



ESPAÑA

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

NUMERO	481985
FECHA DE PRESENTACION	27 JUN. 1979

AI

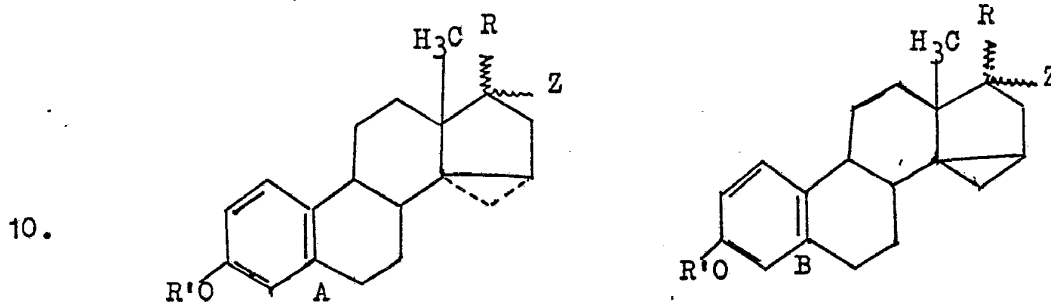
PATENTE DE INVENCION Fe 1-7-80

③① PRIORIDADES: ③① NUMERO WP 007. J/206 323		③② FECHA 28.06.78	③③ PAIS ALEMANIA DEMOCRATICA
④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL C07J 1/00 / A61K 31/565	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
⑥④ TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 14,15 - METILENODERIVADOS DE LA SERIE DE LOS ESTRANOS".-			
⑦① SOLICITANTE (S) VEB JENAPHARM			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 69 JENA/Alemania Democrática.- Otto-Schott-Strasse, 13			
⑦③ INVENTOR (ES) Kurt PONSOLD, Richard PROUSA, Michael OETEL, Joachim STRECKE y Herbert HOFFMANN, que han cedido sus derechos a la firma solicitante.			
⑦④ TITULAR (ES) VEB JENAPHARM			
⑦⑤ REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.-			

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de  $14\alpha$ ,  $15\alpha - 14\beta$ , --  $15\beta$  - metileno, de la serie de estrano, de las siguientes fórmulas generales:

5.



en las que  $R'$  : H; metilo

$R$  : Hidróxilo; acetoxi; arilaminocarboniloxi;  
Alquilanocarboniloxi

15.

$Z$  : H; alquilo inferior

$R$  y  $Z$  : conjunto oxígeno

los que como consecuencia de sus propiedades hormonales y antihormonales, tiene importancia terapéutica, ejerciendo los 3-metoxi- $14\alpha$ ,  $15\alpha$ - y  $14\beta$ ,  $15\beta$  - metileno-estra-1, 3,5(10)-trieno-  $17\alpha$ - y  $17\beta$  -oles, así como el 3-metoxi- $17\alpha$  - metilo- $14\beta$ ,  $15\beta$  - metileno-estra-1, 3, 5(10)-trieno- $17\beta$  -ol, fuertes efectos inhibidores de fertilidad, que van unidos, especialmente en el caso del 3-metoxi- $14\alpha$ ,  $15\alpha$ - metileno-estra-1,3,5(10)-trieno- $17\alpha$ -ol, y del 3-metoxi- $14\beta$ ,  $15\beta$  -metileno-estra-1,3,5(10)-trieno- $17\alpha$ - y  $17\beta$  -ol, así como en el 3-metoxi- $17\alpha$ - metilo  $14\beta$ ,  $15\beta$ , -metileno-estra-1,3,5(10)-trieno- $17\beta$ -ol, con una disociación muy favorable entre la actividad interceptiva de seable y la actividad uterótropa y antigonadótropa indeseables.

30.

Características de las soluciones técnicas conocidas.

5. Es conocida la posibilidad de metilenzar las olefinas, tras la reacción de Simmons-Smith-, mediante metanos de dihalógenos y un par de cobre-cinc, o por medio de diazometano y yoduro de cinc. También se han metilenzado - olefinas esteroides mediante metanos de dihalógenos y cobre cinc. Por cierto, si existen condiciones estéricas - desfavorables, incluso en caso de alcoholes homoalílicos, 10. tales como por ejemplo los 3-hidroxi- $\Delta$ 5(6)-esteroides, se puede dificultar o incluso suprimir la adición de metileno. Hasta ahora no se ha descrito la adición de metileno a la  $\Delta$  14-combinación doble.

Objeto de la presente invención

15. La presente invención tiene por objeto obtener, de una forma económicamente favorable, derivados de  $14\alpha$ , -  $15\alpha$ - y  $14\beta$ ,  $15\beta$  -metileno, de la serie de estranos de las fórmulas generales arriba indicadas, con objeto de poder aprovechar sus propiedades biológicas favorables.

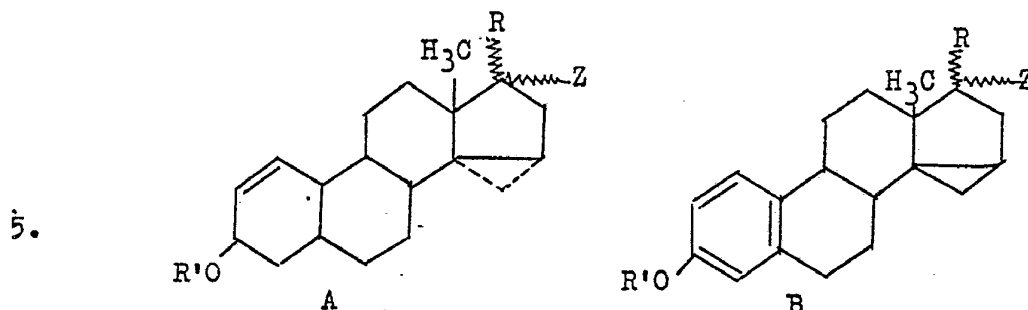
20. Descripción de la esencia de la presente invención.

