$ Alfa-metil-D-homoandrosta-1,4,16-trion-3-ona a partir de 17 $\alpha$ Beta-hidroxi-17 $\alpha$ -metil-D-homoandrosta-4,16-dion-3-ona. Punto de fusión 148 $^{\circ}$ -150 $^{\circ}$ C; UV:  $\epsilon_{245} = 15500$ ;
- 25.

$$[\alpha]_D^{25^{\circ}\text{C}} = -34^{\circ}$$

EJEMPLO 8

- Se disolvieron 1,95 g de una dispersión al 50% de hidruro sódico en aceite en 45 cc de tetrahidrofurano y 10 cc de sulfóxido de dimetilo. Se agitó la solución a la temperatura del ambiente durante 30 minutos y luego se adicionó 1,3 g de 3,3-otilendioxi-17 $\alpha$ Beta-hidroxi-D-homoandrost-4,16-diono. Se agitó la mezcla durante otros 30 minutos y luego se adicionaron 3,9 cc de 1-yodo-pentano.
5. A continuación se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 20 horas. Para la elaboración final se trató la mezcla cuidadosamente con agua y se extrajo con éter de metileno. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron en vacío. Se disolvió el residuo en 65 cc de acetona, se trató con 6,5 cc de agua y 1,3 g de ácido p-toluensulfónico y se agitó a la temperatura del ambiente durante 2 horas y media. Se vertió la mezcla en agua, se extrajo con éter de metileno, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó.
10. El residuo se cromatógrafió sobre 110 g de gel de sílice. La elución con hexano/acetona (8:1) dió 0,3 g de 17 $\alpha$ Beta-pentiloxi-D-homoandrost-4,16-dion-3-ona pura, de punto de fusión 58 $^{\circ}$ -59 $^{\circ}$ C (en metanol/agua);  $[\alpha]_D^{25^{\circ}\text{C}} = +112^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano);  $\epsilon_{240} = 16700$ .
15. El material de partida se preparó como sigue :
- 20.
- 25.

Se calentó hasta 40°C, durante 75 minutos, 3,4 g de 17aBeta-acetoxi-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona, 100 cc de etilenglicol, 100 cc de cloruro de metileno, 15 cc de ortoformiato de etilo y 150 mg de ácido p-toluensulfónico.

5. La elaboración final usual dió 5,2 g de 3,3-etilendioxi-17aBeta-acetoxi-D-homoandrosta-4,16-dieno que se saponificó con 300 cc de hidróxido potásico metanólico al 5% en 100 cc de cloruro de metileno a la temperatura del ambiente para obtener 3,3-etilendioxi-17aBeta-hidroxi-D-homoandrosta-4,16-dieno de punto de fusión 168°-173°C.

Los D-homoesteroides siguientes se prepararon de modo análogo al descrito en el primer párrafo de este ejemplo:

15. 17aBeta-n-deciloxi-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona; oleosa;  $[\alpha]_D^{25°C} = -94°$  (c = 0,1 en dioxano)  $\epsilon_{240} = 16650$ ,  
17aBeta-benciloxi-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona de punto de fusión 139-141°C (en acetona/hexano);  $[\alpha]_D^{25°C} = +130°$ ;  $\epsilon_{240} = 16600$  y  
20. 17aBeta-ciclohexilmetil-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona de punto de fusión 98°-99°C;  $[\alpha]_D^{25°C} = -112°$ ;  $\epsilon_{241} = 16700$ .

EJEMPLO 9

25. Se instiló una solución de 6,0 g de D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona en 100 cc de tetrahidrofurano y

