



325136

MEMORIA DESCRIPTIVA

para
una Patente de Invención
por veinte años en España,

325136

a favor de
The Upjohn Company
(sociedad norteamericana)

residente en
Kalamazoo, Michigan ((EE.UU.))
301 Henrietta Street

por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS ESTEROIDES"

INVENTORES: J. Allan Campbell y John Claude Babcock, ambos de nacionalidad norteamericana.

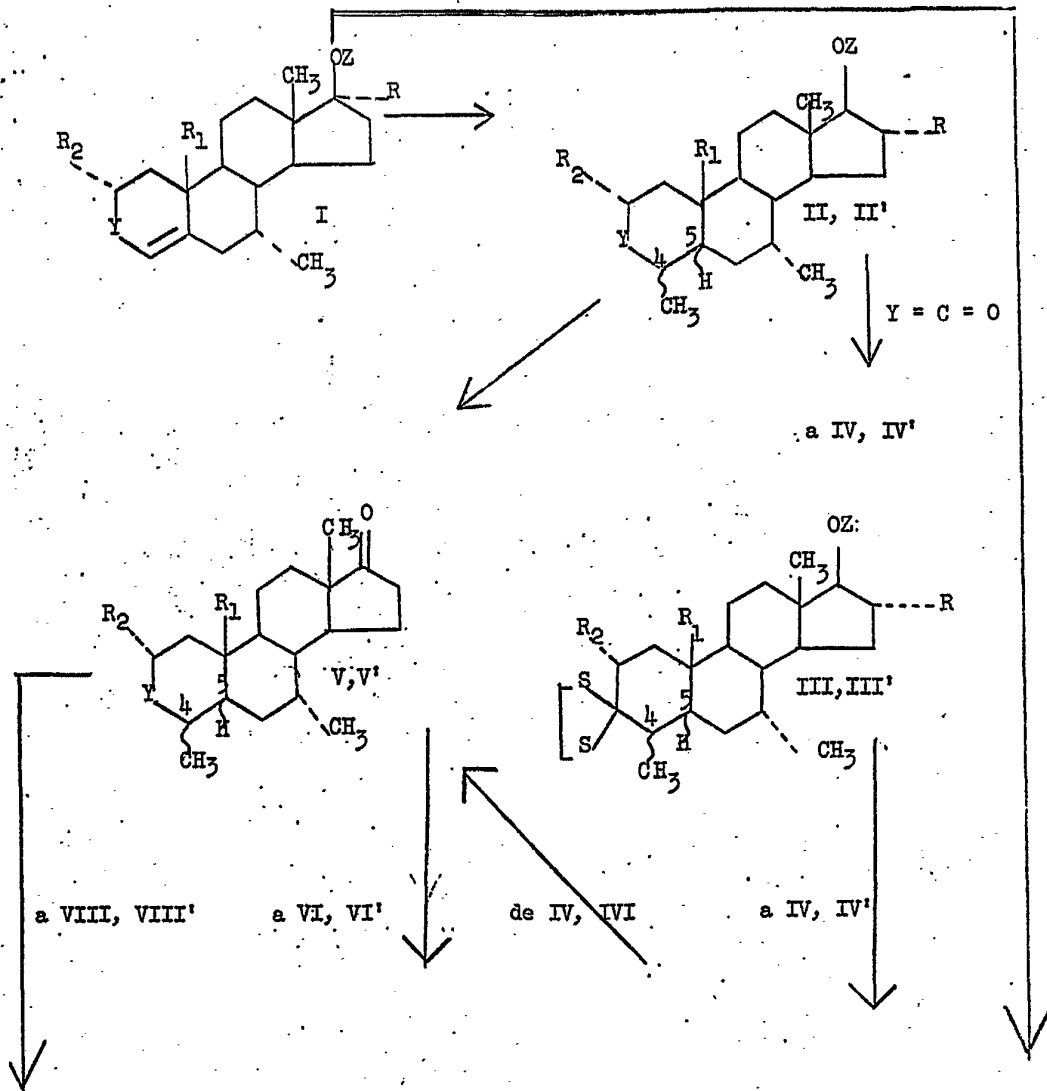
PRIORIDAD: Solicitud Patente EE.UU. Serial No. 446.418 del día 7 de Abril de 1965.



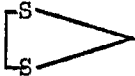
325136

2001A

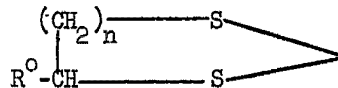
Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de nuevos compuestos esteroides, especialmente a 4,7 α -dimetil-4-androstenos, 4(α y β), 7 α -dimetil-5(α y β)-androstanos, los 2 α -metil derivados de los mismos y las 19-nor contrapartes de los precedentes, que se representan ilustrativamente por la siguiente secuencia de fórmulas:





5 quilo inferior de uno a doce átomos de carbono inclusive, y el radical acilo inferior de un ácido carboxílico orgánico conteniendo de uno a doce átomos de carbono inclusive; Y es seleccionado del grupo compuesto por el radical metileno ($>CH_2$), el radical carbonilo ($>C=O$), ($>C \begin{array}{l} \diagup OZ \\ \diagdown H \end{array}$) y ($>C \begin{array}{l} \diagup OZ \\ \diagdown H \end{array}$), teniendo Z los mismos significados que anteriormente; A es seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo inferior de uno a doce átomos de carbono inclusive, cloro, bromo y trifluorometilo; el símbolo  representa un radical tiocetal de la fórmula

10



15 en donde n es seleccionado de los números enteros uno y dos y R^O es seleccionado del grupo compuesto de hidrógeno y un radical alquilo inferior conteniendo de uno a seis átomos de carbono, inclusive. En los ejemplos refiriéndose a 3-tiocetales, el cetal específico usado es el 3-(etileno mercaptol) cíclico también llamado 3-(etileno ditiocetal) cíclico. Por razones de brevedad, se refiere a ellos como el 3-tiocetal.

20 Los compuestos de la invención se preparan a partir de los conocidos materiales de partida 7α -metil-4-androsteno de Fórmula I, que se sintetizan de la manera descrita en J. Amer. Chem. Soc. 81, 4069. Los correspondientes $2\alpha, 7\alpha$ -dimetil materiales de partida (I) se producen de acuerdo con los procedimiento de Patente E.U.A. - - 2,923,720.

25

Los $4, 7\alpha$ -dimetil, $2\alpha, 4, 7\alpha$ -trimetil y $2\alpha, 4, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrame-

325136



-5-

2001A

5 til compuestos de Fórmula II, en donde la ligadura de átomo de carbono 4(5) es un doble enlace, se preparan de acuerdo con la Patente Canadiense No.676,599 y Patente Australiana No.244,970. Un 3-oxo- Δ^4 -esteroide de partida de Fórmula I se condensa con formaldehído o paraformaldehído y un tiol en presencia de un catalizador básico -- para dar un correspondiente 4-organotiometil-3-oxo- Δ^4 -esteroide (I'). No es necesario aislar los 4-organotiometil compuestos (I') en forma cristalina, puesto que ellos se forman generalmente en alto rendimiento, de manera que el producto total puede emplearse en un paso de desulfuración que da por resultado la producción de los distintos compuestos 4-metilados comprendidos por la Fórmula II.

10

La desulfuración de los 4-organotiometil intermedios (I') puede llevarse a cabo tratando una solución del organotiometil compuesto con níquel Raney de una reactividad adecuada. El solvente preferido es acetona, pero pueden utilizarse otros solventes cetónicos tales como butan-2-ona o ciclohexanona, ya sean solos o diluídos con un solvente inerte tal como alcohol inferior conteniendo hasta 5 átomos de carbono. La reactividad del níquel Raney debe primero ajustarse como para evitar saturación del enlace 4:5-etilénico que puede ocurrir si se utiliza un níquel Raney altamente activo. El níquel Raney, como se prepara generalmente, puede ser adecuadamente desactivado por tratamiento preliminar en el solvente cetónico, preferentemente acetona, en el cual se realiza la sulfuración, si se desea en una corriente lenta de nitrógeno para facilitar la eliminación del gas hidrógeno que se origina del níquel. El tiometil compuesto

15

20

25



(I') entonces se agrega a la suspensión del níquel Raney desactivado (calentando si se desea), y la reacción se continúa hasta que se completa la desulfuración, momento en que puede aislarse el correspondiente 4,7 α -dimetil, 2 α ,4,7 α -trimetil ó 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-3-oxo- Δ^4 -esteroide (II), por ejemplo, por filtración para eliminar el níquel y evaporación del filtrado.

Cuando el tiometil compuesto (I') contiene un grupo hidroxilo fácilmente oxidable, tal como un 17 β -hidroxilo grupo, es aconsejable proteger este grupo por medio de la formación de un derivado tal como el acetato o propionato antes de la reacción de desulfuración, para evitar oxidación parcial del grupo hidroxilo a un oxo-grupo, lo cual puede ocurrir con reducción concomitante de una parte del solvente cetónico al correspondiente alcohol, bajo la influencia catalítica del níquel Raney. El grupo hidroxilo puede ser regenerado después de desulfuración, si se desea, por hidrólisis del éster, por ejemplo, con álcali alcohólico.