La presente invención tiene por objeto desarrollar un procedimiento tecnológicamente realizable para la obtención de derivados de  $14\alpha$ ,  $15\alpha$ - y  $14\beta$ ,  $15\beta$  -metileno, de la serie de estranos de las fórmulas generales -- 25. arriba indicadas.

De acuerdo con la presente invención se producen derivados de 14, 15 metileno, de la serie de estranos, de las siguientes fórmulas generales

---

30.

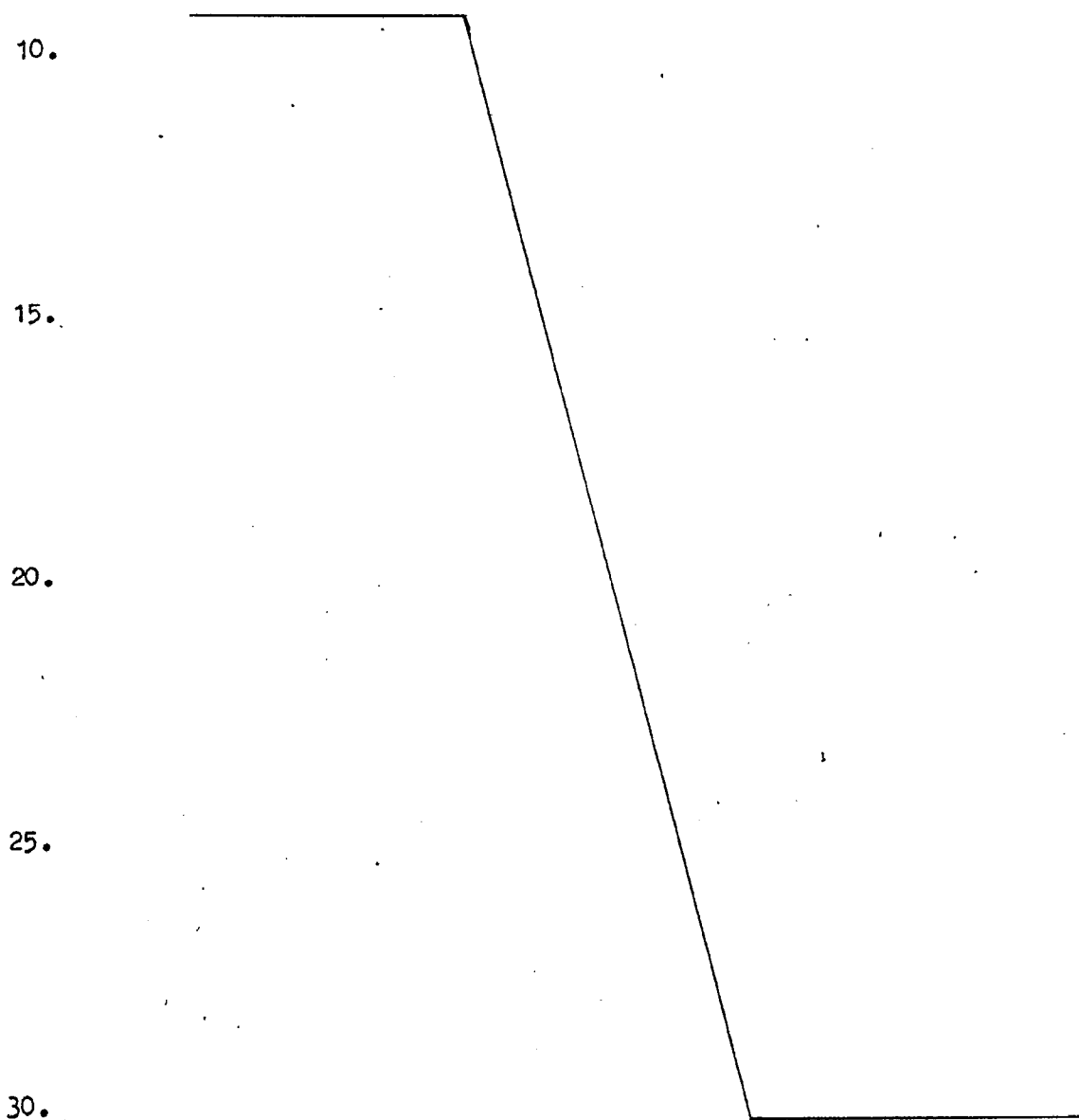


en las que significan

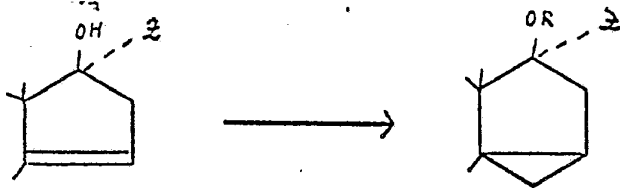
10. R': H; metilo  
R : Hidróxilo; acetoxi; arilaminocarboniloxi, alquilaminocarbonyloxi  
Z : H; alquilo bajo  
R y Z: en conjunto oxígeno
15. transformando  $\Delta$  14, 17 $\alpha$ - o 17 $\beta$  -hidroxi-combinaciones de la serie de estranos, que tal vez contengan todavía - en la posición 17 grupos de alquilos bajos, por medio de metanos de dihalógenos y un para de cobre-cinc, y/o mediante diazometano y yoduro de cinc, en disolventes orgánicos apropiados, preferentemente ésteres, a una temperatura ambiente de hasta 50°C, en las 14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ - metileno-17 $\alpha$ - hidroxil - o 14 $\beta$ , 15 $\beta$  -metileno- 17 $\beta$  - hidroxil-combinaciones de la serie de estranos, oxidando los 14-15-metileno-17-alcoholes secundarios en su caso mediante trióxido crómico y ácido sulfúrico acuoso en acetona, transformándolos en 17-cetonas; y reduciendo las 14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ - y/o 14 $\beta$ , 15 $\beta$  -metileno-17-cetonas, obtenidas de esta forma de la serie de estranos, por medio de hidruros metálicos complejos a 14 $\alpha$ , 15 $\alpha$  -metileno-17' $\alpha$  -oles y/o 14 $\beta$ , 15 $\beta$  -metileno-17 $\beta$  -oles, así como a las correspondientes combinaciones isómeras de 14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -metileno-17 $\beta$ -oles y/o 14 $\beta$ , 15 $\beta$  -metileno-17 $\alpha$ oles, separándose
- 20.
- 25.
- 30.

5. cromatográficamente estas mezclas y acetilando los 14, -  
15-metileno-17-oles secundarios de la serie de estranos,  