- 100 cc de éter a una solución de 3,0 g de hidruro de litio-aluminio en 400 cc de éter absoluto mientras se agitaba y enfriaba hasta 0°C y luego se agitó la mezcla durante 1 hora más a 0°C-5°C. Para la elaboración final se trató
5. cautamente la mezcla con 300 cc de éter húmedo y luego con 10 cc de solución saturada de sulfato sódico. Se agitó la mezcla durante otros 15 minutos y luego se separó por filtración el precipitado y se lavó a fondo con cloruro de metileno. Los filtrados combinados se evaporaron
10. en vacío. El residuo se cromatografió sobre 330 g de gel de sílice y dió 4,1 g de 3Beta,17aBeta-dihidroxi-D-homoandrosta-4,16-diono puro de punto de fusión 158°C-162°C (en acetona/hexano);  $[\alpha]_D^{25} = +23^\circ$  ( $c = 0,1$  en dioxano).
15. Se mantuvo a la temperatura del ambiente, durante 18 horas, una solución de 3,0 g de 3beta,17aBeta-dihidroxi-D-homoandrosta-4,16-diono en 50 cc de piridina y 50 cc de anhídrido acético. Luego se evaporó la solución en vacío y se recrystalizó el residuo en metanol. Se obtuvo
20. 3beta,17aBeta-diacetoxi-D-homoandrosta-4,16-diono puro de punto de fusión 115°C-116°C;  $[\alpha]_D^{25} = +12^\circ$ .

#### EJEMPLO 10

- Se instiló una solución de 7,0 g de 3,3-dimetoxi-D-homo-5alfa-androst-16-en-17a-ona en 280 cc de éter
25. a una solución agitada, enfriada a 0°C, de 3,5 g de hidru

- ro de litio-aluminio en 420 cc de éter. Se agitó la mezcla durante 1 hora a 0°-5°C y luego se trató cautamente con 250 cc de éter saturado con agua. Se agitó la mezcla durante otros 15 minutos a la temperatura del ambiente y luego se separó por filtración el precipitado puro. Este precipitado se extrajo a fondo con cloruro de metileno. El filtrado se evaporó en vacío. Se obtuvieron 7,0 g de producto bruto que se disolvió en 140 cc de acetona y se trató con una solución de 2,1 g de ácido p-toluensulfónico en 14 cc de agua. Se mantuvo la solución a la temperatura del ambiente durante 2 horas y luego se trató con 500 cc de agua. El sedimento precipitado se separó por filtración. Para la purificación se cromatografió este precipitado sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice. Después de la elución con cloruro de metileno/acetona (95:5) se obtuvieron 5,0 g de 17 $\alpha$ Beta-hidroxi-D-homopura-5Alfa-androst-16-en-3-ona/ de punto de fusión 203°-205°C (en acetona/hexano);  $[\alpha]_D^{25} = +12$  (c = 0,1 en dioxano).
- El material de partida se preparó como sigue :
- Se redujo en etanol 3Beta-acetoxi-D-homoandrost-5-en-17 $\alpha$ -ona utilizando carbón paladiado en calidad de catalizador para obtener 3beta-acetoxi-D-homo-5Alfa-androstan-17 $\alpha$ -ona de punto de fusión 113°-115°C. Se bromó con bromuro de cobre en metanol y se convirtió en la 3beta-hidroxi-D-homo-androst-16-en-17 $\alpha$ -ona de punto de fusión

177<sup>o</sup>-179<sup>o</sup>C mediante tratamiento con carbonato cálcico en dimetilacetamida. La oxidación de este último compuesto con reactivo de Jones dió D-homo-5Alfa-androst-16-en-3,17a-diona de punto de fusión 200<sup>o</sup>-202<sup>o</sup>C ( $\epsilon_{223} = 8700$ ).

5. La reacción de este último compuesto con metanol y cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico a la temperatura de reflujo dió, por último 3,3-dimetoxi-D-homo-5Alfa-androst-16-en-17a-ona de punto de fusión 125<sup>o</sup>-127<sup>o</sup>C (en éter/hexano);  $[\alpha]_D^{25} = -33^{\circ}$ ;  $\epsilon_{223} = 8650$ .

10.

EJEMPLO 11

Se adicionó una solución de 3,0 g de 3,3-dimetoxi-D-homo-5Alfa-androst-16-en-17a-ona en 20 cc de tetrahidrofurano y 20 cc de éter a 70 cc de una solución 2-M de metil-litio en éter durante un período de 30 minutos

15.

al tiempo que se agitaba. Se agitó la solución durante una noche a la temperatura del ambiente y luego se procedió a la elaboración final en la forma acostumbrada. Se obtuvieron 3,2 g de producto bruto que se disolvió en 50

20.

cc de acetona y se trató con una solución de 1,0 g de ácido p-toluensulfónico en 5 cc de agua. Se mantuvo la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2 horas, se trató con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Después de cromatografía sobre gel de sílice el residuo dió 17a-beta-hidroxi-17aAlfa-metil-D-homo-5Alfa-androst-16-en-3-ona

25.

pura de punto de fusión 211<sup>o</sup>-214<sup>o</sup>C;  $[\alpha]_D^{25} = -52^{\circ}$

(c = 0,1 en dioxano).