Alternativamente, cuando se requieren productos esterificados, será evidente para aquellos entendidos en la materia que un grupo ester puede introducirse convenientemente en el tiometil compuesto. Así por ejemplo, en la preparación de un 4,7 α -dimetil, 2 α ,4,7 α -trimetil ó 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil testosterona éster (II), una correspondiente 4-alquil o ariltiometiltestosterona (I') puede convertirse por esterificación en el apropiado 4-alquil o ariltiometiltestosterona éster (I'), y este último compuesto tratado con níquel Raney para dar el 4-metiltestosterona éster (II) requerido. Para la

325136



1965

-7-

2001A

preparación de tales productos como 4,7 α -dimetiltestosterona (II), 2 α ,4,7 α -trimetiltestosterona (II) ó 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametiltestosterona (II), el polvo de zinc hidróxido de metal alcalino, constituye un agente reductor conveniente.

5 Un método alternativo para convertir los compuestos de -
Fórmula I en los correspondiente 4-alkil derivados (II) como se -
describe en Patente E.U.A. 3,070,612. De acuerdo con el proceso -
revelado en esta, los materiales de partida de estas especificacio
nes, tales como un 7 α -metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I), una
10 7 α -metil-17 α -hidrocarburo alifático inferior-17 β -hidroxi-4-andros-
ten-3-ona (I), o las 2 α -metil contrapartes (I) de los precedentes,
pueden tratarse con una amina cíclica secundaria para producir la
3-enamina del material de partida correspondiente. La 3-enamina -
así producida puede entonces hacerse reaccionar con un agente al--
15 quilante para producir la 4-alkil-3-enamina del material de parti-
da correspondiente; estos compuestos por eliminación hidrolítica -
del grupo enamina dan los correspondientes 4-alkil-3-ceto compues-
tos, es decir las 4-alkil-7 α -metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-onas
(II), las 4-alkil-7 α -metil-17 α -hidrocarburo alifático inferior-17 β -
20 hidroxi-4-androsten-3-onas (II) o sus 2 α -metil contrapartes (II), -
que pueden ser esterificadas con un agente acilante tal como un an-
hidrido de ácido o haluro de ácido de un ácido carboxílico orgánico
especialmente un ácido hidrocarburo carboxílico conteniendo de uno
a doce átomos de carbono inclusive, para dar los correspondientes -
25 17 β -acilatos, es decir, las 4-alkil-7 α -metil-17 β -aciloxi-4-an-

325136



1965

-8-

2001A

drosten-3-onas (II), las 4-alkuil-7 α -metil-17 α -dihidrocarburo alifá
tico inferior-17 β -aciloxi-4-androsten-3-ona (II) o sus 2 α -metil con
trapartes (II).

5 Los compuestos de Fórmula II de esta invención en donde -
la unión átomo de carbono 4(5) es un doble enlace, pueden ser con--
vertidos a los correspondientes compuestos de Fórmulas III, IV, V,
VI, VII y VIII de acuerdo con los procedimientos que siguen.

10 Para poder producir los Δ^4 -3-desoxi compuestos de Fórmula
IV, los compuestos de Fórmula II primero se convierten a sus corres
pondientes derivados 3-tiocetal (III) como se indica en J. Amer.Chem.
Soc. 76, 1945, es decir, por reacción con un alcanoditiol (tal como
etanoditiol) en presencia de un ácido orgánico y un catalizador áci
do fuerte de Lewis (por ejemplo, eterato de trifluoruro de boro); la
desulfuración se lleva a cabo por hidrogenación del grupo 3-tiocetal
15 (III) (por ejemplo, con sodio metálico en amoníaco líquido o con hi
drógeno en presencia de un catalizador tal como níquel Raney) para
dar un correspondiente 3-desoxi compuesto (IV), tal como 4,7 α -dime
til-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV).

20 La oxidación de los compuestos de las Fórmulas II y IV,
por ejemplo 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),
2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II) y 4,7 α -dimetil-
19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV), con agentes oxidantes tales
como ácido crómico, dicromato de sodio, dicromato de potasio y se
mejantes, usando procedimientos conocidos en la materia, da 4,7 α -
25 dimetil-19-nor-4-androsten-17-ona (V), 2 α ,4,7 α -trimetil-4-andros-

325136



1965

-9-

2001A

5 teno-3,17-diona (V) y 4,7 α -dimetil-19-nor-4-androsten-17-ona (V), -
respectivamente. Las 3-cetonas de Fórmula V pueden ser convertidas
en los correspondientes 3 β -alcoles por procedimientos conocidos, -
por ejemplo por reducción en tetrahidrofurano frío (desde aproxima-
damente +5 $^{\circ}$ C hasta aproximadamente -15 $^{\circ}$ C) con tributoxihidruro ter-
ciario de aluminio y litio.

10 Los 4,7 α -dimetil y 2 α ,4,7 α -trimetil-3,17-diceto-4-andros-
tenos de Fórmula V, antes de la formación de sus correspondientes -
17 α -alquinil y haloalquinil derivados (VI), deben ser primero con-
vertidos a los correspondientes 3-enaminas, 3-cetales, ó 3-enol éte-
res para proteger de la reducción la función 3-ceto. La formación
de 3-enamina puede llevarse a cabo de la manera descrita en Patente
E.U.A. 2,781,343, es decir, por reacción con una alquilenamina cí-
clica secundaria conteniendo de 5 a 7 átomos en anillo inclusive,
15 tal como pirrolidina, piperidina, morfolina, y pirrolidinas, piperi-
dinas, y morfolinas C-alquil sustituidas tales como 2,4-dimetilpi-
rrolidina, 3-propilpiperidina, 2-metilpirrolidina, 3,4-dimetilpirro-
lidina, 3-etilpirrolidina, 3-isopropilpirrolidina, 3,3-dimetilpirro-
lidina, 2-metilmorfolina, 3-metilmorfolina, y semejantes. La pirro-
lidina es la amina preferida para usar en la reacción anterior.

20 Ventajosamente, la 3-enamina se prepara calentando las -
4,7 α -dimetil (y 2 α ,4,7 α -trimetil)-4-androsteno-3,17 β -dionas (V) y
la alquilenamina cíclica secundaria juntas en presencia de un sol-
vente adecuado como por ejemplo, un alcohol inferior tal como meta-
25 nol, etanol y semejantes. La 3-enamina deseada, generalmente se --



separa de la mezcla de reacción y se aísla y seca durante un corto período antes de ser usada sin más purificación en el próximo paso de la síntesis.

5 Las 3-enaminas de 4,7 α -dimetil (y 2 α ,4,7 α -trimetil)-4-androsteno-3,17-dionas (V) así obtenidas se hacen reaccionar entonces con un derivado metal alcalino, por ejemplo, el derivado de litio, sodio o potasio del alquino apropiado. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un solvente inerte anhidro tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, benceno y semejantes. Las 10 3-enaminas de los 4,7 α -dimetil (y 2 α ,4,7 α -trimetil)-17 α -alquinil--testosteronas (VI) así obtenidos no se aíslan generalmente de la mezcla de reacción, pero se hidrolizan in situ a las 4,7 α -dimetil (y 2 α ,4,7 α -trimetil)-17 α -alquiniltestosteronas (VI) libres por tratamiento con una solución acuosa de una base tal como hidróxido 15 de sodio, hidróxido de potasio, y semejantes, después de descomponer primero la mezcla de reacción con agua, cloruro de amonio y semejantes.

20 Las 4,7 α -dimetil (y 2 α ,4,7 α -trimetil)-17 α -alquiniltestosteronas (VI) así obtenidas pueden purificarse, si se desea, por procedimientos conocidos en la materia tales como por cromatografía, recristalización y semejantes.

25 Las 4,7 α -dimetil (y 2 α ,4,7 α -trimetil)-17 α -alquiniltestosteronas (VI) de la invención también pueden prepararse haciendo reaccionar las 3-enaminas de las 4,7 α -dimetil (y 2 α ,4,7 α -trimetil)-4-androsteno-3,17-dionas (V) preparadas como se describe anteriormente,

325136



1965

-11-

2001A

5 con el haluro de alquinil magnesio apropiado. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un solvente tal como dimetil éter, tetrahidrofurano y semejantes. Preferentemente se emplea el reactivo Grignard en un exceso del orden de 10 mols por mol de - -
3-enamina. Las 3-enaminas de 4,7 α -dimetil (y 2 α ,4,7 α -trimetil)-17 α -alquiniltestosterona (VI) así obtenidas no se aislan generalmente - de la mezcla de reacción pero son hidrolizadas in situ a las 4,7 α -dimetil (y 2 α ,4,7 α -trimetil)-17 α -alquiniltestosteronas (VI) libres, por el método descrito anteriormente.

10 Para convertir los 4,7 α -dimetil (y 2 α ,4,7 α -trimetil)-3,17-diceto-4-androstenos (V) en sus correspondientes 17 α -alquinil y haloalquinil derivados (VI), pueden emplearse grupos protectores 3-ceto, tales como 3-cetales y 3-enol éteres, además de las 3-enaminas descritas anteriormente. El tratamiento de un 3-cetal o 3-enol éter de
15 un compuesto de Fórmula V con un derivado de metal alcalino, por -- ejemplo, el derivado de litio, sodio o potasio de un alquino o haloalquino apropiado, da el correspondiente 17 α -alquinil derivado, que por hidrólisis da la correspondiente 3-cetona de Fórmula VI. Los -
20 métodos para la preparación de 3-cetales y 3-enol éteres de una variedad de 3-ceto compuestos de la serie del androstano, y su alquiniación o haloalquiniación subsiguiente, se describen en detalle en J. Chem. Soc. 4995 (1962).

