

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(10) ES	(11) NUMERO	(12) A1
(21)	465.843	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	9-2-78	

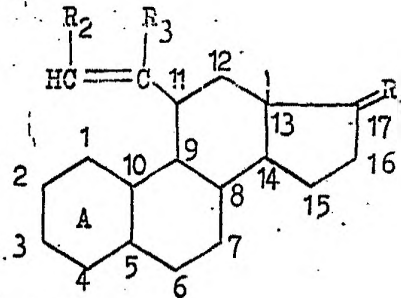
PATENTE DE INVENCION

(17) PRIORIDADES	(23) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
77.01384	10-2-77	HOLANDA
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J	
(24) TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTEROIDES 11 β - SUS TITUIDOS DE LA SERIE DEL ESTRANO.		
(71) SOLICITANTE (S)		
AKZO N.V.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Ussellaan 82, ARNHEM, Holanda.		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr. GERHARD ANTHONY OVERBEEK de nacionalidad holandesa.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

BAD ORIGINAL

RESUMEN DE LA INVENCION

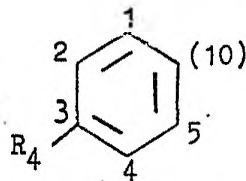
Se describen nuevos y biológicamente activos esteroides 11β -sustituídos de la serie del estrano de fórmula



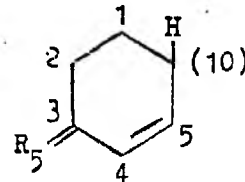
(I)

donde

- (a) R_1 es O o $(\alpha Y)(\beta Z)$, donde Y está seleccionado entre el grupo formado por H, hidrocarburos alifáticos insaturados de dos a unos cuatro átomos de carbono, hidrocarburos alifáticos saturados de uno a cuatro átomos de carbono y Z es un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado;
- (b) R_2 es H y R_3 es H o CH_3 ; alternativamente, R_2 y R_3 unidos constituyen un enlace carbono-carbono y
- (c) el anillo A es de estructura:



(II)



(III)

donde R_4 en el compuesto (II) es un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado y R_5 en el compuesto (III) es O o dos hidrógenos.

Los nuevos esteroides presentan propiedades estrogénicas, anti-estrogénicas, progestativas, inhibidoras de la

1 ovulación, uterotrópicas, androgénicas y anabólicas para ad-
ministración terapéutica. La administración puede realizarse
mediante composiciones farmacéuticamente aceptables que con-
tienen estos compuestos, por vía parenteral, oral o enteral
5 (por ejemplo preparados líquidos como soluciones, suspensio-
nes, emulsiones, ungüentos, pastas y preparados farmacéuti-
cos sólidos como tabletas, píldoras, cápsulas y grageas) para
aprovechar las propiedades citadas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 1. Campo de la invención.

Esta invención se refiere a nuevos esteroides de la
serie del estrano, sustituidos en la posición 11 β y a las
formulaciones farmacéuticas que contienen estos esteroides,
que presentan propiedades estrogénicas, anti-estrogénicas,
15 progestativas, inhibidoras de la ovulación, uterotrópicas,
androgénicas y anabólicas. Más especialmente, el sustituyen-
te 11 β es un grupo insaturado que contiene dos o tres átomos
de carbono.

20 2. Estado de la técnica anterior y otras informaciones

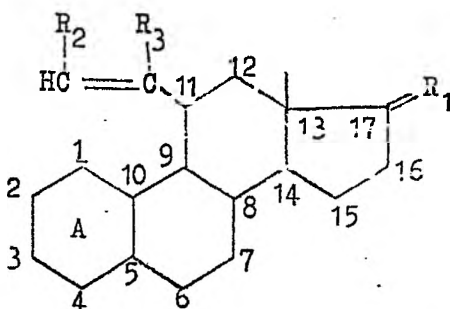
Los esteroides de la serie del estrano sustituidos en
la posición 11 β son conocidos. Por ejemplo, los 11 β -alquil-
estrano han sido descritos en la patente estadounidense
3.325.520, patente británica 1.367.735 y patente estadounide-
se 3.983.144, mientras que los 11 β -alcoxi-estrano han sido
25 descritos en la patente británica 1.342.948. Los estrano
sustituidos en la posición 11 β con un grupo halometilo o un
grupo hidroximetilo opcionalmente esterificado o eterifica-
do han sido descritos en la patente estadounidense 3.972.906.

30 Wechter, patente estadounidense 2.897.198 (1959), des-
cribe ciertos 11 β -alquen-11 β -hidroxi-5 β -pregnanos útiles en

1 el tratamiento de la hipertensión, trastornos nerviosos y en
fermedades relacionadas, como tranquilizantes y sedantes pa-
5 ra el hombre y los animales. Cook y colaboradores han indi-
cado también que los 11 β -alquil o alquil-11 α -hidroxi-andros-
tanos y pregnanos (y compuestos afines) presentan propieda-
des anestésicas (patente estadounidense 3.953.429, (1976)).
John, S. Baran, en las patentes estadounidenses 3.346.602,
3.465.010 y 3.652.606, cita los sustituyentes 11 β -alquilo,
10 más que los sustituyentes 11 β -alquenilo, donde los compuestos
de la patente 3.346.602, son útiles por su actividad hipoco-
lesterolémica, los compuestos de la patente 3.465.010 son
útiles por su actividad progestativa y deciduogénica y los
compuestos de la patente 3.652.606 son útiles por su activi-
dad androgénica, anabólica, antibacteriana y antifúngica.

15 COMPENDIO DE LA INVENCION

Se ha hallado un nuevo grupo de esteroides de la se-
rie del estrano, sustituidos en la posición 11 β y que posee
interés y extraordinariamente útiles propiedades bio-
lógicas, siendo estos esteroides compuestos de estrano sus-
20 tituidos en la posición 11 β con un grupo hidrocarburo alifá-
tico insaturado de 2 ó 3 átomos de carbono y respondiendo a
la fórmula general:



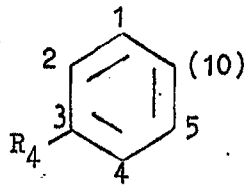
(I)

1 donde

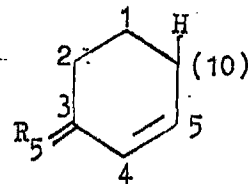
(a) R_1 es O o $(\alpha Y)(\beta Z)$, donde Y está seleccionado entre el grupo formado por H, hidrocarburos alifáticos insaturados de dos a unos cuatro átomos de carbono, hidrocarburos alifáticos saturados de uno a cuatro átomos de carbono y Z es un grupo hidroxilo libre, esterificado o esterificado;

(b) R_2 es H y R_3 es H o CH_3 ; alternativamente, R_2 y R_3 unidos constituyen un enlace carbono-carbono y

10 (c) el anillo A es de estructura



(II)



(III)

15 donde R_4 es un grupo hidroxilo libre, esterificado o esterificado y R_5 es O o dos hidrógenos.

Preferiblemente, R_4 es OH cuando A es de estructura (II). Naturalmente, R_5 es O o dos hidrógenos (" H_2 ") cuando A es de estructura III. R_1 es O y, alternativamente: (1) Y es preferiblemente H, alquilo de 1 ó 2 átomos de carbono, etinilo o alilo y (2) Z es OH o hidroxilo esterificado o esterificado con un grupo éster o éter de 2 a 15 átomos de carbono.

25 Los nuevos compuestos presentan una sorprendente gama de propiedades estrogénicas, anti-estrogénicas, progestativas, inhibidoras de la ovulación, uterotrópicas, androgénicas y anabólicas.

30 Es notable el considerable y sorprendente aumento de actividad estrogénica e inhibidora de la ovulación de los

1 nuevos compuestos de 17 α -etnil-nandrolena 11 β -sustituídos,
(en comparación con los correspondientes compuestos despro-
vistos de sustituyentes en la posición 11 β), mientras que el
5 aumento de la actividad progestativa es mucho menor. En
otras palabras, el sustituyente 11 β va asociado a una pro-
nunciada y notable disociación y a una variedad de activida-
des biológicas. Las intensas propiedades anti-estrogénicas
dan a los nuevos compuestos interés por su potencia para uso
en el tratamiento del carcinoma dependiente de estrógenos.

10 Los nuevos compuestos pueden utilizarse con fines te-
rapéuticos. Por lo tanto, la invención también se refiere a
un procedimiento para la preparación de formulaciones farma-
céuticas, donde los nuevos compuestos se proporcionan en for-
ma conocida por los expertos en este campo y adecuada para
15 fines terapéuticos. Para este fin directo, y generalmente
después de mezclar con excipientes y opcionalmente con otros
ingredientes activos, los nuevos compuestos se tratan para
formar dosis adecuadas para administración parenteral o en-
teral, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, un-
20 güentos, pastas y preparados farmacéuticos sólidos como ta-
bletas, píldoras, cápsulas y grageas para administración
oral.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

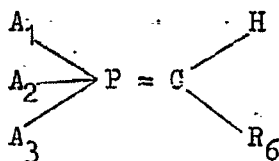
25 Los nuevos compuestos pueden prepararse por diversos
métodos. Por ejemplo, es posible partir de un 11,11-metilen-
ó 11,11-etiliden-esteroide de la serie del estrano. Estos ma-
teriales de partida están descritos en la patente estadouni-
dense 3.927.046, que se incorpora aquí totalmente por refe-
rencia. Véase en especial la columna 2, líneas 1-2 y la co-
30 lumna 3, líneas 1-42.