EJEMPLO 12

- Se acetiló, a la temperatura del ambiente, con 50 cc de piridina y 50 cc de anhídrido acético 2,0 g de
5. 17aBeta-hidroxi-D-homo-5alfa-androst-16-en-3-ona. El 17a-acetato obtenido con la elaboración final habitual se disolvió en 20 cc de dioxano y, después de la adición de 3 gotas de solución al 40% de bromuro de hidrógeno/ácido acético glacial durante un período de 30 minutos, se trató
10. con una solución de 0,36 cc de bromo y 570 mg de acetat sódico en 37 cc de ácido acético glacial. Luego se vertió la mezcla sobre agua helada. Los cristales precipitados se separaron por filtración bajo succión, se lavaron con agua y se secaron sobre hidróxido potásico en vacío. Se obtu-
15. vieron 3,1 g de producto que se disolvió en 20 cc de dimetilacetamida y se adicionó, durante un período de 20 minutos, a una mezcla hirviente de 5,1 g de carbonato cálcico y 45 cc de dimetilacetamida. La mezcla se hirvió subsiguientemente bajo reflujo durante otros 30 minutos, luego se enfrió a 60°C y se separaron por filtración las sa-
20. les de calcio. Se diluyó el filtrado con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se lavaron los extractos orgánicos con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron en vacío. Se obtuvieron 2,2 g de producto bru-
25. to que se cromatografió sobre una cantidad 50 veces supe-

rior de gel de sílice. La elución con cloruro de metileno dió 1,2 g de 17aBeta-acetoxi-D-homoandrosta-1,6-dien-3-ona pura de punto de fusión 133a-135aC;  $[\alpha]_D^{25} = + 55a$ ; UV:  $\epsilon_{229} = 11100$ .

5.

EJEMPLO 13

So instiló una solución de 2,5 g de 3beta-acetoxi-D-homoandrosta-5,16-dien-17a-ona en 15 cc de tetrahidrofurano y 15 cc de éter a 60 cc de solución 1,2-M de motil-litio en éter al tiempo que se agitaba y se gaseaba con argón durante un periodo de 30 minutos. Se agitó la mezcla durante una noche a la temperatura del ambiente, luego se vertió sobre agua helada y se extrajo con éter. Se lavaron los extractos etélicos con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron en vacío. Después de doble recristalización en acetona se obtuvo 3Beta,17aBeta-dihidroxi-17aAlfa-metil-D-homo-androsta-5,16-dione puro de punto de fusión 220a-223aC;  $[\alpha]_D^{25} = -169a$  (c = 0,1 en dioxano).

10.

15.

20.

25.

Se separaron por destilación 10 cc de tolueno de una solución de 1,5 g de 3beta-17aBeta-dihidroxi-17a-metil-D-homoandrosta-5,16-dione en 20 cc de ciclohexano y 55 cc de tolueno. Luego se enfrió la mezcla hasta 100aC y se adicionó 1,73 g de tercibutilato de aluminio. Luego se hirvió la mezcla bajo reflujo durante 2 horas bajo un separador de agua. La elaboración final usual

5. (véase el ejemplo 1) dió 2,7 g de producto bruto que se cromatógrafió sobre gel de sílice. Se obtuvo 1,2 g de 17a-beta-hidroxi-17aAlfa-metil-D-homo-androsta-4,16-dien-3-ona pura de punto de fusión 152°-154° (en acetona/hexano); UV:  $\epsilon_{241} = 16700$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +18$  (c = 0,1 en dioxano).