25 La oxidación de un compuesto representado por Fórmula IV, por ejemplo 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV), con agentes oxidantes tales como ácido crómico, dicromato de sodio, - -



dicromato de potasio, etc., empleando procedimientos conocidos, da la correspondiente 17-cetona (V), por ejemplo 4,7 α -dimetil-19-nor-4-androsten-17-ona (V).

5 Puesto que los compuestos de Fórmula V así derivados, carecen de una función oxígeno en la posición-3, no se requiere un grupo protector para evitar su reducción, y ellos pueden ser convertidos directamente en los correspondientes 17 α -alquinil compuestos (VI) por tratamiento con los derivados de litio, sodio o potasio del alquino apropiado; por ejemplo, acetiluro de sodio por reacción con 10 7 α -metil-19-nor-4-androsten-17-ona (V) da 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI).

Los alquinil compuestos de Fórmula VI pueden ser reducidos fácilmente en la posición-17 α exclusivamente (por ejemplo, con hidrógeno en presencia de un catalizador paladio) para dar el correspondiente compuesto saturado (VII). Por ejemplo empleando el procedimiento anterior, 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI) y 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI) son convertidos en 4,7 α -dimetil-19-nor-17 α -hidroxi-17 α -etil-4-androsteno (VII), y 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etil-4-androsten-3-ona (VII), respectivamente. 15 20

Las 17-cetonas representadas por Fórmula V pueden ser convertidas en los correspondientes 17 β -hidroxi-17 α -alquil derivados (VIII) por tratamiento con un agente alquilante apropiado tal como un reactivo Grignard compuesto alquil litio apropiado. Por ejemplo, 25 la 4,7 α -dimetil-19-nor-4-androsten-17-ona (V) cuando se calienta bajo

325136



1500

-13-

2001A

5 reflujo en un solvente inerte (por ejemplo benceno-tetrahidrofurano)
 con bromuro de metilmagnesio, da 4,7 α -17 α -trimetil-19-nor-17 β -hidro-
 xi-4-androsteno (VIII). Antes de convertir los compuestos de Fórmu-
 la V ($Y=C=O$) en los 17 α -alquil compuestos (VIII) por el procedimien-
 to anterior, es necesario anexar primero un grupo protector en la po-
 sición-3, por ejemplo, una enamina; esto puede ser llevado a cabo de
 la manera descrita aquí anteriormente para preparar los 17 α -alquil
 compuestos (VI), a partir de las correspondientes 17-cetonas (V). -
 La 17 α -3-enamina-alquilada producida por la reacción de un agente -
 10 alquilante apropiado (por ejemplo, un reactivo Grignardo alquil li-
 tio) con una 3-enamina de un compuesto de Fórmula V, generalmente no
 es aislada de la mezcla de reacción, pero es hidrolizada in situ al
 correspondiente 4,7 α -dimetil (ó 2 α ,4,7 α -trimetil)-17 α -alquil deriva-
 do (VIII) por tratamiento con una solución acuosa de una base tal -
 15 como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc. después de des-
 componer primero la mezcla de reacción con agua, cloruro de amo-
 nio y semejantes. Siguiendo el procedimiento anterior, la 2 α ,4,7 α -
 trimetil-4-androsteno-3,17-diona 3-pirrolidinil enamina (V) es con-
 vertida en 2 α ,4,7 α -17 α -tetrametil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona - -
 20 (VIII).

Las 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-onas (II), 4,-
 7 α ,17 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-onas (II) y sus 2 α -metil
 derivados (II), producidos como anteriormente, son reducidos fácil-
 mente por métodos conocidos a las correspondientes 4(α y β),7 α -dime-
 25 til-17 β -hidroxi-5(α y β)-androstan-3-onas (II'), 4(α y β),7 α ,17 α -

325136

-14-



2001A

5 trimetil-17 β -hidroxi-5(α y β)-androstan-3-onas (II') y sus 2 α -metil contrapartes (II'); una reducción posterior da los correspondientes 3(α y β)-alcoholes (II''). Todos los anteriores 4(α y β),7 α -dimetil-5(α y β)-androstano comprendidos en la Fórmula II de la hoja descriptiva anterior, pueden ser convertidos en los esteroides incluidos en las Fórmulas III hasta VIII de la misma, de la manera que se describe a continuación.

10 Las α , β -cetonas no saturadas (II) pueden ser reducidas con metal (preferentemente litio) en amoníaco para dar los correspondientes 3-ceto-5 α -androstano (II') y la reducción puede detenerse a esta altura, si se emplean reactivos tales como alcohol butílico terciario o cloruro de amonio al final de la reacción (de la manera descrita en J. Amer. Chem. Soc. 81, 2386 para la conversión XX \rightarrow XXV).
15 La misma publicación muestra que un tratamiento continuando después agregado de metanol, en lugar de alcohol butílico terciario o cloruro de amonio, conduce directamente a los 3 β -hidroxi-5 α -androstano saturados (II''). Por ejemplo, cuando la reducción de un compuesto tal como una 4(α o β),7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II), por ejemplo, con litio en amoníaco, se suspende en el punto en que
20 se forma una 4(α o β),7 α -dimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II'), ella puede ser reducida aún más (por ejemplo, con borohidruro de sodio) para dar una 4(α o β),7 α -dimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II''). Por otra parte, la reducción de un 3-ceto-4-androsteno (II) directamente al correspondiente 3 β -hidroxi-5 α -androstano (II''), sin aislamiento de la 3-ceto-5 α -androstan-3-ona (II'),
25

325136



1965

-15-

2001A

puede ser llevada a cabo de acuerdo con la publicación citada anteriormente.

5 Los 3-ceto-4(α o β),7 α -dimetil (y 2 α ,4[α o β],7 α -trimetil)-5 α -androstano (II') pueden ser reducidos para dar una mezcla de 3(α y β)-hidroxi-5 α -androstano (II''). Por ejemplo, tratando un 17-acilato de 4(α o β),7 α -dimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstano-3-ona (II') con tributoxihidruro terciario de aluminio y litio en un sol-
10 vente (por ejemplo, tetrahidrofurano) se obtiene un correspondiente 17-acilato de 4(α o β),7 α -dimetil-3 α ,17 α -dihidroxi-5 α -androstano - (II'') y un correspondiente 17-acilato de 4(α o β), 7 α -dimetil-3 β , 17 α -dihidroxi-5 α -androstano (II'').

En general, la reducción con metal (litio)-amoníaco de -
15 los 3-ceto-4-androstano (II) se conduce en presencia de co-solventes tales como éter, dióxano o tetrahidrofurano.

La conversión de los Δ^4 -compuestos de Fórmula II a una va-
riedad de 3(α y β)-hidroxi-5 α -androstano puede ser llevada a cabo -
por procedimientos conocidos en el campo esteroide. Por ejemplo, -
después de reducción de un Δ^4 -compuesto de Fórmula II, tal como un
20 17-acilato de 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androstano-3-ona (II), por ejemplo, con litio en amoníaco en un solvente tal como tetrahidro-
furano, para dar un compuesto de Fórmula II' , tal como un corres-
pondiente 17-acilato de 4(α o β),7 α -dimetil-17 β -hidroxi-5 α -andros-
tan-3-ona (II'), el compuesto así producido (II') se trata con un
25 agente reductor para obtener compuestos tales como un correspondien-
te 17-acilato de 4(α o β),7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano



(II' α) y un correspondiente 17-acilato de 4(α o β),7 α -dimetil-3 β ,
17 β -dihidroxi-5 α -androstando (II' β).

5 La conversión de las 3-cetonas de Fórmula II' en los co-
rrespondientes 3(α y β)-alcoholes (II' α y II' β) se lleva a cabo -
usando un agente reductor, por ejemplo, tributoxihidruro terciario
de litio, trietoxihidruro de aluminio y litio, borohidruro de sodio,
borohidruro de potasio, diborano y semejantes, en un solvente orgá-
nico inerte, p.ej., tetrahidrofurano, éter, dietilenglicol dimetil éter,
y semejantes. Ventajosamente, la reacción se lleva a cabo a tempe-
10 raturas de entre 0° a 100°C, durante desde aproximadamente 1/4 a -
aproximadamente 2 horas, siendo preferida una temperatura de 25°C
durante aproximadamente 1/2 hora. Los compuestos de Fórmulas II α
y II β se recuperan después de su formación por cristalización frac-
cionada, cromatografía del producto de reacción total impuro sobre
15 alúmina lavada con ácido, Florisil (silicato de aluminio sintético),
silica gel (gránulos precipitados de ácido silícico), o ácido silí-
cico, con elución por hexanos comerciales conteniendo cantidades -
crecientes de acetona, o benceno conteniendo cantidades crecientes
de metanol, separación por partición en contracorriente de Craig,
20 cromatografía de partición en columna, cromatografía preparatoria
en papel, cromatografía en capa delgada, o una combinación de estos
métodos.

La conversión de los compuestos de Fórmulas II' α , tales
como 17-acilato de 4(α o β),7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 α -androstan
25 y II' β , tal como un 17-acilato de 4(α o β),7 α -dimetil-3 β ,17 β -dih-

325136



-17-

2001A

droxi-5 α -androstano, a los correspondientes 17 β -alcoholes, tal como 4(α o β),7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano y 4(α o β),7 α -di-
metil-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano, se lleva a cabo de acuerdo -
con procedimientos bien conocidos en la materia para la conversi^{ón}
5 de 17-acilatos de androstano en 17-alcoholes androstano como se ---
muestra en Patente E.U.A. 2,849,464.

