

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	(10) A1
(21)	475164	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	16.11.78	

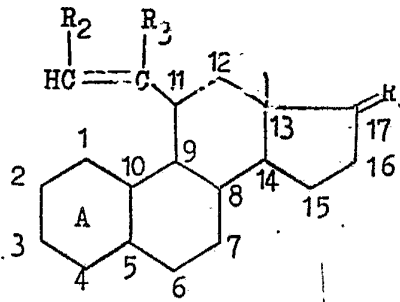
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (51) NUMERO	(31) FECHA	(33) PAIS
77.01384	10.2.77	HOLANDA
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J	466.843
(54) TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTEROIDES 11 β - SUS TITUIDOS DE LA SERIE DEL ESTRANO.		
(71) SOLICITANTE (s)		
ARZO N.V.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
IJssellaan 62, ARNHEM, Holanda.		
(72) INVENTOR (ES)		
DR. GERHARD ANTHONY OVERBEEK, de nacionalidad holandesa.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

**POOR
QUALITY**

RESUMEN DE LA INVENCION

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

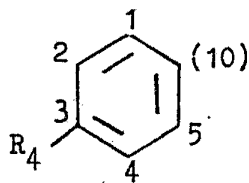


donde

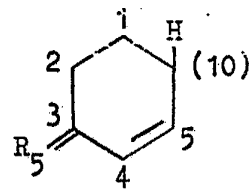
(a) R_1 es O o $(\alpha Y)(\beta Z)$, donde Y está seleccionado entre el grupo formado por H, hidrocarburos alifáticos insaturados de dos a unos cuatro átomos de carbono, hidrocarburos alifáticos saturados de uno a cuatro átomos de carbono y Z es un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado;

(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

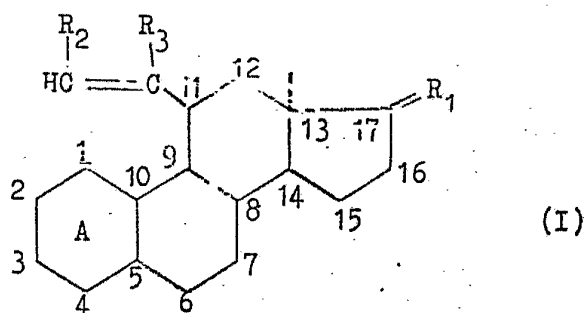
Los esteroides de la serie del estrano sustituidos en
la posición 11 β son conocidos. Por ejemplo, los 11 β -alquil-
estrano han sido descritos en la patente estadounidense
3.325.520, patente británica 1.367.735 y patente estadounide-
se 3.983.144, mientras que los 11 β -alcoxi-estrano han sido
25 descritos 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:



1

donde

5

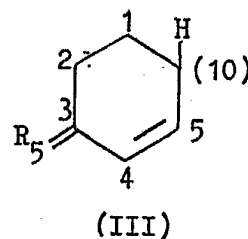
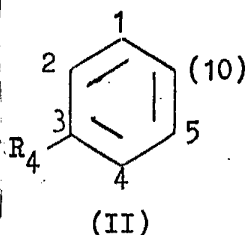
(a) R_1 es O o $(\alpha Y)(\beta Z)$, donde Y está seleccionado entre el grupo formado por H, hidrocarburos alifáticos insaturados de dos a unos cuatro átomos de carbono, hidrocarburos alifáticos saturados de uno a cuatro átomos de carbono y Z es un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado;

10

(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

15



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

20

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 eterificado 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 -etinil-nandrolona 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. asociados 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

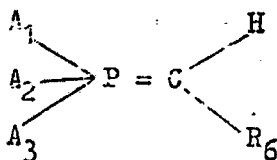
25 Los nuevos compuestos pueden prepararse por diversos
métodos. Por ejemplo, es posible partir de un 11,11-metilen-
o 11,11-etiliden-esteroide de la serie del estrano. Estos ma-
teriales de partida están descritos en la patente estadouni-
dense 3.927.046, que se incorpora aquí totalmente por refe-
rencia. 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-
deno se convierte primero en un grupo 11 β -(1'-hidroxi)alqui-
lo, por ejemplo con diborano y peróxido de hidrógeno en un
disolvente etéreo, como tetrahidrofurano, diglima y éter die-
5 tílico (véase el Ejemplo 1(c)). El grupo hidroxi del sustituyente 11 β es posteriormente oxidado a un grupo oxo, por ejemplo con trióxido de cromo o con dicitclohexilcarbodiimida/dimetilsulfóxido, de manera que se obtienen respectivamente el compuesto 11 β -formílico ó 11 β -acetílico (véanse los Ejemplos I(i), 3(a) y 5(a)).