EJEMPLO 14

10. Una solución de 2,0 g de 17aBeta-hidroxi-17aAlfa-metil-D-homo-androsta-4,16-dien-3-ona en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto y 100 cc de éter absoluto se instiló a una solución enfriada a 0°C, de 1,0 g de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de éter. Después de completada la adición se agitó la mezcla durante 1 hora más a 0°C y
15. luego se procedió a la elaboración final en la forma usual (véase el ejemplo 2). Con la recristalización del producto bruto en acetona/hexano se obtuvo 3Beta,17aBeta-dihidroxi-17aAlfa-metil-D-homo-androsta-4,16-dieno puro de punto de fusión 137°-141°C;  $[\alpha]_D^{25} = -28$  (c = 0,1 en dioxano).

20. EJEMPLO 15

25. Se pasó acetileno por una solución de 2,0 g de potasio en 100 cc de amoníaco líquido hasta que se decoloró la solución. Luego se instiló, durante un período de 1 hora, una solución de 3,4 g de 3Beta-acetoxi-D-homoandros-  
ta-5,16-dien-17a-ona en 70 cc de tetrahidrofurano, hacién-

- dese pasar una corriente débil de acetileno a través de la solución. Para la elaboración final se instilaron lentamente 30 cc de solución de cloruro amónico y se dejó evaporar el amoniaco durante una noche. Se trató la mezcla con agua y se extrajo con éter/cloruro de metileno. Se lavaron los extractos orgánicos con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron en vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice. La elución con hexano/acetona (5:1) dió 17aAlfa-etinil-3Beta,17aBeta-dihidroxi-D-homo-androsta-5,16-diono puro de punto de fusión 227<sup>o</sup>-229<sup>o</sup>C (en acetona/éter isopropílico);  $[\alpha]_D^{25} = -307^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).
- 5.
- 10.

- Se disolvió 1,1 g de 17aAlfa-etinil-3Beta,17aBeta-dihidroxi-D-homoandrosta-5,16-diono en 15 cc de ciclohexanona y 40 cc de tolueno. Después de la destilación de 8 cc de disolvente, se adicionó 1,27 g de terciobutilato de aluminio y se calentó la mezcla en reflujo durante 2 horas bajo un separador de agua. Se procedió a la elaboración final de la mezcla en la forma usual y dió 1,5 g de producto bruto que, después de cromatografía sobre gel de sílice, dió 17aAlfa-etinil-17aBeta-hidroxi-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona pura de punto de fusión 247<sup>o</sup>-250<sup>o</sup>C; UV:  $\epsilon_{239} = 16800$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -138^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).
- 15.
- 20.

25.

EJEMPLO 16

- Se disolvieron 649 mg de 17 $\alpha$ -Alfa-etinil-17 $\beta$ -Beta-hidroxi-D-homoandrosta-4,16-dion-3-ona en 40 cc de acetato de etilo y 5 cc de piridina y, después de la adición de 300 mg de paladio/carbonato cálcico, se hidrogenó la
5. mezcla bajo presión normal hasta la absorción de 1,1 equivalentes de hidrógeno. Se separó por filtración el catalizador y el disolvente se evaporó en vacío. El residuo se recristalizó en acetona/hexano. De este modo se obtuvo
10. 17 $\beta$ -Beta-hidroxi-17 $\alpha$ -Alfa-vinil-D-homoandrosta-4,16-dion-3-ona pura de punto de fusión 120 $^{\circ}$ -122 $^{\circ}$ C; UV:  $\epsilon_{240} = 16500$   
[alfa]<sub>D</sub><sup>25 $^{\circ}$ C</sup> = -69 $^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).

EJEMPLO 17

- Se instiló una solución de 16 g de complejo de piridina/trióxido de azufre en 64 cc de sulfóxido de dimetilo a 8 g de 3 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -Alfa-metil-17 $\beta$ -Beta-tetrahidropirani-oxi-D-homo-5 $\alpha$ -Alfa-androst-16-ono en 230 cc de sulfóxido de dimetilo y 21,2 cc de trietilamina a 15 $^{\circ}$ C durante un período de 45 minutos y a continuación se agitó la mezcla durante 1 hora a la temperatura del ambiente. Se vertió
15. la mezcla sobre agua helada y se separó por filtración el precipitado, se lavó y se recogió en éter. Después de secado y evaporación se obtuvieron 7,5 g de 1 $\alpha$ -Alfa-metil-17 $\beta$ -Beta-tetrahidropirani-oxi-D-homo-5 $\alpha$ -Alfa-androst-16-on-3-ona.