Un compuesto de F^órmula II' β tal como un 17-acilato de -
4(α o β),7 α -dimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II' β), puede -
ser transformado a su correspondiente 3 α -hidroxi-17-cetona (II' β ₆)-
10 tal como 4(α o β),7 α -dimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona por las
cinco reacciones siguientes:

(1) Se convierte primero en su 3-tosilato haciéndolo reac-
cionar con un haluro de O-, m- o p-toluenosulfonilo, preferentemente
15 cloruro de p-toluenosulfonilo, en presencia de una base débil, tal -
como piridina, colidina, dimetilnilina, y semejantes, para obtener
compuestos tales como 17-acilato 3-tosilato de 4(α o β),7 α -dimetil-
3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II' β ₁). La reacción se lleva a ca-
bo a una temperatura de unos 10^o a 50^o C durante unas 2 a 50 horas.
Los compuestos de F^órmula II' β ₁ se recuperan de la mezcla de reac-
20 ción por métodos convencionales, tales como, por ejemplo, dilución
de la mezcla de reacción con agua, extracción con un solvente no -
miscible en agua, tal como cloruro de metileno, acetato de etilo,
benceno, tolueno, y semejantes, o cualquiera de los métodos descri-
tos en el párrafo inmediato anterior.

25 (2) El 17-acilato 3-tosilato (II' β ₁) se convierte en el



5 correspondiente 3-tosilato del 17-alcohol ($II'\beta_2$) tratando los com-
puestos de Fórmula $II'\beta_1$, tales como 17-acilato 3-tosilato de 4(α o
 β), 7α -dimetil- 3β , 17β -dihidroxi- 5α -androstano con ácido de Lewis, -
tal como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoruro de
10 boro, y semejantes, en presencia de un alcohol, tal como etanol, -
metanol y semejantes, para obtener los compuestos de Fórmula $II'\beta_2$,
tales como 3-tosilato de 4(α o β), 7α -dimetil- 3β , 17β -dihidroxi- 5α -an-
drostano. Estos compuestos ($II'\beta_2$) se recuperan de la mezcla de -
reacción de acuerdo con los procedimientos del párrafo inmediatamen-
te anterior, o alternativamente, los compuestos impuros pueden usar
15 se en el paso siguiente para oxidación de los 17β -alcoholes ($II'\beta_2$)
en las correspondientes 17-cetonas ($II'\beta_3$) sin purificación ulte--
rior.

(3) La oxidación de los compuestos de Fórmula $II'\beta_2$, tales
15 como 3-tosilato de 4(α o β), 7α -dimetil- 3β , 17β -dihidroxi- 5α -androsta-
no, para producir los compuestos de Fórmula $II'\beta_3$, tales como 3-to-
silato de 4(α o β), 7α -dimetil- 3β -hidroxi- 5α -androstan-17-ona, se -
lleva a cabo haciendo reaccionar el 17β -hidroxi compuesto ($II'\beta_2$) -
con un agente oxidante en presencia de un solvente orgánico. Son -
20 agentes de oxidación adecuados el complejo anhídrido crómico-piridi-
na, anhídrido crómico/ácido sulfúrico, dipromato de sodio y semejan-
tes, y solventes adecuados son piridina, acetona, acetona-agua, y -
semejantes, siendo preferido el complejo anhídrido crómico-piridina.
La reacción se lleva a cabo a temperaturas de aproximadamente 0° a -
25 aproximadamente 50° C durante unas 2 a 20 horas. Los compuestos de

325136

-19-



1905

2001A

Fórmula II' β_3 se recuperan de la mezcla de reacción por los métodos descritos anteriormente para la recuperación de los compuestos de Fórmula II' β_1 .

5 (4) Los compuestos de Fórmula II' β_3 , tales como 3-tosilato de 4(α o β),7 α -dimetil-3 β -hidroxi-5 α -androstan-17-ona, se tratan con dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 80° a aproximadamente 85°C desde unos 2 a unos 5 días para producir una mezcla de los compuestos de Fórmula II' β_4 , tales como 7 α -metil-5 α -androst-2-en-17-ona y Fórmula II' β_5 , tal como 3-formiato de 4(α o β),7 α -dimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona. En estos casos en que la 3-formilación se realiza menos fácilmente, por ejemplo, en donde R₂ es alquilo, los compuestos de II' β_3 se tratan además de con dimetilformamida, con un formiato de metal alcalino, tal como formiato de sodio, potasio o litio, a una temperatura de aproximadamente 60° a aproximadamente 220°C durante unas 2 a unas 70 horas para dar una mezcla de compuestos tales como 2 α ,4(α o β),7 α -trimetil-5 α -androstan-2-en-17-ona (II' β_4) y 3-formiato de 2 α ,4(α o β),7 α -trimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (II' β_5).

10

15

(5) La mezcla que comprende los compuestos de Fórmula II' β_4 , tales como 4(α o β),7 α -dimetil-5 α -androst-2-en-17-ona, y Fórmula II' β_5 tal como 3-formiato de 4(α o β),7 α -dimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona, se somete a cromatografía (por ejemplo, sobre una columna de alúmina) durante cuyo procedimiento los compuestos de Fórmula II' β_5 , son convertidos en los compuestos de Fórmula II' β_6 , tales como 4(α o β),7 α -dimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona - -

20

25



(4[α o β],7 α -dimetilandrosterona), mientras que los compuestos de Fórmula II' β_4 permanecen sin cambiar. La cromatografía produce también la separación de los compuestos de Fórmulas II' β_4 y II' β_6 entre sí. Los compuestos de Fórmulas II' β_4 y II' β_6 pueden purificarse todavía más por los métodos descritos anteriormente, por ejemplo, otra cromatografía, recristalización y semejantes.

Un compuesto de Fórmula II' α , tal como 17-acilato de 4(α o β),7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II' α) puede ser transformado en una correspondiente 17-cetona (II' α_4) por las cuatro reacciones siguientes.

(1) La conversión de un compuesto de Fórmula II' α , tal como 17-acilato de 4(α o β),7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano, a los compuestos de Fórmula II' α_1 , tal como 17-acilato de 4(α o β),7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano 3-dihidropiranyl éter (II' α_1) se lleva a cabo haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de Fórmula II' α con dihidropirano en presencia de un ácido de Lewis, tal como eterato de trifluoruro de boro, ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, cloruro de zinc y semejantes. Ventajosamente la reacción puede llevarse a cabo en un solvente orgánico tal como éter, benceno y semejantes. La reacción se lleva a cabo a temperaturas de desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 80°C, siendo preferida la temperatura de 25°C. Los compuestos así obtenidos de Fórmula II' α_1 se recuperan de la mezcla de reacción por métodos convencionales tales como, por ejemplo, dilución de la mezcla de reacción con agua, extracción con un solvente no miscible en agua, tal como cloruro de-



933

metileno, acetato de etilo, benceno, tolueno y semejantes, o cualquiera de los métodos descritos anteriormente para la recuperación de los compuestos de Fórmulas II' α y II' β . Alternativamente, el producto im puro completo obtenido en esta reacción (1) puede ser usado en la hidrólisis subsiguiente del paso (2).

(2) La hidrólisis de los compuestos de Fórmula II' α_1 , tales como 17-acilato de 4(α o β),7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano 3-dihidropiranyl éter, a los compuestos de Fórmula II' α_2 , tales como 4(α o β),7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano 3-dihidropiranyl éter, se lleva a cabo en un medio acuoso alcalino usando carbonatos de metal alcalino relativamente solubles en agua, carbonatos de metal alcalino térreo, hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino térreo, por ejemplo, carbonato de sodio o potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o potasio, hidróxido de calcio, y semejantes, preferentemente carbonato de potasio. Ventajosamente, se agrega al medio acuoso alcalino un solvente orgánico inerte miscible en agua, tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico y semejantes, siendo preferido el metanol. La reacción se lleva a cabo a temperaturas de desde unos 10°C hasta unos 100°C, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 20 horas. Los compuestos de Fórmula II' α_2 se recuperan de la mezcla de reacción por los métodos descritos anteriormente para la recuperación de los compuestos de Fórmula II' α_1 .

(3) La oxidación de los compuestos de Fórmula II' α_2 , como 4(α o β),7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano 3-dihidropiranyl éter a los compuestos de Fórmula II' α_3 , tales como 4(α o β),7 α -dime



5 til-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona 3-dihidroxipiranyl éter, se lleva a cabo haciendo reaccionar el esteroide de partida (II' α_2) con un agente oxidante en un solvente orgánico. Agentes oxidantes adecuados son complejo anhídrido crómico-piridina, anhídrido crómico-ácido sulfúrico, dicromato de sodio, y semejantes; solventes adecuados son piridina, acetona, acetona-agua, y semejantes, siendo preferido el complejo anhídrido crómico-piridina. La reacción se lleva a cabo a temperaturas desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 50°C durante unas 2 a unas 20 horas. Los compuestos de Fórmula II' α_3 se recuperan de la mezcla de reacción por los métodos descritos anteriormente para la recuperación de los compuestos de Fórmula II' α_1 . Alternativamente, los compuestos impuros de Fórmula II' α_3 pueden usarse en el paso subsiguiente, es decir, la separación del grupo dihidropiranyl éter, sin posterior purificación.