si fuese necesario y según los procedimientos ya conoci-  
dos en la posición 17, así como transformándolos en alquil  
y/o arilaminocarboniloxi-combinaciones.

Las diferentes fases de reacción del procedimiento  
se expondrán más detalladamente por el adjunto esquema -  
parcial de fórmulas.



Esquema de fórmula



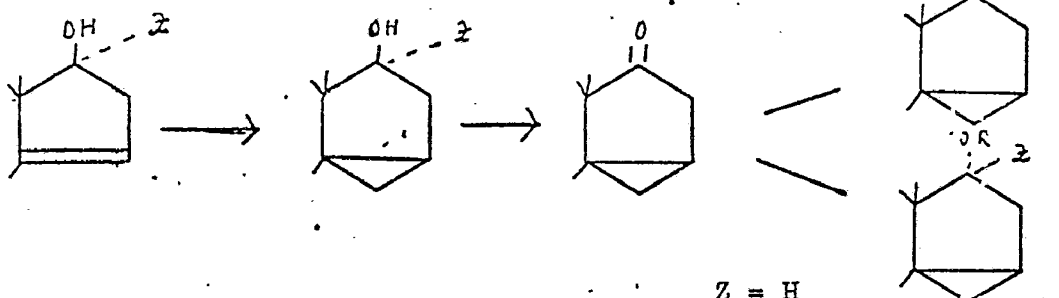
Z = H, alquilo bajo

Z = H, alquilo bajo

R = H, Ac, CONHR<sub>1</sub>

R<sub>1</sub> = Alquilo, arilo

5.



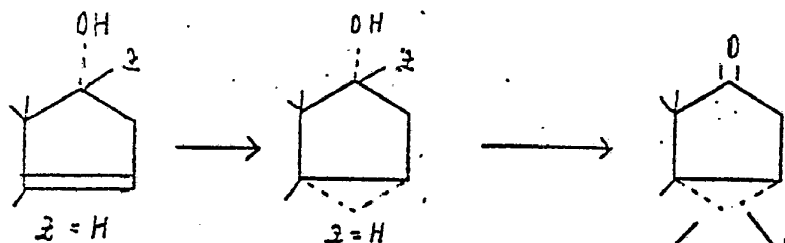
10.

Z = H

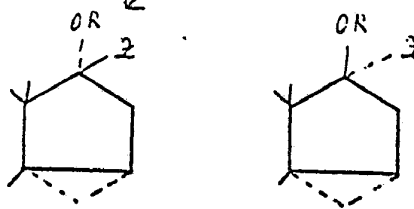
R = H, Ac, CONHR<sub>1</sub>

R<sub>1</sub> = Alquilo, arilo

15.



20.



Z = H

R = H, Ac, CONHR<sub>1</sub>

R<sub>1</sub> = Alquilo, arilo

25.

30.

Es conveniente llevar a cabo el procedimiento de la siguiente forma:

Las  $\Delta$  14 - 17 $\beta$ -Hidroxi combinaciones de la serie - de estranos, que sirven para el procedimiento entre otras cosas como sustancias base, forman parte del estado de -  
5. la técnica. Para la reacción se puede utilizar yoduro de metileno y bromuro de metileno. Como disolventes se pres-  
tan sobre todo el éter y mezclas de éter - preferentemen-  
te éter dietílico y mezclas entre éter dietílico y eti-  
10. lenglicol-dimetiléter - pero también hidrocarburos, en -  
general o cíclicos, e hidrocarburos de halógeno así como sus mezclas con éteres.

Para la transformación mediante yoduro de metileno en éter dietílico - etilenglicoldimetiléter, es suficien-  
15. temente activo el par de cobre-cinc producido a base de polvo de cinc y una solución acuosa de sulfato cúprico -  
según S. Shank y H. Schechter (J. org. Chem. 24 (1959), 1825). Para la transformación de éter dietílico por sí -  
solo y en la mayoría de los demás disolventes arriba men-  
20. cionados, así como para la transformación en bromuro de metileno en todos los disolventes mencionados, hay que -  
dar la preferencia al par de cobre-cinc más activo, producido a base de acetato de cinc y de cobre en acero acé-  
tico glacial según S. LeGoff (J. org. Chem. 29 (1964) --  
25. 2049).