10 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 temperatura 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 compuesto mediante calefacción con una base en un alcohol, por ejemplo con KOH o t-butolato potásico en etanol a ebullición (Ejemplo 1(l)), se obtiene el compuesto 11 β -etinílico. El compuesto 11 β -vinílico puede obtenerse, por ejemplo, tratando el compuesto 11 β -(1'-yodo)vinílico con sodio en un alcohol o con cinc en piridina y ácido acético glacial (Ejemplo 12) ó hidrogenando parcialmente el sustituyente 11 β del
20 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 reactivo de Wittig adecuado o un reactivo de Grignard adecuado y
25 el grupo 11 β así obtenido se modifica de nuevo como sea ne-
30

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

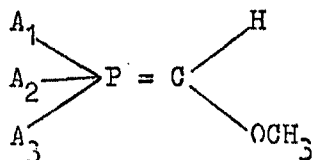
1 dioxano o tetrahidrofurano) y (3) hidrocarburos aromáticos
(por ejemplo benceno o tolueno).

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 -etilírico.

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)etilírico 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, tiocetal, enóléter
o enamina. Un grupo hidroxilo 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-
hidropirranílico, 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-
no y peróxido de hidrógeno (véase el Ejemplo 1(c)). El grupo
5 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
método de Birch (reducción con un metal alcalino en amoniaco
10 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
tioacetal por reacción con un mercaptano o un ditiol en
presencia de BF_3 , su eterato o ZnCl_2 (Ejemplo 7(a)). El gru-
po tioacetal se escinde después reductivamente (por ejemplo

1 por tratamiento con un metal alcalino, preferiblemente litio, en presencia de amoníaco líquido 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 11β 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 NaBH_4 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 17β -hidroxi- 17α -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
alcalino o con un compuesto metálico de un hidrocarburo ace-
5 tilénico como un compuesto de metal alcalino o alcalino-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 hidroxil 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 hidroxil 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 -hidroxil 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-es-
terioide 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 esterifi-
cación también puede realizarse haciendo reaccionar el es-
30

1 tercoide con un anhídrido de un ácido carboxílico adecuado,
como anhídrido acético, en presencia de 4-dimetilaminopiri-
dina y preferiblemente también en presencia de una amina ter-
ciaria como trimetilamina.

5 Como ejemplos de ácidos carboxílicos adecuados que pue-
den utilizarse en la esterificación, citaremos los siguien-
tes: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido
butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido undecanoico,
10 ácido láurico, ácido tridecanoico, ácido mirístico, ácido
pentadecanoico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteári-
co, ácido adamantanocarboxílico, ácido trimetilacético, áci-
do dietilacético, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido ciclo-
pentilpropiónico, ácido ciclohexilbutírico, ácido ciclohexil-
propiónico, ácido undecenoico, ácido benzoico, ácido fenil-
15 acético, ácido fenilpropiónico, ácido fenilbutírico, ácido
fumárico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico,
ácido pimélico 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 eterificados que aparecen en los
productos finales en las posiciones 3 y/o 17 pueden obtener-
se a partir de un hidrocarburo alifático, aromático, alicíclico
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 tetrahidropiranílico,
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

(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
20 más, después de lo cual la mezcla de reacción se agita duran-
te 1 hora a 20°C.

20

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 acuosa,
25 se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a
sequedad a vacío.

25

30

Por cristalización en metanol se obtienen 48,5 g del
éter 3-metílico 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 despren-
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
3-metoxi-11 β -(1'-hidroxi)etil- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17-ona
15 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).

(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-
leno. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solu-
5 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-
dia a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se eva-
10 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 11β -(1'-hidroxi)etil- Δ^4 -estren-3,17-diona,
p.f. 162-163°C.

(f) Se añaden 70 ml de anhídrido acético a una solu-
ción de 27,8 g de 11β -(1'-hidroxi)etil- Δ^4 -estren-3,17-diona
en 560 ml de piridina seca. Después de agitar durante 22 ho-
20 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
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
25 y se evapora a sequedad a vacío.