15 (4) La separación del grupo dihidropiranyl se lleva a cabo tratando los compuestos de Fórmula II' α_3 tales como 4(α o β),7 α -dimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona 3-dihidropiranyl éter, con un ácido en un solvente orgánico para obtener los compuestos de Fórmula II' α_4 , tal como 4(α o β),7 α -dimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona. Preferentemente el ácido es un ácido mineral tal como, ácidos clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico y semejantes. Solventes adecuados son acetona-agua, metanol-agua, dimetilsulfóxido-agua, dimetilformamida-agua, y semejantes. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas de desde unos 10°C a unos 50°C durante desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50 horas. Los compuestos

20

25

325136



1949

-23-

-2001A

de Fórmula $II\alpha_1$ se recuperan de la mezcla de reacción por los métodos descritos anteriormente para la recuperación de los compuestos de Fórmula $II'\alpha_1$.

5 Los compuestos $4,7\alpha$ -dimetil (y $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil)-3-ceto-4-androsteno de Fórmula II, en donde el 17-sustituyente no contiene doble o triple ligaduras, pueden convertirse en los correspondientes 5β -androstanos (II') por hidrogenación del Δ^4 -enlace. Por ejemplo, -
tratando un compuesto tal como $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-4-andros-
10 ten-3-ona (II) en un solvente (por ejemplo, alcohol etílico al 95%) en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio al 5% en carbón) con hidrógeno hasta que se consume un equivalente mol, da un compues-
to tal como $2\alpha,4(\alpha \text{ o } \beta),7\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi- 5β -androstan-3-ona --
(II'). El aislamiento del compuesto deseado de la mezcla de reacción y su purificación subsiguiente, se lleva a cabo por métodos bien cono-
15 cidos en la materia. Por ejemplo, el catalizador se separa de la mezcla de reacción por filtración a través de un lecho de Celite (tierra de diatomeas), el filtrado se concentra hasta sequedad, se cromatogra-
fía en una columna adsorbente (por ejemplo Florisil), se eluye con sol-
ventes tales como acetona-Skellyolve B (hexanos) y se recristaliza de
20 solventes tales como el par de eluyentes citados.

Los $4(\alpha \text{ o } \beta),7\alpha$ -dimetil (y $2\alpha,4[\alpha \text{ o } \beta],7\alpha$ -trimetil)-3-ceto-
 5β -androstanos de Fórmula II' , en donde el 17-sustituyente no contiene
doble o triple enlaces, pueden convertirse en los correspondientes -
3 α -hidroxi- 5β -androstanos (II'') por reducción del 3-ceto grupo. Por
25 ejemplo, tratando un compuesto tal como $2\alpha,4(\alpha \text{ o } \beta),7\alpha$ -trimetil-17 β -



hidroxi-5 β -androstan-3-ona (II') en un solvente (por ejemplo, tetra
hidrofurano) con un agente reductor (por ejemplo, tributoxihidruro
terciario de aluminio y litio) a baja temperatura (por ejemplo, 0°C),
con agitación (por ejemplo, revolviendo), da un compuesto tal como-
5 2 α ,4(α o β),7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 β -androstano (II''). La
mezcla de reacción que contiene los compuestos deseados de Fórmula -
II'' se almacena a baja temperatura (por ejemplo, -15°C) durante -
unas 18 horas. Se agrega ácido acético diluido hasta que los mate-
riales inorgánicos hayan coagulado. La fase orgánica se decanta, -
10 se seca sobre un agente deshidratante tal como sulfato de magnesio,
se filtra, se concentra hasta sequedad, y recristaliza de solvente
para dar el 3 α -hidroxi-5 α -androstano (II'''), o alternativamente, se
purifica por cromatografía con una columna de Florisil.

Para producir los 3-desoxi compuestos de Fórmula IV, en -
15 donde el átomo 5-hidrógeno es orientado a α , los compuestos de Fór-
mula II' son convertidos primero en sus correspondientes 3-tiocetal -
derivados (III) de acuerdo con el J. Amer. Chem. Soc. 76, 1945, es
decir, por reacción con un alcanoditiol (tal como etanoditiol) en
presencia de un ácido orgánico y un catalizador ácido fuerte de -
20 Lewis (por ejemplo, eterato trifluoruro de boro); la desulfuración
se lleva a cabo por hidrogenación del 3-tiocetal grupo de los com-
puestos de Fórmula III (por ejemplo, con sodio metálico en amoníaco
líquido o con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como ni-
quel Raney) para dar un correspondiente 3-desoxi compuesto (IV), tal
25 como 4(α o β),7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 α -androstano (IV).

325136

-25-



2001A

5 Para producir los 3-desoxi-5 β -androstano de Fórmula IV, -
los 4-androsteno de Fórmula II son convertidos primero en sus corres-
pondientes 3-tiocetal derivados (III) seguido por desulfuración (de
la misma manera que en el párrafo inmediato anterior) para dar un com-
puesto tal como 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno. Un --
3-desoxi- Δ^4 -esteroide así producido puede suspenderse en un solvente
(por ejemplo, alcohol al 95%) con un catalizador tal como paladio al
5% en carbón, o catalizador Adams (dióxido de platino), e hidrogenar
se hasta que un equivalente mol de hidrógeno se haya consumido para
10 dar un compuesto tal como 4(α o β),7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -
androstano (IV). El catalizador se separa por filtración y el fil--
trado se concentra hasta sequedad. El residuo de 5 β -hidrógeno com--
puesto (IV) se purifica por recristalización o cromatografía con una
columna de Florisil.

15 La oxidación de los compuestos de Fórmulas II' y IV, tales
como 4(α o β),7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 α -androstano-3-ona (II'),
2 α ,4(α o β),7 α -trimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstano (IV) y 4(α o β)-7 α ,
dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV), con agentes oxidantes
tales como ácido crómico, dicromato de sodio, dicromato de potasio,
20 y semejantes, usando procedimientos conocidos en la materia, da - -
4(α o β),7 α -dimetil-19-nor-5 α -androstano-17-ona (V), 2 α ,4(α o β),7 α -
trimetil-5 α -androstano-3,17-diona (V) y 4(α o β),7 α -dimetil-19-nor-
5 β -androstano-17-ona (V), respectivamente. Las 3-cetonas de Fórmula
V pueden convertirse en los correspondientes 3 β -alcoholes por pro-
25 cedimientos conocidos, por ejemplo, por reducción en tetrahidrofurano



frío (aproximadamente $+5^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente -15°C) con tributoxihi-
druro terciario de aluminio.

5 Los $4(\alpha \text{ o } \beta), 7\alpha$ -dimetil (y $2\alpha, 4[\alpha \text{ o } \beta], 7\alpha$ -trimetil)-3,17--
diceto-5($\alpha \text{ o } \beta$)-androstano de fórmula V, antes de formación de sus -
correspondientes 17α -alquinil y haloalquinil derivados (VI), deben -
10 primeramente ser convertidos en las correspondientes 3-enaminas, - -
3-cetales, o 3-enol éteres para proteger la función 3-ceto contra red-
ucción. La formación de 3-enamina puede llevarse a cabo de la manera
descrita en Patente E.U.A. 2,781,343, es decir, por reacción con una
15 alquilenamina cíclica secundaria conteniendo de 5 a 7 átomos en an-
illo, inclusive, tal como pirrolidina, piperidina, morfolina, y piro-
lidinas C-alquil sustituidas, piperidinas, y morfolinas tales como -
2,4-dimetilpirrolidina, 3-propilpiperidina, 2-metilpirrolidina, 3,4-
dimetilpirrolidina, 3-etilpirrolidina, 3-isopropilpirrolidina, 3,3--
15 dimetilpirrolidina, 2-metilmorfolina, 3-metilmorfolina y semejantes.
La pirrolidina es la amina preferida para usar en la reacción anterior.

Ventajosamente, la 3-enamina se prepara calentando las -
4($\alpha \text{ o } \beta$), 7α -dimetil (y $2\alpha, 4[\alpha \text{ o } \beta], 7\alpha$ -trimetil)-5-($\alpha \text{ o } \beta$)-androstano-
3,17-dionas (V) y la alquilenamina cíclica secundaria juntas en pre-
20 sencia de un solvente adecuado, por ejemplo, un alcohol inferior tal
como metanol, etanol, y semejantes. La 3-enamina deseada, general--
mente se separa de la mezcla de reacción y se aísla y seca durante -
un corto período antes de ser usada sin posterior purificación en el
siguiente paso de la síntesis.

25 Las 3-enaminas de $4(\alpha \text{ o } \beta), 7\alpha$ -dimetil (y $2\alpha, 4[\alpha \text{ o } \beta], 7\alpha$ --

325136



1000

-27-

2001A

trimetil)-5(α y β)-androstano-3,17-dionas (V) así obtenidas se hacen reaccionar con un derivado metal alcalino, por ejemplo, el derivado sódico o potásico del alquino apropiado. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un solvente inerte anhidro tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, benceno y semejantes. Las 3-enaminas de las 4(α o β),7 α -dimetil (y 4[α o β],7 α -trimetil)-17 α -alquinil-17 β -hidroxi-5(α o β)-androstan-3-onas (VI) así obtenidas, no son generalmente aisladas de la mezcla de reacción pero son hidrolizadas in situ a las 4(α o β),7 α -dimetil (y 2 α ,4[α o β],7 α -dimetil)-17 α -alquinil-17 β -hidroxi-5(α y β)-androstan-3-onas (VI) libres, por tratamiento con una solución acuosa de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y semejantes, después descomponer primeramente la mezcla de reacción con agua, cloruro de amonio y semejantes.