1 Con un esteroide de este tipo, el grupo 11,11-alquili-
dono se convierte primero en un grupo 11 β -(1'-hidroxi)alqui-
lo, por ejemplo con diborano y peróxido de hidrógeno en un
5 disolvente etéreo como tetrahidrofurano, diglima y éter dic-
tílico (véase el Ejemplo 1(c)). El grupo hidroxi del sustituyente
11 β es posteriormente oxidado a un grupo oxo, por ejem-
plo con trióxido de cromo o con dicitolohexilcarbodiimida/di-
metilsulfóxido, de manera que se obtienen respectivamente el
10 compuesto 11 β -formílico ó 11 β -acetílico (véanse los Ejemplos
I(1), 3(a) y 5(a)).

 El grupo oxo del compuesto 11 β -acetílico se convierte
en la hidrazona por reacción con hidrazina, habitualmente
en alcoholes de elevado punto de ebullición a la temperatu-
ra de reflujo (véase Ejemplo 1(j)), después de lo cual la
15 hidrazona se hace reaccionar con yodo en disolventes etéreos
como tetrahidrofurano para dar el compuesto 11 β -(1'-yodo)-
vinílico (Ejemplo 1(k)); por deshidroyodación de este com-
puesto mediante calefacción con una base en un alcohol, por
ejemplo con KOH o t-butilato potásico en etanol a ebulli-
20 ción (Ejemplo 1(l)), se obtiene el compuesto 11 β -etinílico.
El compuesto 11 β -vinílico puede obtenerse, por ejemplo, tra-
tando el compuesto 11 β -(1'-yodo)vinílico con sodio en un al-
cohol o con cinc en piridina y ácido acético glacial (Ejem-
plo 12) ó hidrogenando parcialmente el sustituyente 11 β del
25 compuesto 11 β -etinílico mediante un catalizador metálico, por
ejemplo un catalizador de paladio o platino. En el compuesto
11 β -formílico, el número de átomos de carbono del sustituyente
11 β se aumenta en dos mediante reacción con un reacti-
vo de Wittig adecuado o un reactivo de Grignard adecuado y
30 el grupo 11 β así obtenido se modifica de nuevo como sea ne-

1 cesario para obtener el 11 β -sustituyente deseado (véanse los Ejemplos 3(b) y (c), 4 y 5(b) y (c)).

Un reactivo de Wittig adecuado es un fosforano de fórmula general:



10 donde A_1 , A_2 y A_3 representan grupos alquilo o arilo y R_6 es H o halógeno. A_1 , A_2 y A_3 son preferiblemente grupos fenilo de manera que los fosforanos preferidos son los compuestos trifenil-fosforil-alquilidénicos. Véase la columna 4, líneas 5-10 de la patente estadounidense 3.927.046 para la preparación de estos fosforanos.

15 Debido a la inestabilidad del reactivo de Wittig, se prepara preferiblemente in situ. La reacción con el 11 β -formil-esteroide, por lo tanto, se efectúa habitualmente por adición del esteroide o de una solución del mismo a una mezcla de un haluro de fosfonio adecuado y una base adecuada, en presencia de un disolvente orgánico apropiado y con exclusión del oxígeno, por ejemplo en atmósfera de nitrógeno.

20 Las bases adecuadas son (1) compuestos metálicos alcalinos de hidrocarburos alifáticos, aromáticos o aralifáticos (por ejemplo butil-litio, fenil-litio, o trifenilmetil-sodio), (2) haluros de alquilmagnesio (por ejemplo bromuro de etilmagnesio), (3) amidas de metales alcalinos (por ejemplo sodamida), (4) alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo etóxido sódico) y (5) dimesil-sodio (el producto de reacción de hidruro sódico y dimetilsulfóxido). Los disolventes adecuados son (1) dimetilsulfóxido/piridina (2) éteres alifáticos (por ejemplo éter dimetílico, éter dietílico,

25

30

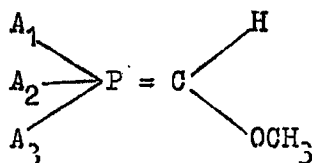
1 dioxano o tetrahidrofurano) y (3) hidrocarburos aromáticos
(por ejemplo benceno o tolueno).

5 Si se utiliza el reactivo de Wittig donde $R_6 = H$, entonces se obtiene el compuesto 11 β -vinílico. Si R_6 es halógeno (por ejemplo un átomo de cloro), entonces el producto de la reacción de Wittig es un compuesto 11 β -(2'-halo)vinílico que por deshidrohalogenación (por ejemplo hirviendo en etanol alcalino) forma el correspondiente compuesto 11 β -etnílico.

10 Un reactivo de Grignard adecuado es CH_3M , donde M es un metal alcalino, preferiblemente litio, o Mg -hal, donde hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente Cl o I. La reacción del compuesto 11 β -formílico con el reactivo de Grignard produce entonces un compuesto 11 β -(1'-hidroxi)etílico que se convierte en un compuesto con el sustituyente 11 β deseado en la forma ya indicada anteriormente.

15 El compuesto 11 β -isopropenílico ($R_3 = CH_3$) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto 11 β -acetílico con el reactivo de Wittig, especificado antes, donde R_6 es H.

20 En la preparación de los nuevos compuestos, también es posible partir de un compuesto 11-oxo de la serie del estrano y exponerlo a la acción del reactivo de Wittig



30 Así se obtiene un compuesto 11,11-metoximetilénico que se hidroliza con un ácido para formar el compuesto 11 β -formílico. Este último compuesto puede convertirse después en un compuesto con el 11 β -sustituyente deseado en la forma antes indicada (véase el Ejemplo 11).

1 También puede hacerse reaccionar un compuesto 11-oxo
de la serie del estrano con TosMIC (toluensulfonilmetiliso-
cianuro) en un disolvente etéreo, por ejemplo éter dimetili-
co o tetrahidrofurano, en presencia de una base, por ejemplo
5 t-butilato potásico (que puede agregarse a la mezcla de reac-
ción disuelta en una mezcla 1:1 de t-butanol y éter dimetili-
co o tetrahidrofurano) para formar el correspondiente com-
puesto 11 β -ciano y hacer reaccionar el compuesto ciano con
CH₃X, donde X es Li o Mg-halógeno, v.g. MgBr, para formar
10 una imina que se hidroliza fácilmente con un ácido para dar
el compuesto 11 β -acetílico (Ejemplo 16). Este último compues-
to puede convertirse después en un compuesto con el sustitui-
yente 11 β deseado en la forma antes indicada.

15 En las reacciones antes indicadas, los grupos vulnerá-
bles presentes en cualquier parte de la molécula del estero-
ide se protegen temporalmente de la forma habitual conoci-
da por los expertos en este campo (véanse los Ejemplos 1(a),
1(b), 1(d), 1(f), 1(g), 2(a), 6(a), 7(a)). Por ejemplo, un
grupo 17-oxo se protege en forma de cetal, un sistema
20 3-oxo- Δ^4 se protege en forma de cetal, tiorcetal, enóléter
o enamina. Un grupo hidroxil en la posición 3 y/o 17 ó en el
sustituyente 11 β se protege opcionalmente en forma de éter
o éster, como éter metílico, éter etoxietílico, éter tetra-
hidropiránfilico, benzoato o acetato. La eliminación de los
25 grupos protectores se realiza por métodos conocidos, por
ejemplo por hidrólisis en un medio ácido o alcalino.

30 Si se emplea como material de partida un anillo A aro-
mático y se requiere un esteroide con un sistema 3-oxo- Δ^4
como producto final, puede ser ventajoso interrumpir la se-
rie consecutiva de reacciones para efectuar una reducción

1 de Birch del anillo A. Por ejemplo, si se utiliza como mate-
rial de partida el 17-etilencetal-3-éter metílico de 11,11-
(E)-etiliden-estrona, entonces el sustituyente 11β se con-
vierte primero en el grupo 11β-(1'-hidroxi)etilo con dibora-
5 no y peróxido de hidrógeno (véase el Ejemplo 1(c)). El grupo
hidroxi de este sustituyente 11β se protege posteriormente,
por ejemplo en forma de éter 1"-etoxietílico (véase el Ejem-
plo 1(d)), después de lo cual el anillo A se reduce por el
10 método de Birch (reducción con un metal alcalino en amoniaco
líquido), seguido de tratamiento del $\Delta^{2,5(10)}$ -3-enoléter
obtenido con un ácido (véase el Ejemplo 1(e)). Las reaccio-
nes posteriores necesarias para convertir el sustituyente
11β en el producto final deseado se llevan a cabo a conti-
nuación (véanse los Ejemplos 1(f)-1(m)).