La reacción puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente, pero preferentemente a temperaturas que oscilan entre 30° y 50°. Para la oxidación de las combinaciones secundarias de 17 $\alpha$ - y 17 $\beta$ -hidroxi -14, 15-metileno, se  
30. utiliza una mezcla de trióxido crómico y ácido sulfúrico

- acuoso en acetona. La reducción de las quetonas obtenidas de este modo se lleva a cabo mediante borhidruro de sodio en metanol, y/o hidruro de aluminio y litio, hidruro de litio y trimetoxialuminio o hidruro de litio y tri-(terbutoxi)-aluminio en tetrahidrofurano. Con el borhidruro de sodio se producen en el caso de la reducción de las 14 $\alpha$  - 15 $\alpha$ -metileno-17 - cetonas de la serie de estranos, -- los 14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -metileno - 17 $\alpha$ - y 17 $\beta$  -oles, en la proporción de 1 : 1,3; con el hidruro de litio y aluminio - en la proporción de 2,3 : 1. En el caso de la reducción de las 14 $\beta$ , 15 $\beta$  -metileno-17-cetonas de la serie de estranos mediante borhidruro de sodio se producen los 14 $\beta$ , 15 $\beta$  - metileno - 17 $\alpha$  - y 17 $\beta$  -oles en la proporción de 1,5 : 1; y con el hidruro de litio y aluminio en la proporción 1 : 1.

- Una variante del procedimiento consiste en llevar a cabo la transformación de los 17-alcoholes - 14, 15-insaturados, arriba mencionados, en las correspondientes combinaciones de 14, 15-metileno no en la forma arriba indicada mediante yoduro de metileno o bromuro de metileno y cobre-cinc, sino que por medio de diazometano y yoduro de cinc en éter.

- En esta variante se añade la solución etérica de los 17-hidroxiesteroides - 14, 15 insaturados, que tal vez - en la posición 17 pueden seguir conteniendo sustituyentes alquílicos, a una temperatura de 0 $^{\circ}$  C a la suspensión de yoduro de cinc en una solución etérica de diazometano.

- Los 14,15-metileno-17-oles secundarios se acetilan en la posición 17 mediante piridina de hidruro de acetano y/o se transforman mediante isocianatos directamente,

- o en disolventes adecuados tales como por ejemplo benzol, a los correspondientes alquil- y/o arilaminocarboniloxi derivados. Los correspondientes 14, 15 -metilen-17-oles de la serie de estranos con 3-hidroxi grupo libre, se transforman en primer lugar mediante fosgeno en una solución benzólica en los 17-ésteres de ácido clorocarbónico, de los que y mediante transformación con aminos se forman los 17-alquil-y/o arilaminocarboniloxi-derivados. El aislamiento y la preparación en estado puro de los compuestos obtenidos de acuerdo con el procedimiento, se hace según los procedimientos habituales.
- 5.
- 10.

Son nuevos los compuestos que se pueden obtener de acuerdo con los procedimientos según la presente invención. Hasta ahora no se ha descrito su presentación.

- 15.
- 20.
- Las favorables propiedades biológicas de los compuestos arriba mencionados del procedimiento según la presente invención se explicarán más detalladamente por medio del ejemplo del 3-metoxi-14 $\beta$ , 15 $\beta$  - metilen-estra- 1,3, 5(10)-trien-17 $\beta$  -ol (Denominación de ensayo STS 593). El efecto interceptivo de este compuesto en la rata hembra se muestra, en relación al IHE<sub>1</sub>, en la orden de magnitud de mestranol. Frente al etinilestradiol tiene más o menos el doble de eficacia (Tablas 1 y 2).

- 25.
- 30.
- Con respecto a las propiedades estrógenas en el ensayo de Allen Doisy llevado a cabo en el ratón ovariectomizado, el STS 593 resultó ser nueve veces más débil que el etinilestradiol. La eficacia uterótropa en las ratas infantiles se elevó tan sólo a un 7% de aquellas del mestranol standard (Tabla 3), mientras que las propiedades antiestrógenas superaban en 1,4 veces al clomifencitrato.

5. Con respecto a la actividad entigonadótropa en la rata (Tabla 4) y en comparación con el mestranol, ha sido aproximadamente cuatro veces más débil. La dosis efectiva para el HE 50 se elevó a 0,65 mg/Kg de KM/5d, mientras que el mestranol produce el mismo efecto ya conocido con 0,15 mg/kg de KM/5d.

10. No se observaron efectos andrógenos, anábolos y antiandrógenos en el STS 593 en la rata macho infantil -- tras una dosis total de 0,75 y/o 3,0 mg/animal, aplicada oralmente durante seis días. Tampoco resultó ser eficaz con respecto a la actividad progestágena, pero mostró -- propiedades anti-progestágenas en caso de 50 mg/kg p.o., aplicados en el conejo. El HE de 97,3% es significativo (Tabla 5).

15. Por consiguiente, el 3-metoxi-14 $\beta$ , 15 $\beta$ -metilen-estra - 1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol muestra, frente al mestra--nol, una disociación más favorable entre las propiedades interceptivas y los efectos secundarios indeseables (es--trógenos, anti-gonadótropos, progestágenos). Además el --  
20. compuesto muestra efectos anti-estrógenos y anti-proges--tágenos, que son importantes para el aprovechamiento te--rapéutico del compuesto. Finalmente, se caracteriza por una disociación favorable entre el efecto interceptivo y las propiedades desfinas para el fruto indeseables desde  
25. el punto de vista de post-implantatorio. En este caso, -- es seis veces mejor que el mestranol.