Las 4(α o β),7 α -dimetil(y 2 α ,4[α o β],7 α -trimetil)-17 α -alquinil-17 β -hidroxi-5(α y β)-androstan-3-onas (VI) así obtenidas pueden ser purificadas si se desea, por procedimientos conocidos en la materia, tales como cromatografía, recristalización y semejantes.

Los 4(α o β),7 α -dimetil(y 2 α ,4[α o β],7 α -trimetil)-17 α -alquinil-17 β -hidroxi-5(α y β)-androstan-3-onas (VI) de la invención - pueden también prepararse haciendo reaccionar las 3-enaminas de las 4(α o β),7 α -dimetil(y 2 α ,4[α o β],7 α -trimetil)-5(α y β)-androstano-3,17-dionas (V), preparadas como se describe anteriormente, con el haluro de alquilmagnesio apropiado. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un solvente tal como dimetil éter, -



tetrahidrofurano y semejantes. Preferentemente, el reactivo Grignard es empleado en un exceso del orden de 10 mols por mol de la 3-enamina. Las 3-enaminas de 4(α o β),7 α -dimetil(y 2 α ,4[α o β],7 α -trimetil)-17 α -alquinil-17 β -hidroxi-5(α y β)-androstan-3-onas (VI) así obtenidas, no son generalmente aisladas de la mezcla de reacción pero son hidrolizadas in situ a las 4(α o β),7 α -dimetil(y 2 α ,4[α o β],7 α -trimetil)-17 α -alquinil-17 β -hidroxi-5(α y β)-androstan-3-onas (VI) libres, por el método descrito anteriormente.

Para convertir los 4(α o β),7 α -dimetil(y 2 α ,4[α o β],7 α -trimetil-3,17-diceto-5(α y β)-androstanos (V) en sus correspondientes 17 α -alquinil y haloalquinil derivados (VI), pueden emplearse grupos protectores 3-ceto además de las 3-enaminas descritas anteriormente, tales como 3-cetales y 3-enol éteres. El tratamiento de un 3-cetal o 3-enol éter del compuesto de Fórmula V con un derivado de metal alcalino, por ejemplo, un alquino o haloalquino apropiado, da el correspondiente 17 α -alquinil derivado, que por hidrólisis da la correspondiente 3-cetona de Fórmula V. Métodos para la preparación de 3-cetales y 3-enol éteres de una variedad de 3-ceto compuestos de la serie del androstano, y su alquinilación o haloalquinilación subsiguiente, se describe en detalle en J. Chem. Soc. 4995 (1962).

Las 3-cetonas de Fórmula VI pueden ser reducidas para dar sus correspondientes 3(α y β)-alcoholes de la manera descrita anteriormente para convertir los compuestos de Fórmula II' en aquellos de Fórmulas II' α y II' β

La oxidación de un compuesto representado por Fórmula IV,

325136



-29-

2001A

por ejemplo, 4(α o β),7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5(α o β)-andros-
tano (IV) con agentes oxidantes tales como ácido crómico, dicromato
de sodio, dicromato de potasio, etc., empleando procedimientos cono-
cidos, da la correspondiente 17-cetona (V), por ejemplo, 4(α o β),
5 7 α -dimetil-19-nor-5(α o β)-androstan-17-ona (V).

Puesto que los compuestos de Fórmula V en donde $Y = >CH_2$ ca-
recen de una función oxígeno en la posición-3, no se requiere grupo
protector para evitar su reacción, y pueden ser convertidos directa-
mente en los correspondientes 17 α -alquinil compuestos (VI) por trata-
10 miento con el derivado de litio, sodio o potasio del alquino apropia-
do, por ejemplo, acetiluro de sodio por reacción con 4(α o β),7 α -di-
metil-19-nor-5(α o β)-androstan-17-ona (V) da 4(α o β),7 α -dimetil-
19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-5(α o β)-androstano (VI).

Los alquinil compuestos de Fórmula VI pueden reducirse fá-
15 cilmente en el 17-alquinil enlace exclusivamente (por ejemplo, con
hidrógeno en presencia de un catalizador paladio) para dar el co-
rrespondiente compuesto saturado (VI). Por ejemplo, empleando el
procedimiento anterior, 4(α o β),7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -
etinil-5(α o β)-androstano (VII) y 4(α o β),7 α -dimetil-19-nor-17 β -
20 hidroxi-17 α -etinil-5(α o β)-androstan-3-ona (VII) son convertidos
en 4(α o β),7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etil-5(α o β)-andros-
tano (VII) y 4(α o β),7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etil-5(α o
 β)-androstan-3-ona (VII), respectivamente.

Las 17-cetonas representadas por Fórmula V pueden ser -
25 convertidas en los correspondientes 17 β -hidroxi-17 α -alquil deriva-



dos (VIII) por tratamiento con un agente de alquilación apropiado -
tal como un reactivo de Grignard apropiado o compuesto alquil litio.
Por ejemplo, cuando la 4(α o β),7 α -dimetil-19-nor-5(α o β)-androstan-
17-one (V) se calienta bajo reflujo en un solvente inerte (por ejem-
5 plo, benceno-tetrahidrofurano) con bromuro de metilmagnesio da el -
4(α o β),7 α ,17 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5(α o β)-androstano VIII.
Antes de convertir los compuestos de Fórmula V ($Y=C=O$) en los 17 α -
alquil compuestos (VIII) por el procedimiento anterior, es necesario
primero agregar un grupo protector en la posición-3, por ejemplo, -
10 una enamina; esto puede ser llevado a cabo de la manera descrita -
aquí anteriormente para preparar los 17 α -alquil compuestos (VI) -
de las correspondientes 17-cetonas (V). La 17 α -3-enamina alquilada
producida por la reacción de un agente alquilante apropiado (por -
ejemplo, un reactivo Grignard o de alquilo litio) con una 3-enamina
15 de un compuesto de Fórmula V, no es generalmente aislada de la mez-
cla de reacción, pero es hidrolizada in situ al correspondiente - -
4(α o β),7 α -dimetil(ó 2 α ,4[α o β],7 α -trimetil)-17 α -alquil derivado
(VIII) por tratamiento con una solución acuosa de una base tal como
hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc. después de descompo-
20 ner primeramente la mezcla de reacción con agua, cloruro de amonio
y semejantes. Siguiendo el procedimiento anterior, la 2 α ,4(α o β),
7 α -trimetil-5(α o β)-androstano-3,17-diona 3-pirrolidinil enamina
(V) se convierte en 2 α ,4(α o β),7 α ,17 α -tetrametil-17 β -hidroxi-5(α
o β)-androstan-3-ona (VIII).

25

Ambos compuestos 4-androsteno y 5(α o β)-androstano com-

325136



1935

-31-

2001A

5 prendidos por las Fórmulas II hasta VIII de la presente invención, -
tienen actividad anabólica y androgénica de índice terapéutico mejo-
rado. Ellos también poseen actividades antifecundantes, antiandro-
génicas y antiestrogénicas. También tienen la propiedad de reducir
10 el nivel del colesterol en la sangre y modifican favorablemente la
relación lipoprotéica $\alpha:\beta$ y por lo tanto son de valor terapéutico -
para el tratamiento o prevención de aterosclerosis. Otras propieda
des útiles incluyen repetición de producción de huevos en pollas, -
crecimiento del pelo en hombres calvos, tamaño del pelaje del visón hem
15 bra y tiempo de lisis del coágulo sanguíneo en los mamíferos. Las
propiedades anteriores hacen a los nuevos compuestos útiles en la -
práctica médica y veterinaria.

Los compuestos de la invención pueden prepararse y adminis
trarse a mamíferos, aves, seres humanos, y animales, en una amplia -
15 variedad de formas posológicas, orales o parenterales, por si solas-
o mezcladas con otros compuestos coactivos. Pueden ser administrados
con un vehículo farmacéutico que puede ser un material sólido o un -
líquido en el cual el compuesto está disuelto, dispersado o suspendi
do. Las composiciones sólidas pueden tomar la forma de tabletas, -
20 polvos, cápsulas, píldoras o semejantes, preferentemente en formas
posológicas unitarias para administración simple o dosis precisas. -
Las composiciones líquidas pueden tomar la forma de soluciones, emul
siones, suspensiones, jarabes o elixires.