15 De esta forma, se evita la necesidad de realizar una
reducción de Birch de un anillo A aromático en presencia de
un sustituyente 11β insaturado, que posiblemente afectaría
adversamente al rendimiento del producto final deseado por
reducción parcial del sustituyente 11β.

20 El sustituyente de la posición 13 ya se encuentra pre-
sente en el material de partida.

Los sustituyentes de las posiciones 3 y/o 17, siem-
pre que no se encuentren ya presentes, pueden ser introduci-
dos por métodos conocidos por los expertos en este campo.

25 El grupo 3-oxo presente puede ser eliminado opcional-
mente para preparar el compuesto 3-desoxo (Ejemplo 8).

30 Para ello, el grupo 3-oxo se convierte en el grupo
tíocetal por reacción con un mercaptano o un ditiol en
presencia de BF_3 , su eterato o ZnCl_2 (Ejemplo 7(a)). El gru-
po tíocetal se escinde después reductivamente (por ejemplo

1 por tratamiento con un metal alcalino, preferiblemente litio, en presencia de amoniaco liquido o de una amina primaria alifática inferior como metilamina o etilamina).

5 Para la preparación de los compuestos 3-desoxo se emplea preferiblemente un 3-desoxo-esteroide como material de partida o se interrumpe la secuencia de reacción para la introducción del sustituyente 11 β en un punto adecuado para la escisión del grupo 3-oxo ó 3-hidroxi, como se ha indicado anteriormente al tratar de la reducción de Birch del anillo A aromático.

10 Los sustituyentes deseados en la posición 17 pueden encontrarse ya en los materiales de partida o pueden introducirse por métodos conocidos.

15 Un grupo 17-hidroxi presente puede oxidarse a un grupo 17-oxo, por ejemplo por el método de Oppenauer o con trióxido de cromo (Ejemplo 8(b)). Si se desea, un grupo 17-oxo presente puede reducirse a un grupo 17-hidroxi, por ejemplo por reducción con NaBH₄ en metanol alcalino (Ejemplos 5(c) y 7(b)).

20 La introducción de un grupo alquilo saturado o insaturado junto a la posición 17 se efectúa haciendo reaccionar el 17-oxo-esteroide con un derivado metálico de un hidrocarburo alifático saturado o insaturado, seguido opcionalmente de reducción de la cadena lateral así introducida. El derivado metálico puede ser un compuesto de Grignard, por ejemplo el bromuro de magnesio del hidrocarburo implicado o un compuesto de alquil-litio (Ejemplo 2(c)).

25
30 Una forma especial de realizar la reacción de condensación para preparar los compuestos 17 β -hidroxi-17 α -alquínicos consiste en hacer reaccionar el 17-oxo-esteroide con

1 un hidrocarburo que contiene un triple enlace, por ejemplo
acetileno, en presencia de un metal alcalino o de un com-
puesto metálico alcalino como una amida o alcóxido de metal
5 alcalino o con un compuesto metálico de un hidrocarburo ace-
tilénico como un compuesto de metal alcalino o alcóxido-té-
rreo, por ejemplo acetiluro potásico (véanse los Ejemplos
2(b) y 6(b)). Una vez que se obtiene el compuesto alquini-
lico, la hidrogenación en presencia de un catalizador de pa-
ladio puede producir el alqueno deseado (Ejemplo 9).

10 El grupo hidrocarburo opcionalmente presente en la
posición 17 del producto final puede ser, por ejemplo, meti-
lo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, vinilo, propenilo,
isopropenilo, alilo, metalilo, etinilo, propinilo, propargi-
lo, butinilo, butadienilo, butadiinilo, propadienilo o bute-
15 nilo.

El grupo hidroxilo esterificado opcionalmente presente
en la posición 3 y/o 17 del producto final puede derivar de
un ácido inorgánico, como ácido fosfórico o de un ácido car-
boxílico orgánico saturado o insaturado de 1 a 18 átomos de
20 carbono. La conversión de un grupo hidroxilo en un grupo és-
ter puede ser efectuada por métodos conocidos, por ejemplo
empleando un derivado del mismo, como el anhídrido o un ha-
luro (véanse los Ejemplos 2(c), 5(d) ó 7(e)). La esterifica-
ción del grupo 17 β -hidroxilo que se ha formado durante la
25 17 α -alquilación también puede efectuarse haciendo reaccionar
el producto de la reacción de condensación del 17-oxo-és-
terocido con un derivado metálico de un hidrocarburo insatu-
rado, sin hidrólisis precedente, con el ácido apropiado o
con un derivado funcional del mismo. Por ejemplo, la esteri-
30 ficación también puede realizarse haciendo reaccionar el es-

1 teroide con un anhídrido de un ácido carboxílico adecuado, como anhídrido acético, en presencia de 4-dimetilaminopiridina y preferiblemente también en presencia de una amina terciaria como trimetilamina.

5 Como ejemplos de ácidos carboxílicos adecuados que pueden utilizarse en la esterificación, citaremos los siguientes: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido undecanoico, ácido láurico, ácido tridecanoico, ácido mirístico, ácido
10 pentadecanoico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido adamantanocarboxílico, ácido trimetilacético, ácido dietilacético, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido ciclo-
15 pentilpropiónico, ácido ciclohexilbutírico, ácido ciclohexilpropiónico, ácido undecenoico, ácido benzoico, ácido fenil-
acético, ácido fenilpropiónico, ácido fenilbutírico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido pomélico y ácido tartárico. Como se ha indicado, tam-
bién pueden utilizarse los derivados funcionales de estos ácidos, como los anhídridos o los cloruros de ácido.

20 Los grupos hidroxil etarificados que aparecen en los productos finales en las posiciones 3 y/o 17 pueden obtenerse a partir de un hidrocarburo alifático, aromático, aralifático o heterocíclico de menos de 18 átomos de carbono, por
ejemplo metano, etano, butano, ciclopentano, ciclohexano,
25 benceno, tolueno, dihidropirano y éter vinilético. Son ejemplos de estos grupos éter el éter metílico, éter etílico, éter butílico, éter ciclopentílico, éter tetrahidropirranílico, éter ciclohexílico y éter etoxietílico.

30 La esterificación se realiza por uno de los métodos conocidos por los expertos en este campo, por ejemplo por

1 reacción del alcohol esteroide con un ácido o un anhídrido
o haluro de este último, en presencia de un agente deshidra-
tante o de una base.

5 Aunque la invención ha sido descrita mediante realiza-
ciones específicas, resultarán evidentes a los expertos en
este campo numerosas variaciones y modificaciones sin apar-
tarse del espíritu y alcance de la invención descrita ante-
riormente y definida en las reivindicaciones del apéndice
además de ilustrada en los siguientes ejemplos:

10

EJEMPLO 1

15

20

25

30

(a) Una suspensión de 50,6 g de 3-hidroxi-11-(E)etiliden- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona en 230 ml de metanol se
agrega a una solución de 54 g de hidróxido potásico en
580 ml de metanol y después se añaden gota a gota a la solu-
ción, a lo largo de 30 minutos, agitando a 20°C, 123 ml de
sulfato de dimetilo. Después de agitar durante 30 minutos
más, se agrega gota a gota a 20°C, a lo largo de 30 minutos,
una solución de 75 g de hidróxido potásico en 85 ml de agua.
La adición de sulfato de dimetilo y KOH se repite una vez
más, después de lo cual la mezcla de reacción se agita duran-
te 1 hora a 20°C.

La mezcla de reacción se vierte posteriormente en
11,5 ml de agua de hielo. Los cristales se separan por fil-
tración, se lavan con agua y se recogen en cloruro de metile-
no. Se separa la fase de cloruro de metileno de la fase acu-
sa, se saca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a
sequedad a vacío.

Por cristalización en metanol se obtienen 48,5 g del
éter 3-metilico de 3-hidroxi-11-(E)-etiliden- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -es-
tratrien-17-ona, p.f. 148-151°C; $[\alpha]_D^{20} = +494^\circ$ (cloroformo).

1 (b) Se añade ácido p-toluensulfónico a una solución
de 59,4 g de 3-metoxi-11-(E)-etiliden- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-
17-ona en 63 ml de cloruro de metileno, 125 ml de etilengli-
col y 19 ml de ortoformiato de trietilo hasta que la mezcla
5 presenta reacción ácida evidente.