Por cristalización en alcohol se obtienen 26,3 g de
 11β -(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 11β -(1'-acetoxi)etil-

1 Δ^4 -estren-3,17-diona en 330 ml de cloruro de metileno,
195 ml de dietilenglicol 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.

25 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.

30 (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
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°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°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
25 trietilamina. Se decanta la mezcla de reacción y el precipi-
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.

(l) 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 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 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°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.

Después de cristalizar en éter dietílico/hexano, se obtienen 0,9 g de 11β -etinil- Δ^4 -estren-3,17-diona, p.f. 133-137°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-

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 -etnil- $\Delta^{3,5}$ -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 -etnil- $\Delta^{3,5}$ -
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
25 18 ml de acetona y 0,18 ml de ácido clorhídrico concentra-
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 7 g de 3-etoxi-11 β -etinil- $\Delta^{3,5}$ -estradiol-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 -hidroximetil- $\Delta^{5(10)}$ -estren-3,17-diona crudo así obtenido en 185 ml de acetona y, después de enfriar entre -10 y -15°C, se añaden gota a gota 4,9 ml de una solución 8 N de CrO₃, a lo largo de unos 15 minutos. Después de un tiempo de reacción de 5 minutos entre -10°C y -15°C, el exceso de CrO₃ se separa con una solución de bisulfito sódico. La acetona se separa por destilación a vacío y la mezcla de reacción se diluye con 10 agua, después de lo cual se extrae con cloruro de metileno. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y, después de agregar un poco de piridina, se evapora a sequedad a vacío. Purificando por cromatografía en 15 gel de sílice y cristalizando en éter dietílico se obtienen 2 g de 3,17-dietilencetal de 11 β -formil- $\Delta^{5(10)}$ -estren-3,17-diona, p.f. 117°C (con descomposición); $[\alpha]_D^{20} = +73,1^\circ$ (en CHCl₃).

20 (c) A lo largo de un periodo de unos 20 minutos, se añaden gota a gota 5,9 ml de una solución 2,1 M de butil-litio en hexano, a la temperatura ambiente y bajo nitrógeno, a una suspensión de 4,3 g de cloruro de clorometiltri-fenilfosfonio en 125 ml de éter dietílico seco. Después de 25 agitar durante 15 minutos más a la temperatura ambiente, se añaden 0,95 g de 3,17-dietilencetal de 11 β -formil- $\Delta^{5(10)}$ -estren-3,17-diona y la mezcla de reacción se agita bien durante 1 hora. Después se vierte en 500 ml de agua de hielo y se extrae con cloruro de metileno.

30 Después de tratar por cromatografía en gel de sílice, se obtienen 0,6 g de 3,17-dietilencetal de 11 β -(2'-cloro-vinil)- $\Delta^{5(10)}$ -estren-3,17-diona (relación 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 amoníaco 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).

20

EJEMPLO 4

Una suspensión de 7,4 g de PCH (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
66 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 (b) Se añaden gota a gota 146 ml de una solución de
butil-litio al 20 % en hexano a 172 g de bromuro de trife-
nilmetilfosfonio y 1720 ml de piridina seca. La mezcla de
5 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-oná 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 -diéster e hidrólisis parcial. El éter 17β -te-
15 trahidropiránflico 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.

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. 10 182,5-183,5°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 etanoditiol 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.

(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.

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-

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 (amorfa; $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$ 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 tetrahydrofurano 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. Después de agitar durante 30 minutos a -40°C, se destruye
30

1 el exceso de sodio por adición de 15 ml de etanol y el amoniacado 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 esta forma se obtienen 2,1 g de 11 β -vinil- Δ^4 -estren-17 β -ol.

5 (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

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 -divinil- Δ^4 -estren-17 β -ol puro.

20 EJEMPLO 10

(a) Se hidrogena 1 g de 3,17-dietilacetal 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 hidrógeno.

25 (b) Se obtienen 0,4 g de 3,17-dietilacetal de 11 β -vinil- $\Delta^{5(10)}$ -estren-3,17-diona y éste se convierte por hidrólisis 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-dieti-
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 % CHCl₃).

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; $[\alpha]_D^{20} = +183^\circ$ (CHCl₃).

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.