25 Ejemplo 1 $2\alpha,7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona ($2\alpha,7\alpha$ -dime
tiltestosterona) (I)

-32- 325136



2001A

Una solución de 9.96 g (0.331 mol) de 7 α -metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (7 α -metiltestosterona) (preparada de la manera revelada en J. Amer. Chem. Soc. 81, 4069) en 150 ml de alcohol butílico terciario se trató mientras se revolvía a unos 60°C, con 10 ml de oxalato de etilo seguido por 13 ml de solución de metóxido de sodio al 25 por ciento. Se detuvo el calentamiento y se continuó revolviendo durante unos 20 minutos, mientras la temperatura de la mezcla de reacción se dejó bajar sin enfriamiento externo. Después de agregar unos 120 ml de éter anhidro y de un período adicional de unos 20 minutos, revolviendo, se recogió el glioxalato amarillo por filtración, se lavó con éter y se secó a aproximadamente 70°C al vacío. El glioxalato impuro que pesaba 9.17 g se mezcló con 30 g de carbonato de potasio, 30 ml de yoduro de metilo y 250 ml de acetona; la mezcla se revolvió mientras se calentaba bajo suave reflujo durante un período de unas 24 horas. Se retiró el condensador a reflujo y el frasco de reacción se dispuso para destilación. Después de haber destilado de unos 75 a 100 ml, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar 10 g de sólido. Este material se disolvió en 125 ml de metanol, se purgó con nitrógeno y se trató con 10 ml de solución de metóxido de sodio al 25 por ciento purgada de la misma manera. Después de unas dos horas a temperatura ambiente, se agregaron 250 ml de solución saturada de sal, se extrajo la mezcla con cloruro de metileno, se secó y evaporó hasta una goma de color ambar. Este producto impuro se purificó por cromatografía sobre 350 g de Florisil (silicato de magnesio sintético). Se recolectaron 35 frac--

325136



-33-

2001A

- ciones de 550 ml en volumen, usando incrementos desde Skellysolve B (hidrocarburos hexanos) al 100 por ciento hasta acetona al 10 por ciento-Skellysolve B al 90 por ciento. Las fracciones 18 a 28 contenían 2.68 g de cristales que después de dos recristalizaciones de
- 5 una mezcla de acetona y Skellysolve B, dieron 2 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androstan-3-ona (I), ^{alc.} pura, que funde de 170 a 180°C; λ max. 214 m μ ; ϵ =15,560; \int ^{Nujol} max. 3450, 1655, 1622, 1225 y 1075^{cm-1}.
- Análisis calculado para C₂₁H₃₂O₂: C, 79.70; H, 10.19.
Hallado: C, 79.59; H, 10.49.
- 10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 1, pero sustituyendo el esteroide de partida 7 α -metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona por - los siguientes materiales de partida representativos:
- 7 α -metil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona y
17-acetato de 7 α -metil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona,
- 15 se obtiene,
- 2 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I).
- Los 2 α ,7 α -dimetil- Δ^4 -3-ceto compuestos (I) así producidos, del párrafo anterior, pueden convertirse en sus Δ^4 -3(α y β)-hidroxi contrapartes, empleando procedimientos de reducción bien conocidos en la
- 20 materia esteroide, por ejemplo, haciéndolos reaccionar con borchidruro de sodio en isopropanol de la manera indicado en Tetrahedron 15, - 193, o con hidruro de aluminio y litio de acuerdo con los métodos indicados en J. Biol. Chem. 175, 217; Helv. Chim. Acta 31, 1822 y 1885; ibid. 32, 265.
- 25



1963

Ejemplo 2 $2\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona ($2\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetiltestosterona) (I)

5 A una solución de 50 g de $7\alpha,17\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona ($7\alpha,17\alpha$ -dimetiltestosterona) (preparada según J. Amer. Chem. Soc. 81, 4069) en 750 ml de alcohol butílico terciario, calentado a 55° C en una atmósfera de nitrógeno, se agregaron 50 ml de oxalato de etilo y 65 ml de solución de metóxido de sodio al 25 por ciento, mientras se revolvió. Se continuó revolviendo durante aproximadamente 20 minutos después de lo cual se agregaron 750 ml de éter. La mezcla se filtró y el sólido de glioxalato amarillo se secó en un horno al vacío para dar 46 g de material impuro. Una mezcla del glioxalato impuro, 150 g de carbonato de potasio, 150 ml de yoduro de metilo y 1250 ml de acetona se revolvió y calentó bajo reflujo durante unas 24 horas. Aproximadamente 500 ml de líquido se separó por destilación y la mezcla restante se filtró. El conglomerado del filtro se lavó con acetona y la mezcla combinada se filtró. El conglomerado se lavó con más acetona y el filtrado combinado se evaporó a presión reducida hasta una goma de color ambar que se disolvió en 625 ml de metanol, se purgó con nitrógeno y se trató con 50 ml de solución de metóxido de sodio al 25 por ciento. Después de aproximadamente 2 horas, se agregaron 1400 ml de solución saturada de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Se secó el extracto y el solvente se evaporó. El producto impuro gomoso se purificó por cromatografía sobre una columna de 2.5 kg de Florisil. Una mezcla compuesta de 6 por ciento de acetona

10

15

20

25

325136



1960

-35-

2001A

y el resto de Skellysolve B, eluyó 13.34 g de cristales, que por -
 recristalización de acetona-Skellysolve B dió 11.53 g del producto
 deseado (I) que funde de 158 a 159°C. Una porción de este material
 se recristalizó del mismo par de solventes para dar una muestra ana-
 5 lítica de 2 α ,7 α ,17 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona pura (II)
 que funde de 158 a 159°C; $\lambda_{\text{max. alc.}}$ 242 m μ ; $\epsilon=15,500$; \int_{Nujol} 3435, -
 1665, 1622, 1220, 1166, 1075^{cm-1} (índice I-10,881). Una disminución
 del punto de fusión del producto (I) ocurrió al mezclar con el mate-
 rial de partida (I).

10 Análisis calculado para C₂₂H₃₄O₂: C, 79.95; H, 10.37.

Hallado: C, 79.60; H, 10.48.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 2, pero sustituyen-
 do el esteroide de partida 7 α ,17 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten--
 3-ona, por los siguientes materiales de partida representativos:

- 15 (1) 7 α ,17 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona y
 (2) 17-acetato de 7 α ,17 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-andros-
 ten-3-ona,

se obtiene, respectivamente,

- (1) 2 α ,7 α ,17 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona
 20 (I) y
 (2) 17-acetato de 2 α ,7 α ,17 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-an-
 drosten-3-ona (I).

Los 2 α ,7 α ,17 α -trimetil- Δ^4 -3-ceto compuestos así producidos (I)
 del párrafo anterior, pueden ser convertidos en sus Δ^4 -3(α y β)-hi-
 droxi contrapartes empleando procedimientos de reducción bien cono-



1966

cidos en la materia esteroide, por ejemplo, haciéndolos reaccionar con borohidruro de sodio en isopropanol de la manera indicada en Tetrahedron 15, 193, o con hidruro de aluminio y litio de acuerdo con los métodos indicados en J. Biol. Chem. 175, 217; Helv. Chim. Acta 31, 1822 y 1885; ibid. 32, 265.

Ejemplo 3 17-acetato de $7\alpha,17\alpha$ -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I)

Una solución de 10 g de $7\alpha,17\alpha$ -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I) en 20 ml de anhídrido acético y 50 ml de piridina se reflujo bajo nitrógeno durante unas 16 horas. El solvente se separó en un evaporador rotatorio dejando un residuo cristalino pardo. Este se trituró con Skellysolve B, se lavaron los cristales con Skellysolve B y metanol, y se recrystalizó de acetona-Skellysolve B para dar 5 g de producto que funde de 187 a 191°C. Parte de este producto se recrystalizó de acetona-Skellysolve B para dar una muestra analítica de 17-acetato de $7\alpha,17\alpha$ -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I); punto de fusión 190 a 192°C; $\lambda_{\text{alc.}}^{\text{máx.}}$ 242 m μ ($\epsilon=16,750$); $[\alpha]_{\text{D}} + 90^{\circ}$ (cloroformo).

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$: C, 77.05; H, 9.56.

Hallado: C, 76.85; H, 9.68.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 3 pero sustituyendo por $2\alpha,7\alpha$ -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I) y $2\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I) como materiales de partida, da los correspondientes 17-acetatos (I).

25



Ejemplo 4 17-acetato de $2\alpha,7\alpha$ -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (17-acetato de $2\alpha,7\alpha$ -dimetiltestosterona) (I)

5 (a) Una solución de 1 g de $2\alpha,7\alpha$ -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I), disuelta en 6 ml de piridina seca y redestilada, se trata con 6 ml de anhídrido acético. Después de dejar en reposo a temperatura ambiente durante unas 17 horas, la mezcla de reacción se vierte en agua helada. La mezcla se filtra después de unas dos horas de reposo y el precipitado se lava en agua y se seca al vacío. - Por recristalización de una mezcla de acetona y hexanos, se obtiene 10 17-acetato de $2\alpha,7\alpha$ -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I), pura.

17-benzoato de $2\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (17-benzoato de $2\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetiltestosterona) (I)

15 (b) Una suspensión de 0.3 g de $2\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I) en 12 ml de benceno se trata con 0.3 ml de cloruro de benzoilo destilado y 0.3 ml de piridina seca. La mezcla se revuelve durante unas 17 horas a 50°C. Después de refrigeración, el producto se recoge en un filtro, se lava con benceno y éter y se seca. La cromatografía sobre Florisil y recristalización de acetato de etilo da 20 17-benzoato de $2\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I), puro.

De la misma manera indicada en Ejemplo 4(a y b), se preparan 17 β -ciclopentilpropionato, formato, butirato, isobutirato, valerato, isovalerato, hexanoato, octanoato, fenilacetato y otros 17-ésteres semejantes de $2\alpha,7\alpha$ -dimetil y $2\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetiltestosterona (I) por reacción de sus correspondientes 17 β -alcoholes con el anhi-

25



drido o haluro de ácido apropiado.