30. Se pueden apreciar en la Tabla 6 las favorables propiedades biológicas de los demás compuestos arriba indi--cados. En estos casos, se destaca el 3-metoxi-14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -metilen-estra - 1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol (denominación --

- de ensayo STS 651; ver también Tabla 2), así como el 3-metoxi-17 $\alpha$ -metil-14 $\beta$ , 15 $\beta$ -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol (denominación de ensayo STS 681) por las máximas actividades interceptivas, en relación al IHE<sub>1</sub>. Siguen
5. el 3-metoxi-14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -metil-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -ol (denominación de ensayo STS 652) y el 3-metoxi-14 $\beta$ , 15 $\beta$ -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -ol (denominación de ensayo 592), teniendo el 3-metoxil-14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol el efecto uterótropo más fuerte (Tabla 6: actividad uterótropa representada por la dosis necesaria para duplicar el peso del útero).
- 10.

- El 3-metoxi-17 $\alpha$ -metil-14 $\beta$ , 15 $\beta$ -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol; el 3-metoxi-14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -ol y sobre todo el 3-metoxi-14 $\beta$ , 15 $\beta$ -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -ol muestran efectos uterótropos claramente inferiores. De esto resulta que el 3-metoxi-14 $\beta$ , 15 $\beta$ -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -ol muestra, dentro de la Tabla 6, la disociación más favorable entre el efecto interceptivo deseable y el efecto estrógeno indeseable en el ratón.
- 15.
- 20.

- Debido al favorable perfil de efecto endocrinológico, el 3-metoxi-14 $\beta$ , 15 $\beta$ -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol se presta convenientemente como interceptivo. Además se puede utilizar este compuesto, gracias a sus buenas propiedades anti-estrógenas, como inductor de ovulación y para el tratamiento de tumores dependientes de hormonas.
- 25.

30.



TABLE 1: Actividad inhibidora de nidación del STS 593 en comparación con el mestranol, en ratas inseminadas en caso de tratamiento en el primer día de gravidez.

Sustancia	Dosis mg/kg p.o.	Ratas hembras inseminadas grávidas total n	de n normal	Implantaciones por hembra de n (X) total normal	GHE <sub>1</sub> %	GHE <sub>2</sub> %	IIE <sub>1</sub> %	IIE <sub>2</sub> %
1º ensayo 1975								
Accite de sesamo	5 ml	14	14	12,5 <sup>+</sup>	8,3	91,7	45,3	98,7
Mestranol	0,2	12	11	6,8 <sup>+</sup>	16,7	16,7	30,0	34,7
STS 593	0,1	12	10	8,8	33,3	58,3	70,0	72,7
"	0,3	12	8	3,8 <sup>+</sup>	50,0	75,0	86,7	94,7
"	0,9	12	6	1,7 <sup>+</sup>				
2º ensayo 1978								
Accite de sesamo	5 ml	12	12	13,0	40	100	70,8	100
Mestranol	0,2	10	6	3,8	10	10	18,5	19,2
STS 593	0,08	10	9	10,6	0	80	32,3	82,3
"	0,16	10	10	8,8 <sup>+</sup>	50	70	74,6	86,1
"	0,32	10	5	3,3 <sup>+</sup>	60	100	87,7	100
"	0,64	10	4	1,6 <sup>+</sup>	80	100	88,5	100
"	1,28	10	2	1,5 <sup>+</sup>				

+ ) = datos significativos p < 0,05

Tabla 2. Comparación de los efectos interceptivos del STS 593 y del STS 651 frente al mestranol y al antilocestradiol en ratas inseminadas en caso de tratamiento en el primer día de gravedad en el ensayo inhibidor de nidación

Sustancia	ED	GHE <sub>1</sub>	ED en mg/kg KM p.o. para GHE <sub>2</sub>	IHE <sub>1</sub>	IHE <sub>2</sub>
Mestranol	05	0,097	0,065		
	50	0,340	0,163	0,17	0,15
	95	1,107	0,387		
Ethinilestradiol	50	≤ 0,45	< 0,30	0,37	< 0,21
	95				
STS 593 <sup>†)</sup>	05	0,078	0,044		
	50	0,474	0,147	0,22	0,112
	95	2,591	0,454		
STS 651	05	0,059	0,043		
	50	0,183	0,110	0,107	0,096
	95	0,583	0,265		

<sup>†)</sup> datos resultantes del ensayo nº 2 de la Tabla 1. Tras en ensayo 1 se determinó la ED<sub>50</sub> para IHE<sub>1</sub>, con 0,175mg/kg de KM p.o. y para IHE<sub>2</sub> con 0,155 mg/kg de KM o.p.

Tabla 3. Actividad uterótopa del STS 593 frente al mestranol en caso de ratas Wistar hembra infantiles

Sustancia	Dosis total µg/animal du- rante 3 días p.o.	n	Peso de útero	
			$\bar{x}$ · mg	ST
Aceite de sésamo	0,6ml	10	31,93	2,68
Mestranol	0,6	10	70,11 †)	1,59
"	6,0	10	95,45 †)	4,81
STS 593	0,1	10	27,63	1,29
"	1,0	10	52,40 †)	3,66
"	10,0	10	75,90 †)	3,40

†) = Significacia p < 0,05

Tabla 4. Actividad Antigonadótropa del STS 593

Sustancia	Dosis total mg/kg Km/5 d p.o.	n	Masa de testículo		HE %	HE 50 en caso de mg/kg de KM
			$\bar{x}$	$\pm s\bar{x}$		
Control inicial	-	10	159,2	$\pm 5,4$		
Control final	-	10	346,1	$\pm 27,1$		
STS 593	0,25	9	312,4	$\pm 42,5$	18,1	
"	0,50	10	272,3	$\pm 37,7$	39,6	0,65
"	1,00	10	217,6	$\pm 24,2$	68,9	

Tabla 5. Actividad progestágena y anti-progestágena del STS 593 en el útero de conejos infantiles en el ensayo McPhail