Después de agitar a reflujo durante 4 horas, se en-
fría la mezcla a la temperatura ambiente y se agrega piridi-
na. Después la mezcla se vierte en 1 litro de agua. Por ex-
tracción con cloruro de metileno se obtiene una capa orgá-
nica que se lava hasta neutralidad, se seca sobre sulfato
10 sódico, se filtra y se evapora a sequedad a vacío. Por cris-
talización en metanol conteniendo 1 % de piridina, se obtie-
nen 57,6 g del 17-etilencetal de 3-metoxi-11-(E)-etiliden-
 $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona, p.f. 100-101°C.

15 (c) Se suspenden 74,3 g de borohidruro sódico en
445 ml de éter metílico de dietilenglicol (diglima) seco y
después se añaden gota a gota a esta suspensión, a lo largo
de 6,5 horas, 320 ml de eterato de trifluoruro de boro. La
reacción se lleva a cabo bajo nitrógeno y el diborano despres-
20 dido se pasa a una solución agitada de 52,5 g de 17-etilen-
cetal de 3-metoxi-11-(E)-etiliden- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-
17-ona en 2180 ml de tetrahidrofurano seco a 10°C. Se hace
pasar diborano por la mezcla durante 3 horas a 10°C y duran-
te 3,5 horas más a la temperatura ambiente, después de lo
25 cual se agregan gota a gota con precaución 1050 ml de NaOH
al 10 % en peso a la mezcla de reacción a 0°C. durante un
periodo de unos 30 minutos. Después de agitar durante 30 mi-
nutos más a 0°C, se agrega de una sola vez 258 ml de H₂O₂ al
30 30 %. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas más a
0°C y después se deja en reposo a la temperatura ambiente

1 durante 16 horas. La capa superior se separa por sifonación,
se reduce a pequeño volumen a vacío y, junto con la capa in-
ferior, se vierte en 10 litros de agua. Los cristales resul-
tantes se separan por filtración, se lavan con agua y se di-
5 suelven en lo posible en cloruro de metileno. La solución en
cloruro de metileno se lava con agua hasta neutralidad, se
seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad a vacío.

Después de cristalizar en cloruro de metileno-éter, se
obtienen 48,9 g de 17-etilencetal de 3-metoxi-11 β -(1'-hidro-
10 xi)etil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona, p.f. 116,5-117,5°C;
[α]_D²⁰ = +52,6° (en CHCl₃).

(d) Se agregan poco a poco 48 mg de ácido p-toluen-
sulfónico a una suspensión de 43,8 g de 17-etilencetal de
15 3-metoxi-11 β -(1'-hidroxi)etil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona
en 500 ml de éter etilvinílico a 20°C. Después de agitar du-
rante 1 hora a la temperatura ambiente, la reacción se inte-
rrumpe por adición de piridina y la mezcla de reacción se
vierte después en agua. Se separa la fase orgánica de la
fase acuosa y esta última se extrae varias veces con cloruro
20 de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavan con
agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evapo-
ran a sequedad a vacío. Se obtienen 52,9 g de 17-etilencetal
de 3-metoxi-11 β -[1'-(1"-etoxi)etoxi]etil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estra-
trien-17-ona (aceite).

25 (e) Se agregan 18 g de litio a lo largo de 5 a 6 ho-
ras a una solución de 60,2 g de 17-etilencetal de 3-metoxi-
11 β -[1'-(1"-etoxi)etoxi]etil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona
en 1500 ml de amoníaco líquido, 600 ml de tetrahidrofurano
seco y 600 ml de t-butanol seco a -60°C. La mezcla de reac-
30 ción se agita durante 8 horas más a -60°C, después de lo

1 cual el amoniaco se separa por evaporación y el residuo se
vierte en 1,5 litros de agua. Se separa la capa orgánica de
la capa acuosa y esta última se extrae con cloruro de meti-
5 leno. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solu-
ción saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato só-
dico, se filtran y evaporan a sequedad a vacío. El residuo
resultante se disuelve en 590 ml de acetona con 5,9 ml de
ácido clorhídrico concentrado y se agita durante hora y me-
10 dia a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se eva-
pora a vacío hasta volumen reducido, se diluye con agua y
se extrae con cloruro de metileno. El extracto se lava con
agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora a
sequedad a vacío.

15 Después de cromatografiar sobre gel de sílice, se ob-
tienen 29,5 g de 11 β -(1'-hidroxi)etil- Δ^4 -estren-3,17-diona,
p.f. 162-163°C.

20 (f) Se añaden 70 ml de anhídrido acético a una solu-
ción de 27,8 g de 11 β -(1'-hidroxi)etil- Δ^4 -estren-3,17-diona
en 560 ml de piridina seca. Después de agitar durante 22 ho-
ras a la temperatura ambiente, se agrega hielo suficiente y
la mezcla se agita durante 30 minutos más, después de lo
cual se reduce a pequeño volumen a vacío y se vierte en
25 1,5 litros de agua de hielo. Después de extraer con cloruro
de metileno, el extracto se lava con ácido sulfúrico diluí-
do seguido de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra
y se evapora a sequedad a vacío.

Por cristalización en alcohol se obtienen 26,3 g de
11 β -(1'-acetoxi)etil- Δ^4 -estren-3,17-diona, p.f. 175-176°C.

30 (g) Se añaden alrededor de 2,65 mg de ácido p-toluen-
sulfónico a una solución de 25,1 g de 11 β -(1'-acetoxi)etil-

1 Δ^4 -estren-3,17-diona en 330 ml de cloruro de metileno,
195 ml de etilenglicol y 83,5 ml de ortoformiato de trieti-
lo. Después de hervir a reflujo durante 6 horas, la mezcla
de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se agrega
5 piridina. Después se añade agua y, una vez separada la capa
orgánica, la capa acuosa se extrae con cloruro de metileno.
El extracto se agrega a la capa orgánica y la mezcla se la-
va con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se
evapora a sequedad a vacío.

10 Por cristalización en alcohol se obtienen 30,5 g de
3,17-dietilencetal de 11β -(1'-acetoxi)etil- Δ^5 -estren-3,17-
diona, p.f. 157-160°C.

15 (h) Una solución de 5,9 g de hidróxido potásico en
65 ml de agua se agrega a una solución de 30,5 g de 11β -(1'-
acetoxi)etil- Δ^5 -estren-3,17-diona-3,17-dietilenglicol en
650 ml de metanol. Después de hervir a reflujo durante 5 ho-
ras, se enfría la mezcla a la temperatura ambiente y se vier-
te en 4 litros de agua. Los cristales se separan por filtra-
ción, se lavan con agua y se recogen en cloruro de metileno.
20 La solución así obtenida se seca sobre sulfato sódico, se
filtra y evapora a sequedad a vacío.

Por cristalización en etanol se obtienen 18,8 g de
3,17-dietilencetal de 11β -(1'-hidroxi)etil- Δ^5 -estren-3,17-
diona, p.f. 234-243°C.

25 (i) Se añaden 15,4 g de trióxido de cromo en polvo
a una mezcla de 25 ml de piridina y 310 ml de cloruro de
metileno. La mezcla se agita durante 15 a 30 minutos a
la temperatura ambiente, después de lo cual se añaden
30 15,4 g de 3,17-dietilencetal de 11β -(1'-hidroxi)etil- Δ^5 -

1 estren-3,17-diona. Después de agitar durante 16 horas en
atmósfera de nitrógeno, se filtra la mezcla de reacción
sobre Hyflo y el filtro se lava bien con cloruro de me-
tileno. El filtrado se lava con solución de bisulfito
5 sódico al 10 % y agua, se seca sobre sulfato sódico, se
filtra y se evapora a sequedad a vacío.

Por cristalización en etanol se obtienen 14,3 g
de 3,17-dietilencetal de 11 β -acetil- Δ^5 -estren-3,17-
diona, p.f. 179-180,5 $^{\circ}$ C.

10 (j) Se añaden 4 g de dihidrocloruro de hidrazina a
una suspensión de 4,2 g de 3,17-dietilencetal de 11 β -acetil-
 Δ^5 -estren-3,17-diona en 60 ml de trietilenglicol, 10 ml de
hidrato de hidrazina y 5 ml de etanol y la mezcla se calien-
ta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Des-
15 pués de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en 600 ml
de agua. Los cristales se separan por filtración, se lavan
con agua y se secan a vacío a la temperatura ambiente, p.f.
208-210 $^{\circ}$ C (desc.).

20 (k) Una solución de 6,96 g de yodo en 21 ml de tetra-
hidrofurano seco se agrega a lo largo de unos 75 minutos a
la temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno a una
solución de 3,08 g de hidrazona de 11 β -acetil- Δ^5 -estren-
3,17-diona en 210 ml de tetrahidrofurano seco y 100 ml de
trietilamina. Se decanta la mezcla de reacción y el precipi-
25 tado se lava dos veces con tetrahidrofurano seco. El filtra-
do se evapora a volumen reducido a vacío y después, junto con
el precipitado, se vierte en agua. Después de extraer con
cloruro de metileno, lavar el extracto con solución de tio-
sulfato sódico al 5 % y agua y evaporar a sequedad, se obtie-
30 nen 3,8 g de 3,17-dietilencetal de 11 β -(1'-yodovinil)- Δ^5 -

1 estren-3,17-diona crudo que se utiliza sin purificarlo.