25. El material de partida se preparó como sigue :

5 So calentaron en reflujo, en 1000 cc de benceno absoluto, 125 cc de etilenglicol y 1,25 g de ácido p-toluensulfónico, durante 7 horas, al tiempo que se agitaba bajo un separador de agua, 50 g de 17beta-hidroxi-1Alfa-metil-5Alfa-androstan-3-ona. Luego se diluyó la solución con éter, se lavó con hidrogenocarbonato sódico y agua, se secó y se evaporó hasta sequedad. Se obtuvieron 55 g de 3,3-otilondioxi-17beta-hidroxi-1Alfa-metil-5Alfa-androstan-3-ona.

10. So trataron en ebullición 55 g de 3,3-otilondioxi-17Beta-hidroxi-1Alfa-metil-5Alfa-androstan-3-ona en 550 cc de tolueno y 110 cc de ciclohexanona con una solución de 5,5 g de isopropilato de aluminio en 50 cc de tolueno y se calentó la mezcla durante 3 horas con lenta destilación. Luego se trató la mezcla con éter, se lavó con ácido sulfúrico diluido y enfriado por hielo y agua, se evaporó y el residuo se destiló con vapor. Después de la extracción con cloruro de metileno se recristalizó el producto resultante en éter diisopropílico para obtener 51 g de 3,3-otilondioxi-1Alfa-metil-5Alfa-androstan-17-ona de punto de fusión 20 155,52-156,62°C.

25. So trataron 51 g de 3,3-otilondioxi-1Alfa-metil-5Alfa-androstan-17-ona en 1000 cc de dimetilformamida con 51 g de yoduro de trimetilsulfonio y 27,2 g de tercibutolato potásico se introdujeron en porciones durante un período

- do de 30 minutos al tiempo que se agitaba. Después de otros 60 minutos se agitó la mezcla en agua helada y el precipitado que se había segregado se separó por filtración, se lavó a fondo con agua y se recogió en cloruro de motileno. Después de evaporación se cromatografió el residuo sobre gel de sílice. De este modo se obtuvieron 36,6 g de 3,3-otilondioxi-1Alfa-metil-5Alfa-androstan[17(beta-1')-espiro-3']oxirano. Una muestra recristalizada en éter diisopropílico fundió a 165,5<sup>a</sup>-166,5<sup>a</sup>C.
- 5.
10. Se trataron 36,6 g de 3,3-otilondioxi-1Alfa-metil-5Alfa-androstan[17(beta-1')-espiro-3']oxirano en 366 cc de dimetilformamida y 145 cc de agua con 41,3 g de azida sódica y se agitó la mezcla durante 3 horas a 110<sup>a</sup>C. Luego se agitó la mezcla en agua helada y el precipitado segregado se separó por filtración, se lavó con agua y se recogió en cloruro de motileno. Después de evaporación se obtuvieron 38 g de 3,3-otilondioxi-17Alfa-azidometil-17Beta-hidroxi-1Alfa-metil-5Alfa-androstan.
- 15.
20. Se trataron 38 g de 3,3-otilondioxi-17Alfa-azidometil-17Beta-hidroxi-1Alfa-metil-5Alfa-androstan en 380 cc de metanol y 38 cc de agua con 19 g de ácido oxálico y se calentó la mezcla en reflujo durante 30 minutos. Se trató la solución con agua y se extrajo con éter. Se lavó la fase etérea con agua, se secó y se evaporó. Como residuo se obtuvieron 29,5 g de 17Alfa-azidometil-17Beta-
- 25.

hidroxi-1Alfa-metil-5Alfa-androstan-3-ona.

- Se suspendieron 29 g de alanato lítico en 350 cc de tetrahidrofurano absoluto y se instiló una solución de 29 g de 17Alfa-azido-metil-17Beta-hidroxi-1Alfa-metil-5Alfa-androstan-3-ona en 350 cc de tetrahidrofurano absoluto al tiempo que se enfriaba con hielo y se agitaba. A continuación se agitó la mezcla durante 1 hora a la temperatura del ambiente. Luego se enfrió de nuevo la suspensión en un baño de hielo y se trató cuidadosamente, de forma consecutiva, con 31,7 cc de agua, 31,7 cc de solución de hidróxido sódico al 15% y 94 cc de agua. Se separó por filtración el precipitado, se enjuagó con éter y se extrajo exhaustivamente con éter en un aparato Soxhlet. Luego se combinó el filtrado separado por succión con la solución de extracción y se evaporó, lo que dió 27,5 g de 17Alfa-aminometil-3xi-17Beta-dihidroxi-1Alfa-metil-5Alfa-androstan-3-ona.
- 5.
- 10.
- 15.