Sustancia	Dosis total durante 4 días	n	Valor de McPhail $\bar{x}$	HE %
Progesterona	4 mg/animal/s.c.	6	3,0.	
STS 593	2 mg/kg/p.o.	5	0	
STS 593 + Progesterona	2 mg/kg/p.o. 4 mg/animal/s.c.	6	3,8	
STS 593 + Progesterona	10 mg/kg/p.o. 4 mg/animal/s.c.	5	2,2	26,7
STS 593 + Progesterona	50 mg/kg/p.o. 4 mg/animal/s.c.	6	0,08	97,3 <sup>†)</sup>

<sup>†)</sup> = significancia  $P < 0,05$

Tabla 6. Eficacia uterótopa e interceptiva de estratienos escogidos de 14, 15-Metilen-17-ol en el ratón

STS	Dosis total para duplicar el peso fresco del útero en $\mu$ /animal/p.o.	IHEI % tras aplicación única de 10 mg/kg de KI en el primer día de gravidez p.o.
593	0,45	80,2
651	0,2	84,4
652	3,0	60,0
592	7,0	35,0
681	0,56	81,7
594	100	
595	100	

Denominación de ensayo STS 594: 17 $\alpha$ -Fenilaminocarboniloxi-14 $\beta$ , 15 $\beta$ -metilen-estra-1, 3, 5(10)-trien-3-metiléter

Denominación de ensayo STS 595 : 17 $\beta$ -fenilaminocarboniloxi-14 $\beta$ , 15 $\beta$ -metilen-estra-1, 3, 5(10)-trien-3-metiléter

Explicación para las tablas 1, 2 y 6

5. Como parámetros para las propiedades inhibitoras de fertilidad se utilizaron la inhibición de gravidez e implantación, que se indicó en porcentaje. El GHE<sub>1</sub> (efecto inhibidor de gravidez) y el IHE<sub>1</sub> (efecto inhibidor de im-  
10. plantación) se referían a la inhibición de todas las gra-  
videces o implantaciones, el GHE<sub>2</sub> y el IHE<sub>2</sub> a la inhibi-  
ción de las gravideces o implantaciones normales en cada grupo. Se consideraron normales las gravideces que mos-  
traron por lo menos una implantación normal. El cálculo de GHE<sub>1</sub>, GHE<sub>2</sub>, IHE<sub>1</sub> y IHE<sub>2</sub> se llevaron a cabo de acuerdo con las siguientes fórmulas:

15. 
$$\text{GHE (\%)} = 1 - \frac{x_v \cdot n_k}{n_v \cdot x_k} \cdot 100$$

$$\text{IHE (\%)} = 1 - \frac{\bar{F}_v}{\bar{F}_k} \cdot 100$$

20. n = número de las hembras inseminadas/grupo  
v = Grupo de ensayo  
k = Grupo de control (aceite de sésamo)  
x = Número de todas las gravideces (GHE<sub>1</sub>) y/o de las hem-  
bras normalmente gravidas (GHE<sub>2</sub>)/grupo  
25.  $\bar{F}$  = Número medio ( $\bar{X}$ ) de todas las implantaciones (IHE<sub>1</sub>)  
o de las implantaciones normales (IHE<sub>2</sub>) por hembra  
inseminada dentro de un grupo.

30. La comparación de las frecuencias relativas de las gravideces se hizo por medio del ensayo RYAN, y la comparación del número de implantaciones por medio del ensayo Dunn.

- Para el GHE<sub>1</sub> y el GHE<sub>2</sub> se determinaron, en lo posible, los ED (dosis efectivas) para el HE (efecto inhibidor) del 5%, 50% y 95% mediante el análisis de Probita. Se determinaron las dosis efectivas para el IHE<sub>1</sub> y el IHE<sub>2</sub> en forma gráfica. En las tablas 1, 2 y 6 se pueden apreciar los resultados.

Ejemplos de ejecución.

1. 3-metoxi-14 $\beta$ , 15 $\beta$  -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol.
10. a) Se mezcla un gramo de 3-metoxi-estra-1,3,5(10),14-tetraen-17 $\beta$ -ol, disuelto en 20 ml de etilenglicoldimetil éter y 20 ml de éter dietílico, con 2 gramos de un par de cobre-cinc (hecho según S. Shant y H. Schechter, J. Org. Chem. 24 (1959) 1825) añadiéndose 2 ml de yoduro de metileno. Bajo nitrógeno o argón se remueve en primer lugar a la temperatura ambiente, y posteriormente a 40°C durante un total de 4 a 6 horas, añadiendo en el transcurso de la reacción todavía un total de 1,5 ml de yoduro de metileno y 2 g de cobre-cinc. A continuación se filtra el preparado diluyéndose con éter o benzol-éter, lavándose repetidas veces en agua y una solución acuosa saturada de cloruro amónico, secándose la fase orgánica con sulfato sódico y evaporándose, mezclándose los residuos aceitosos con éter de petróleo y cristalizándose.
15. Resultado: 800 mg (75,2%), Punto de inflamación: 137 a 138°C
20.  $[\alpha]_D^{25} + 119,5^\circ$  (c = 1 ; CHCl<sub>3</sub>)
25. b) Se mezcla 1,5 g de un complejo activo de cobre-cinc (hecho según E. Le Goff, J. Org. Chem. 29 (1964), 2049) en 40 ml de éter absoluto con 1 ml de bromuro de metileno calentándose hasta 40°C bajo nitrógeno o argón.
- 30.