(j) Se calienta a reflujo durante 90 minutos una mezcla de 3,8 g de 3,17-dietilencetal de 11β -(1'-yodovinil)- Δ^5 -estren-3,17-diona, 7,9 g de hidróxido potásico y 95 ml de etanol. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en 5 1 litro de agua de hielo y se extrae con cloruro de metileno. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora a sequedad a vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice neutra, empleando como eluyente 10 tolueno/acetato de etilo 7:3 para dar 1,5 g de 3,17-dietilencetal de 11β -etinil- Δ^5 -estren-3,17-diona.

Después de cristalizar en etanol, se obtienen 1,4 g de producto, p.f. $183-186^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ (en CHCl_3).

(m) Una mezcla de 1,5 g de 3,17-dietilencetal de 11β -etinil- Δ^5 -estren-3,17-diona, 15 ml de acetona y 0,15 ml de ácido clorhídrico concentrado se agita durante hora y media a la temperatura ambiente. Después de diluir con agua, la mezcla de reacción se extrae con cloruro de metileno. El extracto en cloruro de metileno se lava con solución de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora a sequedad a vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 7:3 como eluyente. 20

Después de cristalizar en éter dietílico/hexano, se obtienen 0,9 g de 11β -etinil- Δ^4 -estren-3,17-diona, p.f. 25 $133-137^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +215,3^\circ$ (en CHCl_3).

EJEMPLO 2

(a) Se enfría a 0°C una mezcla de 1,7 g de 11β -etinil- Δ^4 -estren-3,17-diona, 5,7 ml de etanol y 1,7 ml de ortofor- 30

1 miato de trietilo. Después de agregar 7 mg de ácido p-toluen-
sulfónico, la mezcla se agita durante 3 horas a 0°C. Después
se agrega piridina, seguido de 60 ml de agua y la mezcla se
5 agita durante 60 minutos más a 0°C. Los cristales se sepa-
ran por filtración, se lavan con etanol al 50 % en peso y
0,5 % de piridina y se secan a vacío a la temperatura ambien-
te.

De esta forma se obtienen alrededor de 1,5 g de 3-eto-
xi-11 β -etinil- $\Delta^{3,5}$ -estradien-17-ona cruda que se utiliza
10 sin purificarla.

(b) Se hace pasar acetileno a través de una suspensión
de 1,82 g de t-butoxido potásico en 16 ml de tetrahidrofura-
no seco a 0°C durante 2 horas. Después esta mezcla de reac-
ción se enfría a -10°C y se añade gota a gota, a lo largo de
15 30 minutos, una solución de 1,3 g de 3-etoxi-11 β -etinil- $\Delta^{3,5}$ -
estradien-17-ona en 28 ml de tetrahidrofurano seco. La mez-
cla se mantiene a -10°C y se agita mientras se hace pasar
acetileno durante 2 horas. Mientras todavía está pasando ace-
tileno por la mezcla, se enfría entre -30 y -40°C y se agre-
20 ga gota a gota una solución de 3 ml de ácido acético en
3 ml de tetrahidrofurano seco. Después la mezcla de reac-
ción se vierte en agua y se extrae con cloruro de metileno.
Después del tratamiento habitual, el extracto se disuelve en
18 ml de acetona y 0,18 ml de ácido clorhídrico concentra-
25 do. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1 ho-
ra, se interrumpe la reacción por adición de piridina y ver-
tiendo la mezcla de reacción en agua. Después de extraer con
cloruro de metileno y evaporar el extracto, el residuo (1,4
30 g) se cromatografía sobre gel de sílice y se eluye con to-

1 lueno/acetato de etilo 6:4.

Por cristalización en etanol-agua se obtienen 0,6 g de 11 β ,17 α -dietinil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona, p.f. 169-171°C; $[\alpha]_D^{20} = +74,5^\circ$ (en CHCl₃).

5 (c) Se hace reaccionar 1 g de 3-etóxi-11 β -etinil- $\Delta^{3,5}$ -estradien-17-ona en 25 ml de tetrahidrofurano seco con etil-litio. Mediante el tratamiento habitual se obtienen 0,6 g de 11 β -etinil-17 α -etil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona. Se prepara el 17 β -acetato de este compuesto. Empleando bromuro de alilmagnesio en lugar de etil-litio, se obtiene 11 β -etinil-17 α -alil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona. Los 17 β -fenilpropionatos se preparan a partir de los compuestos 17 β -hidroxi antes citados.

EJEMPLO 3

15 (a) Se añaden 1,7 g de ácido p-toluensulfónico a una solución de 156,5 g de 11 β -hidroximetil- Δ^4 -estren-3,17-diona en 1560 ml de cloruro de metileno, 1100 ml de etanodiol y 235 ml de ortoformiato de trietilo. Después de hervir a reflujo durante 3 horas, se enfría la mezcla de reacción

20 y se vierte en solución diluida de bicarbonato sódico. Después de tratar por extracción con cloruro de metileno, el residuo se disuelve en 2000 ml de metanol. Después de agregar una solución de 21 g de hidróxido potásico en 210 ml de agua, la mezcla de reacción se agita durante hora y media a

25 la temperatura ambiente. Posteriormente se vierte en 3 litros de agua y se extrae con cloruro de metileno. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora a sequedad a vacío para preparar un 3,17-dietilencetal de 11 β -hidroximetil- $\Delta^{5(10)}$ -estren-3,17-diona cru-

30

1 do.

5 (b) Se disuelven 6,2 g del 3,17-dietilencetal de 11 β -
hi δ roximetil- $\Delta^{5(10)}$ -estren-3,17-diona crudo as $\acute{ı}$ obtenido en
185 ml de acetona, y, despu \acute{e} s de enfriar entre -10 y -15 $^{\circ}$ C,
se a \acute{n} aden gota a gota 4,9 ml de una soluci \acute{o} n 8 N de CrO $_3$, a
lo largo de unos 15 minutos. Despu \acute{e} s de un tiempo de reacci \acute{o} n
de 5 minutos entre -10 $^{\circ}$ C y -15 $^{\circ}$ C, el exceso de CrO $_3$ se separa
con una soluci \acute{o} n de bisulfito s \acute{o} dico. La acetona se separa
por destilaci \acute{o} n a vac \acute{i} o y la mezcla de reacci \acute{o} n se diluye con
10 agua, despu \acute{e} s de lo cual se extrae con cloruro de metileno.
El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato s \acute{o} dico,
se filtra y, despu \acute{e} s de agregar un poco de piridina, se eva-
pora a sequedad a vac \acute{i} o. Purificando por cromatograf \acute{i} a en
gel de s \acute{i} lice y cristalizando en \acute{e} ter diet \acute{i} lico se obtienen
15 2 g de 3,17-dietilencetal de 11 β -formil- $\Delta^{5(10)}$ -estren-3,17-
diona, p.f. 117 $^{\circ}$ C (con descomposici \acute{o} n); $[\alpha]_D^{20} = +73,1^{\circ}$
(en CHCl $_3$).

20 (c) A lo largo de un periodo de unos 20 minutos, se
a \acute{n} aden gota a gota 5,9 ml de una soluci \acute{o} n 2,1 M de butil-
litio en hexano, a la temperatura ambiente y bajo nitr \acute{o} -
geno, a una suspensi \acute{o} n de 4,3 g de cloruro de clorometiltri-
fenilfosfonio en 125 ml de \acute{e} ter diet \acute{i} lico seco. Despu \acute{e} s de
agitar durante 15 minutos m \acute{a} s a la temperatura ambiente, se
a \acute{n} aden 0,95 g de 3,17-dietilencetal de 11 β -formil- $\Delta^{5(10)}$ -
25 estren-3,17-diona y la mezcla de reacci \acute{o} n se agita bien du-
rante 1 hora. Despu \acute{e} s se vierte en 500 ml de agua de hielo
y se extrae con cloruro de metileno.

30 Despu \acute{e} s de tratar por cromatograf \acute{i} a en gel de s \acute{i} lice,
se obtienen 0,6 g de 3,17-dietilencetal de 11 β -(2'-cloro-
vinil)- $\Delta^{5(10)}$ -estren-3,17-diona (relaci \acute{o} n cis-trans 1:3).

1 (d) A unos -45°C , se añaden con precaución y agitando
0,27 g de litio a una mezcla de 20 ml de amoniaco líquido
y 30 mg de nitrato férrico ($9\text{H}_2\text{O}$). Después de agitar durante
15 minutos más a -45°C , se añade gota a gota una solución de
5 0,55 g de 3,17-dietilencetal de 11β -(2'-clorovinil)- $\Delta^{5(10)}$ -
estren-3,17-diona en 6 ml de tetrahidrofurano seco a la sus-
pensión gris, a lo largo de un periodo de unos 2 minutos.