- Se disolvieron 27 g de 17Alfa-aminometil-3xi, 17beta-dihidroxi-1Alfa-metil-5Alfa-androstan-3-ona en 558 cc de ácido acético y 558 cc de agua y mientras se refrigeraba con hielo se trató lentamente con 48,5 g de nitrito sódico disuelto en 381 cc de agua. A continuación se agitó la mezcla durante 1 hora a la temperatura del ambiente, se diluyó con agua y se separó por filtración el precipitado separado. Después de disolverse el producto en cloruro de
- 20.
- 25.

metileno se lavó la solución con solución de hidrogenocarbonato de sodio y agua, se secó y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice. De este modo se obtuvieron 17,5 g de 3xi-hidroxi-1Alfa-metil-D-homo-5Alfa-androstan-17-ona.

5.

Se calentó en reflujo, en 320 cc de tetrahydrofurano absoluto, 16 g de 3xi-Hidroxi-1Alfa-metil-D-homo-5Alfa-androstan-17a-ona con 22,5 g de bromuro de cobre II durante 90 minutos al tiempo que se agitaba. Se separó por filtración el bromuro de cobre I que se había separado, se diluyó el filtrado con éter, se lavó con solución de cloruro amónico y agua, se secó y se evaporó. Se obtuvieron 19,5 g de 17xi-bromo-3xi-hidroxi-1Alfa-metil-D-homo-5Alfa-androstan-17a-ona.

10.

15

Se agitaron durante 18 horas a 90°C en 195 cc de dimetilformamida 19,5 g de 17xi-bromo-3xi-hidroxi-1Alfa-metil-D-homo-5Alfa-androstan-17a-ona con 11,1 g de carbonato lítico y 13 g de bromuro lítico. Luego se precipitó la mezcla en agua helada y el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, se recogió en cloruro de metileno, se secó y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice y dió 11,5 g de 3xi-hidroxi-1Alfa-metil-D-homo-5Alfa-androst-16-on-17a-ona; UV:  $\epsilon_{223} = 7600$ .

20.

25.

Se dejó reposar durante 18 horas, a la tempera-

tura del ambiente, 11 g de 3xi-hidroxi-1Alfa-metil-D-homo-5Alfa-androst-16-en-17a-ona en 44 cc de piridina con 22 cc de anhídrido acético. Después de precipitación en agua helada el precipitado se separó por filtración, se lavó a fondo y se secó. Se obtuvieron 11,2 g de 3xi-acetoxi-1Alfa-metil-D-homo-5Alfa-androst-16-en-17a-ona; UV:  $\epsilon_{223} = 7200$ .

5.

10.

15.

20

25

Se trataron 11 g de 3xi-acetoxi-1Alfa-metil-D-homo-5Alfa-androst-16-en-17a-ona en 110 cc de tetrahidrofurano absoluto con 22 g de tri-tercibutoxi-alanato lítico mientras que se enfriaba con hielo y a continuación se agitó la mezcla durante 4 horas mientras se refrigeraba con hielo. La solución se diluyó con éter, se lavó con ácido sulfúrico diluido y agua, se secó y se evaporó. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice y se obtuvieron 8,5 g de 3xi-acetoxi-17aBeta-hidroxi-1Alfa-metil-D-homo-5Alfa-androst-16-ono

Se agitó durante 1 hora, a la temperatura del ambiente, 8,5 g de 3xi-acetoxi-17aBeta-hidroxi-1Alfa-metil-D-homo-5Alfa-androst-16-ono en 85 cc de tetrahidrofurano absoluto con 8,5 cc de 2,3-dihidro-4H-pirano y 1 gota de oxicloruro de fósforo. Luego se diluyó la mezcla con éter, se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado y agua, se secó y se evaporó. Se obtuvieron 9,7 g de 3xi-acetoxi-1Alfa-metil-17aBeta-tetrahidropirani-oxi-D-homo-5Alfa-androst-

-16-eno.