- A continuación se disuelve 1 g de 3-metoxi-estra-1,3,5(10)-14-tetraen-17 $\beta$ -ol en 5 ml de éter absoluto, añadiéndose otros 1,2 ml de bromuro de metileno a la mezcla de reacción y removiéndose todo a 40°C durante 1,5 hora. A continuación se diluye todo en éter y benzol, se filtra y se lava el filtrado repetidas veces en agua y una solución acuosa saturada de cloruro amónico, secándose y evaporándose la fase orgánica con sulfato sódico.
- 5.
- Los residuos cristalinos se recristalizan del éter de petróleo y del metanol
10. Resultado: 745 mg (70%)
- c) Se suspenden 2,4 g de yoduro de cinc en 10 ml de éter absoluto, enfriándose la suspensión hasta 0°C y añadiéndose, gota a gota, 30 ml de una solución etérica molar al 0,5% de diazometano. Se reduce la mezcla en el evaporador de rotación a la mitad del volumen, mezclándose a continuación con 300 mg de 3-metoxi-estra-1,3,5(10)-14-tetraen-17 $\beta$ -ol en 10 ml de éter. Se remueve durante 30 minutos, alcanzando la mezcla de reacción la temperatura ambiente, y a continuación se sigue calentando hasta 40°C, filtrándose a continuación, diluyéndose con éter y lavándose repetidamente en agua y una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Los residuos aceitosos que quedan después de la evaporación se cristalizan tratándolos con éter de petróleo.
- 15.
- 20.
25. 2. 3 -metoxi-14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -metilen-estra-1,35(10)-trien-17 $\alpha$ -ol
- Se mezcla 1 g de 3-metoxi-estra-1,3,5(10)-14-tetraen-17 $\alpha$ -ol, disuelto en 25 ml de etilenglicoldimetiléter y 30. 25 ml de dietiléter, con 3 g de un par de cobre-cinc (se

- gún 1) y 3 ml de yoduro de metileno; bajo nitrógeno o argón se remueve primero a la temperatura ambiente y posteriormente a 40°C durante un total de 2 a 3 horas, filtrándose a continuación la preparación, diluyéndose con éter o benzol-éter, lavándose repetidas veces en agua y una solución acuosa saturada de cloruro amónico, secándose y evaporándose con sulfato sódico. Los residuos se cristalizan a base de éter de petróleo.
5. Resultado: 780 mg (73,3%), punto de inflamación: 143 a 145°C  $[\alpha]_D^{25} + 107,8^\circ$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)
10. 3. 3-metoxi-14 $\beta$ , 15 $\beta$ -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -ol
- Se mezclan 400 mg de 3-metoxi-14 $\beta$ , 15 $\beta$ -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol, disueltos en 300 ml de metanol, a 0°C con 380 mg de borhidruro sódico, dejándolos reposar durante la noche a la temperatura ambiente, reduciéndose a continuación en el vacío hasta la mitad la mezcla y vertiéndose en agua helada acética. Se seca la precipitación y mediante la cromatografía preparatoria de capa en el gel de sílice (fase móvil: Benzol/acetona 3:2) se obtienen 90 mg de 3-metoxi-14 $\beta$  15 $\beta$ -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol y 210 mg de 3-metoxi-14 $\beta$  15 $\beta$ -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -ol.
15. Punto de inflamación de 117 a 119°C,  $[\alpha]_D^{25} + 104,0^\circ$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>).
20. 4. 3-metoxi-14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol
- a) Se mezclan 400 mg de 3-metoxi-14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-17-on, disueltos en 150 ml de metanol, a 0°C con 400 mg de borhidruro de sodio, dejándolos
25. 30.

- reposar durante la noche a la temperatura ambiente. Se echa la mezcla en agua helada acética secándose la precipitación y mediante cromatografía preparatoria de capa en gel de sílice (fase móvil: benzol/acetona/metanol 45:5:1) se obtienen 180 mg de 3-metoxi-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metilen-estra-1,3,5(10)trien-17 $\alpha$ -ol y 220 mg de 3-metoxi-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol.
5. Punto de inflamación: de 118 a 120°C,  $[\alpha]_D^{25} + 132,0^\circ$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)
10. b) Se mezclan 100 mg de 3-metoxi-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metilen-estra-1,3,5(10)trien-17-on, en 12 ml tetrahidrofurano absoluto, con 100 mg de hidruro de litio y aluminio a 0°C, dejándolos reposar durante 1,5 horas a la temperatura ambiente. Tras añadir acetato de etilo y éter se lava en agua y una solución acuosa saturada de cloruro amónico, separándose la capa orgánica, secándose con sulfato sódico y evaporándose en el vacío. De los residuos se obtienen tras la cromatografía preparatoria por capa en gel de sílice (fase móvil: benzol/acetona/metanol 45:5:1) 60 mg de 3-metoxi-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metilen-estra-1,3,5(10)trien-17 $\alpha$ -ol y 26 mg de 3-metoxi-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol.
15. 5. 3-metoxi-17 $\alpha$ -metil-14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metilen-estra-1,3,5,(10)-trien-17 $\beta$ -ol
20. Se mezclan 500 mg de 3-metoxi-17 $\alpha$ -metil-estra-1,3,5(10),14-tetraen-17 $\beta$ -ol en 12 ml de etilenglicoldimetil éter y 12 ml de éter dietílico, con 1,5 g de un par de cobre-cinc, (según 1) añadiéndose gota a gota 1,5 ml de yoduro de metileno. Bajo nitrógeno o argón se remueve primero a la temperatura ambiente, y posteriormente a 40°C durante un total de 2 horas. A continuación se fil-
25. 30.

tra la preparación, diluyéndola con éter y benzol, laván dola repetidas veces en agua y una solución saturada de cloruro amónico y evaporando la fase orgánica. Los resi duos se recristalizan del metanol.