Después de agitar durante 45 minutos a -45°C , el amo-
niaco se separa por evaporación y al residuo se añaden con
10 precaución 20 ml de agua. La capa acuosa se extrae con clo-
ruro de metileno. El extracto en cloruro de metileno se lava
con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se eva-
pora a sequedad a vacío.

Por cristalización en éter dietílico se obtienen
15 0,33 g de 3,17-dietilencetal de 11β -etinil- $\Delta^{5(10)}$ -estren-
3,17-diona, p.f. $146-148^{\circ}\text{C}$.

Después de hidrolizar los grupos cetal con ácido clor-
hídrico en acetona, se obtienen 0,2 g de 11β -etinil- Δ^4 -es-
tren-3,17-diona, p.f. $133-137^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +215,3$ (en CHCl_3).

EJEMPLO 4

Una suspensión de 7,4 g de NaH (suspensión al 55 % en
aceite) en 137 ml de dimetilsulfóxido seco se calienta en
atmósfera de nitrógeno a 70° y se agita a esta temperatura
durante 45 minutos. Después de enfriar a la temperatura am-
25 biente, se agrega a lo largo de 15 minutos una solución de
56 g de bromuro de trifenilmetilfosfonio en 285 ml de dime-
tilsulfóxido seco, seguido de una solución de 11,5 g de
3,17-dietilencetal de 11β -formil- $\Delta^{5(10)}$ -estren-3,17-diona
(Ejemplo 3(a)) en 115 ml de benceno seco, de nuevo a lo lar-
30 go de 15 minutos. Después de reaccionar a 70° durante 2,5 ho-

1 ras bajo nitrógeno, la mezcla de reacción se vierte en
2,6 litros de agua de hielo. Después se separa la capa ben-
3 génica y se lava con agua hasta neutralidad.

El extracto se evapora a sequedad y el óxido de tri-
fenilfosfina formado se separa por reparto en hexano/meta-
nol al 70 %.

Se evapora a sequedad el extracto hexánico y se reco-
ge en 285 ml de acetona, después de lo cual se agita durante
90 minutos con 1,4 ml de ácido clorhídrico concentrado. Pos-
10 teriormente la mezcla de reacción se reduce por evaporación
a un volumen de 50 ml y se vierte en agua. Los cristales se
separan por filtración.

Después de cristalizar en cloruro de metileno/éter die-
tílico, se obtienen 7,1 g de 11 β -vinil- Δ^4 -estren-3,17-diona,
15 p.f. 179-181°C; $[\alpha]_D^{20} = +183^\circ$ (en CHCl₃).

EJEMPLO 5

(a) Una solución de 37,9 g de 17-etilencetal de 3-meto-
xi-11 β -hidroximetil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona en 260 ml
de cloruro de metileno se agrega a una suspensión de 53,4 g
20 de trióxido de cromo en 100 ml de piridina y 1600 ml de clo-
ruro de metileno.

Después de agitar durante 2,5 horas a la temperatura
ambiente, la mezcla de reacción se filtra a través de Hyflo.
Se separa la capa de cloruro de metileno y se lava consec-
25 tivamente con solución acuosa al 5 % en peso de disulfito
sódico, agua, ácido sulfúrico 2 N y finalmente agua hasta
neutralidad. El extracto se evapora a sequedad a vacío y se
cristaliza en metanol. De esta forma se obtienen 28,6 g del
17-etilencetal de 3-metoxi-11 β -formil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estra-
30 trien-17-ona de punto de fusión 120,5-122,5°C.

1 (b) Se añaden gota a gota 146 ml de una solución de
butil-litio al 20 % en hexano a 172 g de bromuro de trif-
5 etilmetilfosfonio y 1720 ml de piridina seca. La mezcla de
reacción se hierve bajo nitrógeno hasta que todos los cons-
tituyentes se han disuelto, después de lo cual se enfría a
la temperatura ambiente y se agrega una solución de 28,6 g
de 17-etilencetal de 3-metoxi-11 β -formil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estra-
trien-17-ona en 86 ml de tolueno seco. Después de reaccionar
a su temperatura de ebullición durante 90 minutos, la mezcla
10 de reacción se vierte en agua y se extrae con cloruro de me-
tileno.

El extracto se lava consecutivamente con ácido sulfúri-
co 6 N hasta reacción ácida y con agua hasta neutralidad,
después de lo cual se evapora a sequedad. El residuo se re-
15 coge en tolueno y se filtra a través de gel de sílice 1:10.
Después de evaporar a sequedad, se cristalizan las fracciones
puras en cloruro de metileno-metanol. De esa forma se obtie-
nen 23 g del 17-etilencetal de 3-metoxi-11 β -vinil- $\Delta^{1,3,5(10)}$
estratrien-17-ona, p.f. 76,5-77,5°C, $[\alpha]_D^{20} = +36,3^\circ$ (en
20 CHCl_3).

(c) Se calienta a 200-210°C bajo nitrógeno, durante
5 horas, una mezcla de 1 g de 17-etilencetal de 3-metoxi-
11 β -vinil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona y 1,5 g de hidróxi-
do potásico en 15 ml de trietilenglicol. Después de enfriar,
25 la mezcla de reacción se trata por extracción con cloruro de
metileno. El residuo obtenido, en 20 ml de acetona, se trata
con 0,1 ml de ácido clorhídrico concentrado a la temperatura
ambiente durante 3 horas. Después de diluir con agua y ex-
traer con cloruro de metileno, se obtienen 0,6 g de 3-hidro-
30 xi-11 β -vinil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona cruda. Esta se

1 disuelve en 10 ml de metanol y se trata con 0,2 g de NaBH_4
disuelto en 1 ml de agua en la que ya se han disuelto 20 mg
de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se agita durante
2 horas a la temperatura ambiente, después de lo cual se
5 separa el exceso de borohidruro sódico mediante la adición
cuidadosa de ácido acético al 50 %. Después de diluir con
agua, el precipitado se separa por filtración se lava con
agua y se purifica por cristalización. De esta forma se ob-
tienen 0,45 g de 11β -vinil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17-diol,
10 p.f. 197,5-199,5°C, $[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$ (en $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1).

(d) Esterificando en la forma habitual, el 11β -vinil-
 $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17 β -diol se convierte en el 17β -
decanoato, el 17β -ciclooctilacetato y el 17β -valerato a tra-
vés del 3,17 β -diester e hidrólisis parcial. El éter 17β -te-
15 trahidropiranílico se prepara por esterificación.

EJEMPLO 6

(a) Se llevan a ebullición bajo nitrógeno, durante
3 horas, 4 g de 11β -vinil- Δ^4 -estren-3,17-diona y 1,6 ml
de pirrolidina en 16 ml de metanol. Después de enfriar y se-
20 parar los cristales por filtración, se obtienen 4,1 g de
3-pirrolidino- 11β -vinil- $\Delta^{3,5}$ -estradien-17-ona.

(b) Se añaden 4,1 g de 3-pirrolidino- 11β -vinil- $\Delta^{3,5}$ -
estradien-17-ona a una solución de acetiluro potásico (prepa-
rado a partir de 6,2 g de t-butóxido potásico y acetileno)
25 en tetrahidrofurano a 0-5°C, después de lo cual se hace pa-
sar continuamente acetileno a través de la mezcla de reac-
ción agitada a esta temperatura, durante 3 horas.

Posteriormente la mezcla de reacción se acidula con
ácido sulfúrico 2 N, se diluye con agua y se extrae con clo-
30 ruro de metileno.

1 El residuo obtenido por evaporación a vacío se hidroliza en una mezcla de 78 ml de metanol, 12 ml de ácido acético, 14 ml de agua y 11,5 g de acetato sódico a la temperatura de ebullición, durante 2,5 horas.

5 Después de extraer con cloruro de metileno, el residuo obtenido se cromatografía en gel de sílice 1:40, empleando el sistema disolvente tolueno/acetato de etilo 7:3.

10 Cristalizando el éter dietílico, se obtienen 1,1 g de 11 β -vinil-17 α -etinil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona, p.f. 182,5-183,5°C; $[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$ (CHCl₃).

(c) Partiendo de la 3-hidroxi-11 β -vinil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona cruda obtenida en el Ejemplo 5(c), se prepara 11 β -vinil-17 α -etinil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17 β -diol de forma análoga a la descrita en el Ejemplo 6(b).

15

EJEMPLO 7

(a) Se agregan a 0°C y bajo nitrógeno 4,6 ml de etanoditio y 4,6 ml de éterato de BF₃ a una suspensión de 4,0 g de 11 β -vinil- Δ^4 -estren-3,17-diona en 50 ml de metanol. Después de agitar durante 1 hora, se filtra el precipitado, se lava con metanol frío y se seca a vacío a 50°C. Los 4,8 g de 3-etilenditiocetal de 11 β -vinil- Δ^4 -estren-3,17-diona obtenidos de esta forma se utilizan sin purificarlos en la etapa de reducción.