Después de diluir con agua, la mezcla de reacción se
extrae con cloruro de metileno. El extracto en cloruro de me-
30 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 trifetil-
fosfina. El residuo se seca a 70°C dando 5,9 g de 3,17-die-
tilencetal de 11 β -isopropenil- Δ^5 -estren-3,17-diona que, por
20 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-
ción y evaporación del extracto hasta sequedad, cromatogra-
25 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 -etnil-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 eterificar 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.

25 (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.

EJEMPLO 16

30 (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 esta mezcla se
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.

5 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 ex-
tracto se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sul-
fato sódico, se filtra y se evapora a vacío a sequedad. Por
10 cromatografía del residuo en gel de sílice neutro (elución
con hexano/acetato de etilo 1:1) y cristalización en éter/per-
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 tetrahidrofura-
no 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 mez-
cla 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 acuo-
sa y esta última se extrae con éter dietílico. El extracto
etéreo se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sul-
fato sódico, se filtra y evapora a vacío a sequedad.

25 Por cromatografía en gel de sílice neutra y cristali-
zación 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.

EJEMPLO 17

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

17β -undecanoato

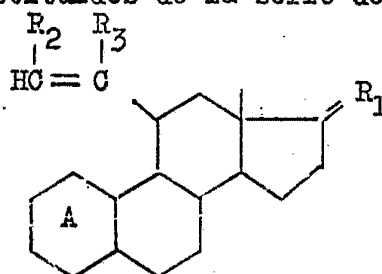
10 17β -ciclooctilacetato

17β , 4'- dietilhexanoato.

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

REIVINDICACIONES

15 1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos este-
roides 11β -sustituídos de la serie del estrano de fórmula:

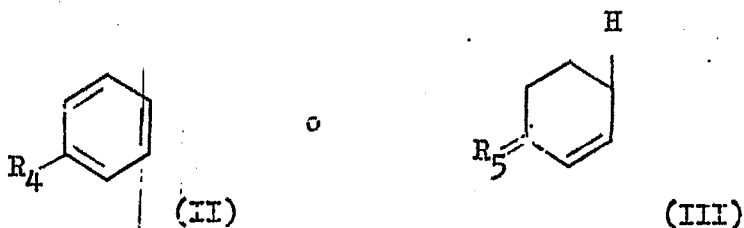


20 donde

(a) R_1 es O o $(\alpha Y)(\beta Z)$, donde Y estáseleccionado entre el
grupo formado por H, hidrocarburos alifáticos insaturados
de dos o unos cuatro átomos de carbono, hidrocarburos ali-
fáticos saturados de uno a cuatro átomos de carbono aproxi-
25 madamente y Z es un grupo hidroxil libre, esterificado o ste-
rificado;

(b) R_2 y R_3 son H, o R_2 y R_3 son conjuntamente un enlace múlti-
tiple carbono-carbono;

30 (c) el anillo A es de estructura:



5 donde R_4 en el compuesto (II) es un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado y R_5 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 $-C-CH_3$ en la posición 11β , con hidrazina;
- 15 (B) hacer reaccionar la hidrazona obtenida en la etapa anterior con yodo;
- (C) someter el producto procedente de la etapa anterior a una reacción seleccionada entre deshidrohalogenación y reducción;
- 20 (D) opcionalmente, convertir los radicales R_1 en otros radicales R_1 , 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 A aromático con un metal alcalino en amoníaco 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 inter-
- 25 media; eliminación de un grupo 3-oxo por tiocetalización y escisión reductiva del grupo 3-tiocetal; oxidación del grupo 17α -hidroxil; reducción de un grupo 17-oxo; reacción de un grupo 17-oxo con un derivado metálico de un hidrocarburo alifático saturado o insaturado; hidrogenación parcial de un grupo 11β -etino y/o 17α -etino a grupo vinilo; esterifi-
- 30

1 cación de un grupo hidroxilo de las posiciones 3- y/o 17; ete
rificación de un grupo hidroxilo de las posiciones 3- y/o 17.

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

5 3.- Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2,
donde R₁ es (α -H)(β -OH), cuyo grupo OH puede estar esterifi
cado con un grupo éster de 1 a 18 átomos de carbono.

4.- Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2,
dónde R₁ es (α -etnil)(β -OH).

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

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

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

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

Todo como se describe y queda reivindicado en la pre
sente memoria descriptiva que consta de treinta y ocho pági
nas mecanografiadas.

25

Madrid, 16 de Noviembre de 1.978

BERNABE UNGLIA

P.P.



30