5. Resultado: 300 mg (60%). Punto de inflamación: 158 a 160°C  $[\alpha]_D^{25} + 120,8^\circ$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)
6. 3-metoxi-14β, 15β -metilen-estra-1,3,5(10)-trien -17-on. Se disuelve 1 g de 3-metoxi-14β, 15β -metilen-es tra-1,3,5(10)-trien-17β -ol en 70 ml de acetona y se mez
10. cla con 2 ml de una solución de 4 g de trióxido de cromo 2 ml de ácido sulfúrico concentrado y 10 ml de agua, a la temperatura ambiente. Al cabo de 20 minutos se echa todo en agua, se aspira de la precipitación, que se lava en forma neutral, recristalizándose después del secado del metanol. Resultado: 950 mg (95%), punto de inflama ción: de 160 a 162°C  $[\alpha]_D^{25} + 256,7^\circ$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>).
15. 7. 3-metoxi-14α, 15α -metilen-estra-1,3,5(10)-trien -17-on. Se disuelve 1 g de 3-metoxi-14α, 15α -metilen-es tra-1,3,5(10)-trien-17α -ol en 70 ml de acetona y se mez
20. cla con 2 ml de una solución que consta de 4 g de trióxi do de cromo, 2 ml de ácido sulfúrico concentrado y 10 ml de agua a la temperatura ambiente. Al cabo de 20 minu tos se echa en agua, se aspira de la precipitación que se lava neutral, recristalizándose del metanol.
25. Resultado: 930 mg (93%). Punto de inflamación: 114 a 116°C  $[\alpha]_D^{25} + 99,2^\circ$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>).
8. 17α-fenilaminocarboniloxi-14β, 15β -metilen-es tra-1,3,5(10)-trien-3-metiléter
30. Se mezcla 1 g de 3-metoxi-14β, 15β -metilen-estra, 1, 3,5(10)-trien-17αol con 2 ml de benzol y 1 ml de fenil-socianato a la temperatura ambiente, se deja reposar du-

rante 2 horas y se calienta hasta 80° C; a continuación - se extrae el disolvente en vacío, cristalizándose el acei - te restante, frotándolo con hexano, lavándose en hexano - y recristalizándose del metanol.

5. Resultado: 1,1 g (88%), punto de inflamación : 129 a 130°C  $[\alpha]_D^{25}$  76,80° ( c = 1; CHCl<sub>3</sub>).

9. 17β -fenilaminocarboniloxi-14β -15β -metilen-es- tra-1,3,5(10)-trien-3-éter metílico

10. Se mezcla 1 g de 3-metoxi-14β -15β -metilen-estra-1, 3,5(10)-trien-17β -ol con 2 ml de fenilisocianato, calen - tándose durante 1 hora hasta 80°C. Se mezcla con hexano aspirándolo de los residuos cristalinos formados, laván - dose con hexano y recristalizando del metanol.

15. Resultado: 1 g (80%), punto de inflamación: de 185 a 187°C  $[\alpha]_D^{25}$  + 91,4° ( c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

10.17α -fenilaminocarboniloxi-14β ,15β -metilen-es- tra-1,3,5(10)-trien-3β -ol

20. En 5 ml de tetrahidrofurano absoluto se disuelven - 500 mg de 14β ,15β -metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3β ,17α -diol, mezclados con 10 ml de una solución aproximadamen - te al 20% de fosgeno en benzol y dejando todo reposar du - rante la noche a la temperatura ambiente. Se elimina el fosgeno excesivo por medio de soplado de aire, evaporán - dose la solución en el vacío. Los residuos (600 mg) se - 25. mezclan con una solución de 1,2 ml de anilina en 50 ml - de acetona, dejándolos reposar a la temperatura ambien - te durante 2,5 horas. Finalmente, se echa en agua clorhí - drico, precipitándose el producto crudo que se recrista - liza del isopropanol húmedo.

30. Resultado: 530 mg (80%), punto de inflamación: de - 209,5 a 211,5°C  $[\alpha]_D^{25}$  + 78,8° ( c = 0,1; CHCl<sub>3</sub>).



5. -17 $\beta$  -hidroxi-compuestos de la serie de estrano y se oxidan los 14,15-metilen-17-alcoholes secundarios obtenidos mediante trióxido crómico y ácido sulfúrico acuoso en acetona, transformándolos en 17-cetonas, y se reducen mediante hidruros metálicos complejos, los 14 $\alpha$ , 15 $\alpha$  - y/o 14 $\beta$ , 15 $\beta$  -metilen-17-cetonas, obtenidas de este modo, de la serie de estranos, a 14 $\alpha$ , 15 $\alpha$  -metilen-17 $\alpha$  -oles y/o 14 $\beta$ , 15 $\beta$  -metilen-17 $\beta$  -oles, así como a los correspondientes compuestos isómeros de 14 $\alpha$ , 15 $\alpha$  -metilen-17 $\beta$  -oles - y/o 14 $\beta$ , 15 $\beta$  -metilen-17 $\alpha$  -oles, separándose cromatográficamente dichas mezclas y acetilando los 14,15-metilen-17-oles secundarios de la serie de estranos en la posición 17, si fuese necesario, de acuerdo con los procedimientos ya conocidos, así como transformándolas a los compuestos alquil- y/o aril-aminocarboniloxicos.
- 10.
- 15.

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 14,15-METIL--  
LENDERIVADOS DE LA SERIE DE LOS ESTRANOS.

- Según se describe y reivindica en la presente Memoria que consta de 26 hojas foliadas y mecanografiadas -- por una sola cara.
- 20.

Madrid, a 27 JUN, 1979

VEB JENAPHARM

p.a.

JAIMÉ ISERN

p. p.

25.

Firmado: JOSE F. NIETO

30.