20

(b) Se agita a 0-5°C durante 2 horas una suspensión de 4,8 g de 3-etilenditiocetal de 11 β -vinil- Δ^4 -estren-3,17-diona en 240 ml de metanol con 2,4 g de borohidruro sódico.

25

Después de descomponer el exceso de borohidruro sódico con ácido acético, se vierte la mezcla de reacción y el precipitado se separa por filtración y se seca. Los 4,8 g de 3-etilenditiocetal de 11 β -vinil-17 α -hidroxi- Δ^4 -estren-

30

1 3-ona así obtenidos se utilizan sin purificarlos en la siguiente etapa.

5 (c) Se añaden 4,6 ml de agua, seguidos de 8 ml de yoduro de metilo, a una suspensión de 4,8 g de 3-etilenditiocetal de 11 β -vinil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona en 80 ml de etanol (al 96 % en peso). La mezcla de reacción se hierve durante 18 horas, se reduce de volumen hasta unos 25 ml por evaporación a vacío, se diluye de nuevo con 200 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. El residuo obtenido
10 después de separar el disolvente a vacío se cromatografía sobre gel de sílice 1:100 empleando tolueno/acetato de etilo 7:3 como sistema disolvente.

15 Cristalizando las fracciones puras en ciclohexano se obtienen 2,8 g de 11 β -vinil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona, p.f. 133°C; $[\alpha]_D^{20} = +127^\circ$ (CH₂Cl₂).

(d) La 11 β -etinil- Δ^4 -estren-3,17-diona se convierte en 11 β -etinil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona (amorfia; $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$ en CH₂Cl₂) de forma análoga a la descrita en el Ejemplo 7 (a)-(c).

20 (e) Los 17 β -hidroxi-derivados obtenidos en los Ejemplos 7(c) y 7(d) se acilan en la forma habitual con el ácido carboxílico apropiado en pentano/piridina para dar el 17 β -decanoato del 17 β -ciclooctilacetato (aceite de $[\alpha]_D^{20} = +83,4^\circ$ en CH₂Cl₂).

25 EJEMPLO 8

(a) Una solución de 4 g de 3-etilenditiocetal de 11 β -vinil-17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona en 20 ml de tetrahidrofurano seco se agrega en atmósfera de nitrógeno a una solución de 2,3 g de sodio en 90 ml de amoníaco líquido a -40°C.
30 Después de agitar durante 30 minutos a -40°C, se destruye

1 el exceso de sodio por adición de 15 ml de etanol y el amoniac
niaco se separa por evaporación. El residuo se diluye con
agua. El precipitado formado se separa por filtración, se
seca a vacío y se purifica por cromatografía en columna. De
5 esta forma se obtienen 2,1 g de 11 β -vinil- Δ^4 -estren-17 β -ol.

(b) Por oxidación con ácido crómico de 11 β -vinil- Δ^4 -
estren-17 β -ol se obtiene 11 β -vinil- Δ^4 -estren-17-ona que se
convierte en 11 β -vinil-17 α -etinil- Δ^4 -estren-17 β -ol en la
forma descrita en el Ejemplo 6(b).

10

EJEMPLO 9

15

Una suspensión de 0,1 g de paladio al 5 % en carbonato
cálcico en 20 ml de benceno se satura de hidrógeno, después
de lo cual se agrega una solución de 1 g de 11 β -vinil-17 α -
etinil- Δ^4 -estren-17 β -ol. La mezcla de reacción se hidrogena
a la presión normal y a la temperatura ambiente hasta que se
ha absorbido un equivalente de hidrógeno. El catalizador se
separa por filtración y el filtrado se evapora a sequedad.
El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel
de sílice. De esta forma se obtienen 0,5 g de 11 β ,17 α -divi-
nil- Δ^4 -estren-17 β -ol puro.

20

EJEMPLO 10

25

(a) Se hidrogena 1 g de 3,17-dietilencetal de 11 β -
etinil- $\Delta^{5(10)}$ -estren-3,17-diona en la forma descrita en el
Ejemplo 9 hasta que se ha absorbido un equivalente de hidró-
geno.

30

(b) Se obtienen 0,4 g de 3,17-dietilencetal de 11 β -
vinil- $\Delta^{5(10)}$ -estren-3,17-diona y éste se convierte por hi-
drólisis con ácido clorhídrico en acetona y en 0,3 g de 11 β -
vinil- Δ^4 -estren-3,17-diona, p.f. 179-181°C; $[\alpha]_D^{20} = +183^\circ$
(CHCl₃).

EJEMPLO 11

1 Se suspenden 2,6 g de hidruro sódico (una suspensión al
55-60 % en aceite) en 50 ml de dimetilsulfóxido seco. La mez-
cla de reacción se introduce en un baño de agua a 75°C duran-
5 te 1 hora y después se enfría a la temperatura ambiente, des-
pués de lo cual se agrega una solución de 21,4 g de cloruro
de metoximetiltrifenilfosfonio en 70 ml de dimetilsulfóxido
seco. Después de agitar durante 15 minutos más a la tempera-
tura ambiente, se agrega una solución de 4,7 g de 3,17-dietil-
10 lencetal de Δ^5 -estren-3,11,17-triona en 30 ml de dimetil-
sulfóxido seco. La mezcla se agita durante 5 horas en un ba-
ño de agua a 60°C, después de lo cual se vierte en 1,5 li-
tros de agua de hielo. Después de extraer con cloruro de me-
tileno y cromatografiar sobre gel de sílice, se obtienen
15 2,6 g de 3,17-dietilencetal de 11-metoximetilen- Δ^5 -estren-
3,17-diona, p.f. 199,5-202°C; $[\alpha]_D^{20} = +29,1^\circ$ (1 % CHCl_3).

El compuesto 11-metoximetilénico se convierte por hi-
drólisis parcial en 3,17-dietilencetal de 11 β -formil- Δ^5 -
estren-3,17-diona de la que se obtiene, en la forma descri-
20 ta en el Ejemplo 4(c), la 11 β -vinil- Δ^4 -estren-3,17-diona,
p.f. 179-181°C; $[\alpha]_D^{20} = +183^\circ$ (CHCl_3).

EJEMPLO 12

25 Se agregan poco a poco 7 g de sodio a una solución de
1,2 g de 3,17-dietilencetal de 11 β -yodovinil- Δ^5 -estren-3,17-
diona en 55 ml de alcohol. Después la mezcla de reacción se
calienta a reflujo durante 3 horas y a continuación se redu-
ce a pequeño volumen por evaporación del alcohol a vacío.

30 Después de diluir con agua, la mezcla de reacción se
extrae con cloruro de metileno. El extracto en cloruro de me-
tileno se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se

1 filtra y evapora a sequedad a vacío (0,7 g). Empleando HCl
y siguiendo el método descrito en el Ejemplo 4(c) se obtie-
nen a partir del residuo 0,4 g de 11 β -vinil- Δ^4 -estren-3,17-
diona, p.f. 179-181°C; $[\alpha]_D^{20} = +183^\circ$ (CHCl₃).

5 EJEMPLO 13

Se calienta a 70°C en atmósfera de nitrógeno una sus-
pensión de 3,7 g de NaH (suspensión al 55 % en aceite) en
70 ml de dimetilsulfóxido seco y después se agita durante
45 minutos. Después de enfriar a la temperatura ambiente,
10 se agrega sucesivamente una solución de 33 g de bromuro de
trifenolmetilfosfonio en 140 ml de dimetilsulfóxido seco y
una solución de 6,0 g de 3,17-dietilencetal de 11 β -acetil-
 Δ^5 -estren-3,17-diona en 60 ml de dimetilsulfóxido seco. Des-
pués de agitar la mezcla de reacción durante 3 horas a 70°C
15 bajo nitrógeno, la mezcla se vierte en 1,3 litros de agua
de hielo y se agita durante media hora. El precipitado se
separa por filtración y se lava con una mezcla fría (0°C)
de metanol y agua (1:1) para separar el óxido de trifeníl-
fosfina. El residuo se seca a 70°C dando 5,9 g de 3,17-die-
20 tilencetal de 11 β -isopropenil- Δ^5 -estren-3,17-diona que, por
hidrólisis en 60 ml de acetona y 0,6 ml de ácido clorhídrico
concentrado (agitando durante 3 horas a la temperatura am-
biente), extracción con cloruro de metileno y neutralización
del extracto, seguido de secado sobre sulfato sódico, filtra-
25 ción y evaporación del extracto hasta sequedad, cromatogra-
fía del residuo en gel de sílice y cristalización en éter
dietílico, da 4,1 g de 11 β -isopropenil- Δ^4 -estren-3,17-diona.