5. Se calentó en reflujo, durante 1 hora, 9,5 g de 3xi-acetoxi-1Alfa-metil-17aBeta-tetrahidropirani-oxi-D-homo-5Alfa-androst-16-eno en 95 cc de metanol y 9,5 cc de agua con 4,75 g de carbonato potásico. La mezcla se precipitó en agua helada y el precipitado se separó por filtración, se lavó y se recogió en cloruro de metileno. Después de secado y evaporación se obtuvieron 8,1 g de 3xi-hidroxi-1Alfa-metil-17aBeta-tetrahidropirani-oxi-D-homo-5Alfa-androst-16-eno.
- 10.

EJEMPLO 18

15. Se calentó en reflujo, durante 30 minutos, 7 g de 1Alfa-metil-17aBeta-tetrahidropirani-oxi-D-homo-5Alfa-androst-16-en-3-ona en 70 cc de metanol y 7 cc de agua con 3,5 g de ácido oxálico. Después de precipitación con agua helada se separó por filtración el precipitado, se lavó y se recogió en cloruro de metileno. Después de secado y evaporación se cromatógrafió el residuo sobre gel de sílice. Con la recristalización del éter diisopropílico se obtuvieron 3,2 g de 17aBeta-hidroxi-1Alfa-metil-D-homo-5Alfa-androst-16-en-3-ona de punto de fusión 189<sup>o</sup>-191<sup>o</sup>C.
- 20.

EJEMPLO 19

25. A una suspensión de 4,8 g de cloruro de cobre-I en 50 ml de éter dietílico, se añadieron 25 ml de una solución 2 molar de LiOH<sub>3</sub>, gota a gota, mientras se agitaba a 0-5<sup>o</sup> C y se continuó agitando a 0-5<sup>o</sup>C durante 15 minutos. A esta mezcla se adicionó una solución de 1,63 g de 17aBeta-acetoxi-D-homoandrosta-4,6,16-trien-3-ona en 25 ml de tetrahidrofurano por goteo durante 15 minutos a 0-5<sup>o</sup>C y se continuó la

5. agitación durante 30 minutos a esta temperatura. La mezcla fué vertida cuidadosamente en hielo-agua y se extrajo con benceno. Se obtuvieron 1,7 g de una espuma amarillenta que se cromatografió en 170 g de sílice gel. La elución con cloruro de metileno produjo 660 mg de 17  $\alpha$ Beta-acetoxi-7 $\alpha$ -metil-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona de punto de fusión 143-144<sup>2</sup>C (de acetona-hexano),  $[\alpha]_D^{25} = +101^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano),  $\xi_{241} = 17100$ .

El material de partida se preparó así:

10. A una solución de 1,5 de 17 $\alpha$ Beta-acetoxi-D-homoandrosta-4,16-dien-3-ona en 50 ml de dioxano conteniendo 6,5 % de HCl se adicionó en 3 minutos bajo agitación, una solución de 1,2 g de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona en 25 ml de dioxano conteniendo 6,5% de HCl y se continuó

15. agitando durante 7 minutos. Entonces se añadieron cuidadosamente 17 g de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla, se separaron por filtración las sales inorgánicas y se diluyó el filtrado con acetato de etilo y se filtró sobre óxido de

20. aluminio (grado de actividad II). Se obtuvieron 1,5 g de producto crudo, que se cromatografió en 100 g de sílice gel. La elución con hexano/acetona (9/1) produjo 1,1 g de 17  $\alpha$ Beta-acetoxi-D-homoandrosta-4,6,16-trien-3-ona puro de punto de fusión 162-163<sup>2</sup>C (de dietil-éter-hexano)