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 6(a) y
30 (b), se convierten 4,1 g de 11 β -isopropenil- Δ^4 -estren-3,17-
diona en 1,2 g de 11 β -isopropenil-17 α -etinil-17 β -hidroxi-

1 Δ^4 -estren-3-ona.

EJEMPLO 14

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero supri-
miendo las etapas (d) a (h) inclusive y empleando en la eta-
pa (a) éter etilvinílico para esterificar el grupo 3-hidroxi
(protección temporal), se convierten 25 g de 3-hidroxi-11-
10 (E)-etiliden- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona en 4,2 g de 11 β -
etinil-3-hidroxi- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona. Reduciendo
la 17-cetona por el procedimiento del Ejemplo 7(b), se obtie-
ne el 11 β -etinil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17 β -diol mientras
que la etinilación por el procedimiento del Ejemplo 6(b) pro-
duce 11 β ,17 α -dietinil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-3,17 β -diol.

EJEMPLO 15

15 (a) Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7(a),
7(b) y 8(a), se convierte la 11 β -etinil- Δ^4 -estren-3,17-
diona en 11 β -etinil- Δ^4 -estren-17 β -ol, del que se obtiene
por el procedimiento del Ejemplo 8(b) el 11 β ,17 α -dietinil-
 Δ^4 -estren-17 β -ol.

20 (b) Empleando en el procedimiento descrito en (a) bro-
muro de alilmagnesio en lugar de acetiluro potásico, se ob-
tiene 11 β -etinil-17 α -alil- Δ^4 -estren-17 β -ol.

(c) De forma similar a la descrita en (a), la 11 β -iso-
propenil- Δ^4 -estren-3,17-diona se convierte en 11 β -isopro-
penil-17 α -etinil- Δ^4 -estren-17 β -ol.

25

EJEMPLO 16

(a) En atmósfera de nitrógeno, se agregan 7,5 g de
t-butilato potásico y 65 ml de t-butanol seco a una solución
agitada de 2,5 g de 3,17-dietinilcetal de Δ^5 -estren-3,11,17-
triona en 80 ml de tetrahidrofurano seco. A ésta mezcla se
30 agrega a la temperatura ambiente una solución de 2,62 g de

1 isocianuro de tosilmétilo en 20 ml de tetrahidrofurano seco y a lo largo de 3,5 horas.

8 Después de agitar durante 1 hora más a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en 1,5 litros de agua de hielo y se extrae con cloruro de metileno. El extracto se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a vacío a sequedad. Por cromatografía del residuo en gel de sílice neutro (elución con hexano/acetato de etilo 1:1) y cristalización en éter/per-
10 tano, se obtienen 0,9 g de 3,17-dietilencetal de 11 β -ciano- Δ^5 -estren-3,17-diona, p.f. 117,5-118,5°C.

15 (b) Una solución de 0,9 g de 3,17-dietilencetal de 11 β -ciano- Δ^5 -estren-3,17-diona en 20 ml de tetrahidrofurano seco se agrega a una solución de bromuro de metilmagnesio en 50 ml de éter dietílico seco (preparado a partir de 2 g de magnesio y bromuro de metilo) en atmósfera de nitrógeno y a la temperatura ambiente.

20 Después de calentar a reflujo durante 6 horas, la mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se agregan 75 ml de ácido acético al 50 %. Después la mezcla se somete a reflujo durante 15 minutos. Después de enfriar y diluir con agua, se separa la capa etérea de la capa acuosa y esta última se extrae con éter dietílico. El extracto etéreo se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora a vacío a sequedad.

25 Por cromatografía en gel de sílice neutra y cristalización en etanol, se obtienen 0,6 de 3,17-dietilencetal de 11 β -acetil- Δ^5 -estren-3,17-diona, p.f. 179-180,5°C.

30

EJEMPLO 17

1 Siguiendo un procedimiento habitual para la prepara-
ción de 17β -ésteres de estradiol (reacción del $3,17\beta$ -diol
con el cloruro de ácido carboxílico en acetona/piridina e
5 hidrólisis parcial del $3,17\beta$ -diester así obtenido para for-
mar el 17β -éster de $3,17\beta$ -diol), el 17β -etnil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -
estradien- $3,17\beta$ -diol (Ejemplo 14) se convierte en los si-
guientes 17β -ésteres del mismo:

17β -undecanoato

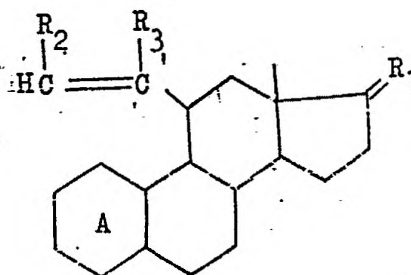
10 17β -ciclooctilacetato

17β -4,4'-diethylhexanoato.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15 1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos
esteroides 11β -sustituídos de la serie del estrano de fór-
mula:

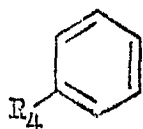


dónde

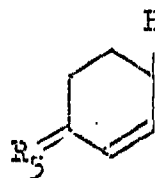
25 (a) R₁ es O o (α Y) (β Z), donde Y está seleccionado entre el
grupo formado por H, hidrocarburos alifáticos insatura-
dos de dos a unos cuatro átomos de carbono, hidrocarburo-
s alifáticos saturados de uno a cuatro átomos de car-
bono aproximadamente y Z es un grupo hidroxil libre, este-
rificado o eterificado;

30 (b) R₂ es H y R₃ es H o CH₃; alternativamente, R₂ y R₃ uni-
dos constituyen un enlace carbono-carbono y

1 (c) el anillo A es de estructura:



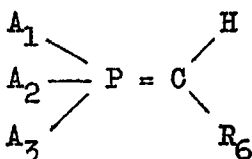
(II)



(III)

5 donde R₄ en el compuesto (II) es un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado y R₅ en el compuesto (III) es 0 o dos hidrógenos, cuyo procedimiento se caracteriza porque comprende:

10 A) hacer reaccionar el correspondiente esteroide con el sustituyente $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}$ en la posición 11 β , donde R es H o metilo, con un compuesto de Wittig de fórmula:



15 donde A₁, A₂ y A₃ representan grupos alquilo o arilo y R₆ es H o halógeno, con la condición de que cuando R es metilo R₆ es H;

B) cuando R₆ es halógeno, someter el producto de la etapa anterior a reacción de deshidrohalogenación;

20 C) opcionalmente, convertir los radicales R₁ en otros radicales R₁, y el anillo A en otro anillo A comprendidos dentro de las definiciones dadas anteriormente, por un método seleccionado del grupo formado por: hidrólisis de los grupos protectores; reducción del éter 3-metílico de un compuesto
25 A aromático con un metal alcalino en amoniaco líquido, seguido de tratamiento con ácido para obtener el correspondiente compuesto 3-oxo- Δ^4 , con la condición de que esta reducción y el tratamiento con ácido se realizan como etapa intermedia; eliminación de un grupo 3-oxo por tiocetalización y
30 escisión reductiva del grupo 3-tiocetal; oxidación del grupo

1 17 β -hidroxi; reducci3n de un grupo 17-oxo; reacci3n de un
grupo 17-oxo con un derivado met3lico de un hidrocarburo ali-
f3tico saturado o insaturado; hidrogenaci3n parcial de un
grupo 11 β -etinilo y/o 17 α -etinilo a grupo vinilo; esterifica-
5 ci3n de un grupo hidroxi de las posiciones 3- y/o 17; eteri-
ficaci3n de un grupo hidroxi de las posiciones 3- y/o 17.

2.- Un procedimiento seg3n la Reivindicaci3n 1, donde
R₄ es OH cuando A tiene la estructura (II).

3.- Un procedimiento seg3n las Reivindicaciones 1 6 2,
10 donde R₁ es (α .H)(β -OH), cuyo grupo OH puede estar esterifi-
cado con un grupo 3ster de 1 a 18 3tomos de carbono.

4.- Un procedimiento seg3n las Reivindicaciones 1 6 2,
donde R₁ es (α -etinil)(β -OH).

5.- Un procedimiento seg3n las Reivindicaciones 1 6 2,
15 donde R₁ es (α -alil)(β -OH); A es de estructura (III) y R₅ es
H₂.

6.- Un procedimiento seg3n cualquiera de las preceden-
tes reivindicaciones, donde R₂ es H y R₃ es H.

7.- Un procedimiento seg3n cualquiera de las Reivindi-
20 caciones 1 a 5, donde R₂ y R₃ unidos constituyen un doble en-
lace carbono-carbono.

8.- Se reivindica por 3ltimo como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invenci3n que se solicita: UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTEROIDES 11 β -
25 SUSTITUIDOS DE LA SERIE DEL ESTRANO.

Todo como se describe y queda reivindicado en la presen-
te memoria descriptiva que consta de treinta y ocho p3ginas
menenografiadas.

30 Madrid, 9 de Febrero de 1.978

BERNARDO UNGRIA
P.D.