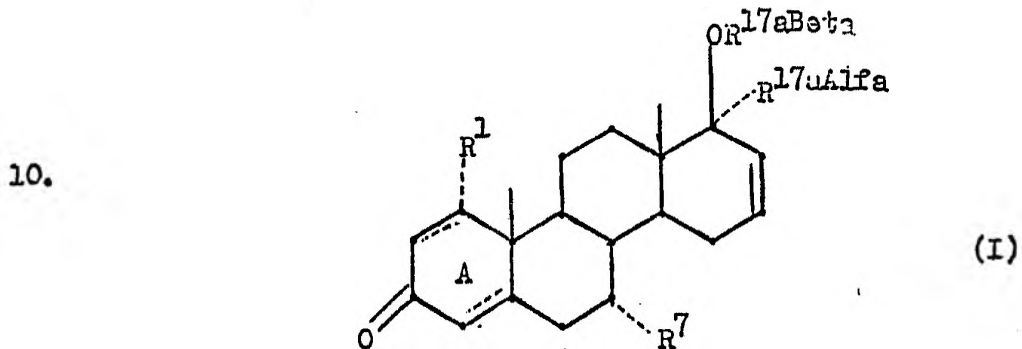
25.  $[\alpha]_D^{25} = 36^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano),  $\xi_{283} = 26200$ .

#### REIVINDICACIONES

Descrito el presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones

como divisionales de patente de invención nº 453.178 de 10 de Noviembre de 1976, con prioridad de demanda de las patentes suizas números 14564/75 del 11 de Noviembre de 1975 y 11.604/76 del 13 de Septiembre de 1976.

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



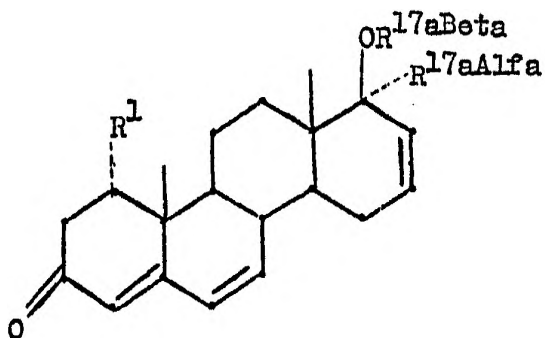
en donde

15. una de las líneas de trazos en el anillo A designa un enlace de carbono-carbono;
- $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo;
- $R^7$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo;
20.  $R^{17aBeta}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo de  $C_1-C_{10}$ , bencilo, ciclohexilmetilo, acilo, tetrahidropirranilo o cicloalquenilo
25.  $R^{17aAlfa}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, etinilo, vinilo o propadienilo,

caracterizado porque en su realización comprende:  
hacer reaccionar un D-homoesteroide de la fórmula general



5.

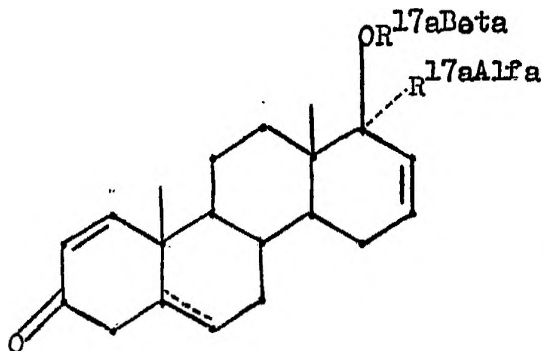


(IV)

en donde

$R^1$ ,  $R^{17aAlfa}$  y  $R^{17aBeta}$  tienen el significado antes indicado, o de la fórmula general

10.



(V)

15.

en la que

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

20.

la línea de trazos en la posición 5,6 denota un enlace carbono-carbono opcional,

con un compuesto Grignard metílico en presencia de cloruro de cobre I y reordenando a continuación por tratamiento con ácido un enlace doble  $\delta^5$  del producto de la reacción a la posición 4,5.

25.

2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización selectivamente se prepara un D-homosteroide de la fórmula

I en donde  $R^{17\alpha\text{Beta}}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo acílico, tetrahidropiránico o cicloalquénico.

5. 3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque también selectivamente se prepara un D-homosteroide de la fórmula I en donde  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno.

10. 4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque del mismo modo selectivo se prepara un D-homosteroide de la fórmula I en donde  $R^{17\alpha\text{Alfa}}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo o etilo y  $R^{17\alpha\text{Beta}}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alcanilo inferior.

15. 5. Un procedimiento para la preparación de D-homosteroides.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 44 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 3 AGO. 1977

p. a.

p. p.

JAIMESERN

~~Enmado: JOSE F. NIETO~~