De la misma manera, siguiendo el procedimiento en Ejemplo 4(a y b) y el párrafo inmediatamente anterior, los siguientes 17 β -hidroxi compuestos representativos son convertidos en un 17-éster - deseado, nombrado allí de:

5

(1) 2 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (I),

(2) 2 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsteno (I),

(3) 2 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -vinil-4-androsteno (I),

10

(4) 2 α ,7 α ,17 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etil-4-androsteno (I),

(5) 2 α ,7 α ,17 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I) y

(6) 2 α ,7 α ,17 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsteno (I).

15

Ejemplo 5 7 α -metil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-4-androsteno (I)

20

Mientras se revuelve una mezcla de 2.5 g de tributoxihidru- ro terciario de aluminio y litio en 200 ml de éter absoluto, se agre- gó 1 g de 7 α -metil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (7 α -metil- 19-nortestosterona) (I) (preparada como en Patente Belga 610,385) y la mezcla se revolvió durante aproximadamente 16 horas a tempera- tura ambiente. El exceso de tributoxihidru- ro terciario de aluminio y litio se destruyó por el agregado lento de una mezcla de 5 por - ciento de ácido acético y 95 por ciento de agua. La capa etérea se separó, se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico diluído, con - agua, hidróxido de sodio diluído, con más agua y se secó. El sol-



1966

5

vente se separó y el residuo oleoso se cromatografió por Florisil. -
 Las fracciones más polares que se recuperaron de los eluidos se mez-
 claron y recrystalizaron de una mezcla de acetona y Skellysolve B -
 para dar 250 mg de 7 α -metil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-4-androsteno (I)
 que funde de 136 a 139.5°C (con burbujeo). El compuesto es probable-
 mente solvatado con Skellysolve B.

Análisis calculado para C₁₉H₃₀O₂ (290.43): C, 78.57; H, 10.41.

Hallado: C, 79.21; H, 10.67
 79.22 11.06.

10

Ejemplo 6 2 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-4-androsteno (I)

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 5 pero sustituyendo
 por 2 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I) como es-
 teroide de partida, se obtiene 2 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidro-
 xi-4-androsteno (I).

15

Ejemplo 7 7 α ,17 α -dimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-4-androsteno (I)

20

Mientras se revuelve una mezcla de 2 g de tributoxihidruro
 terciario de aluminio y litio en 20 ml de tetrahidrofurano, se agre-
 ga 1 g de 7 α ,17 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (2 α ,7 α -dime-
 til-19-nortestosterona) (I) y la mezcla se revuelve a temperatura am-
 biente durante unas 16 horas. Por agregado de una mezcla de 5 por -
 ciento de ácido acético y 95 por ciento de agua, se precipitó el produc-
 to impuro. Fue recrystalizado dos veces de acetona-Skellysolve B -
 para dar 0.5 g de 7 α ,17 α -dimetil-3 β ,17 β -dihidro-4-androstano (II) -
 puro, que tiene un punto de fusión de 166 a 167°C; $[\alpha]_D^{+20}$ (clo-
 roformo)

25



Análisis calculado para $C_{21}H_{34}O_2$: C, 79.19; H, 10.76.

Hallado: C, 79.07; H, 10.67.

Ejemplo 8 $2\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-4-androsteno (I)

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 7, pero sustituyendo por $2\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I) como material de partida, se obtiene $2\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-4-androsteno (I).

Ejemplo 9 $7\alpha,17\alpha$ -dimetil-19-nor- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-4-androsteno -
($7\alpha,17\alpha$ -dimetilestr-4-eno- $3\beta,17\beta$ -diol) (I)

10 A una solución de 2 g de $7\alpha,17\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I) (preparada como en Patente Belga 610,385) en 25 ml de tetrahidrofurano purificado enfriado en un baño de hielo-sal, se agregaron 4 g de tributoxihidruro terciario de aluminio y litio. La solución casi transparente se almacenó a -15°C durante
15 unas 15 horas; entonces se destruyó el exceso de hidruro y las sales inorgánicas coagularon por el agregado de ácido acético diluído. La fase orgánica se decantó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo, un aceite, se hizo parcialmente cristalino secando bajo vacío a la temperatura ambiente. El mismo fue triturado con Skellysolve B-éter y re-
20 cristalizado, primero de Skellysolve B y luego de acetona-agua para dar 1.05 g de cristales bien formados. Los cristales de $7\alpha,17\alpha$ -dimetil-19-nor- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-4-androsteno (I) por secado a 60°C , -
25 todavía mantenían su forma pero parecían ser amorfos y se ablandaban a 85°C ; $[\alpha]_D^{25} -4^\circ$ (cloroformo). Los espectros infrarrojo y de resonancia

3 2 5 1 3 6



ABR. 1966

-41-

2001A

cia magnética nuclear resultaron de acuerdo con la estructura asignada.

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 9 pero sustituyendo por 2 α ,7 α ,17 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I) como material de partida, se obtiene 2 α ,7 α ,17 α -trimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-4-androsteno (I).

Ejemplo 10 17-acetato de 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (17-acetato de 4,7 α -dimetiltestosterona) (II)

10 A un frasco conteniendo una mezcla de 4.4 ml de tiofenol, 2.6 ml de formaldehido acuoso al 38 por ciento, 2.6 ml de trimetilamina y 9 ml de etanol, se agregaron 5 g de 7 α -metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (7 α -metilttestosterona) (I) y la mezcla de reflujo - durante 6 días. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en 200 ml de hidróxido de potasio acuoso al 5% y el esteroide se extrajo con -
15 cloruro de metileno. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad por destilación al vacío sobre un baño de vapor para dar una masa amorfa de color pardo claro. Este material, (7 α -metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona 4-metiltiofenol) (I'), se disolvió en 50 ml de piridina y se acetiló
20 con 20 ml de anhídrido acético calentando hasta unos 60°C y dejando la mezcla en reposo durante unas 16 horas. La mezcla se vertió en hielo y agua y se dejó en reposo durante unos 40 minutos para hidrolizar el exceso de anhídrido acético. El producto (el 17-acetato de 7 α -metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona 4-metiltiofenol) (I'') se
25 trajo con cloruro de metileno, el extracto se lavó sucesivamente con

325136

-42-



2001A

ácido clorhídrico diluído frío para eliminar la piridina, con bicarbonato de sodio acuoso, finalmente con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El extracto secado se concentró hasta una sustancia vídriosa ligeramente parda y luego se disolvió en unos 60 ml de acetona. Una suspensión lodosa de aproximadamente 50 ml de níquel Raney se lavó por decantación tres veces con porciones de 200 ml de acetona. La suspensión lodosa se suspendió entonces en 200 ml de acetona y se reflujo revolviendo eficientemente durante aproximadamente 60 minutos en una atmósfera de nitrógeno. El 17-acetato del 4-metiltiofenol esteroide (I') en solución acetónica se agregó a la suspensión acetónica del níquel Raney y la mezcla se revolvió y reflujo durante unas 4 horas. El níquel Raney se filtró de la solución acetónica a través de un lecho de media pulgada de Celite (tierra de diatomeas). El frasco se enjuagó y el residuo se lavó con 100 ml de alcohol etílico caliente. El residuo se lavó finalmente con 50 ml de agua deionizada y se descartó. El filtrado se concentró hasta sequedad por destilación al vacío para dar una sustancia vídriosa incolora. El producto total impuro (II) se disolvió en 75 ml de cloruro de metileno y se cromatografió sobre una columna de 280 g de Florisil. La columna se desarrolló con porciones de 100 ml de acetona en Skellysolve B. Un pico de siete fracciones eluidas con 5 por ciento de acetona en Skellysolve B dió 2.83 g de material con un espectro de absorción ultravioleta con λ máxima de 249 m μ a 250 m μ . Cinco fracciones subsiguientes eluidas con 7.5 por ciento de acetona en Skellysolve B dieron unos



1968

2001A

-43- 325 136

800 mg de material que muestra máxima absorción de 246 a 248 $m\mu$ - -
[el material de partida (I) tiene λ máx. 240 $m\mu$]. La porción mayor
(2.83 g) era una sustancia vidriosa amorfa que podía cristalizar -
unicamente de Skellysolve B para dar 1 g del producto deseado, 17--
5 acetato de 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II), con un
punto de fusión de 148 a 153^o C, λ máx. 250, $\epsilon=15,450$. Los espectros
infrarrojo y de resonancia magnética nuclear confirmaron al estructu-
ra propuesta de este producto.

Análisis calculado para $C_{23}H_{34}O_3$: C, 77.09; H, 9.56.

10 Hallado: C, 76.53; H, 9.61.

El material restante eluido de la columna no pudo ser cristalizado;
tenía λ máx. 249.5, $\epsilon=15,450$.

15 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 10, pero sustituyendo
por otros compuestos comprendidos por Fórmula I de la hoja ilustrati-
va en página 2, anterior, como materiales de partida, se obtienen los
correspondientes compuestos de Fórmula II de los mismos. Así, reempla-
zando 7 α -metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I) por:

- (1) 7 α -metil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona,
 - (2) 2 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I),
 - 20 (3) 2 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I),
 - (4) 7 α ,17 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona,
 - (5) 7 α ,17 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona,
 - (6) 2 α ,7 α ,17 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I),
 - (7) 2 α ,7 α ,17 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (I),
- 25 se obtiene, respectivamente.



APR. 1966

2001A

- (1) 17-acetato de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),
- (2) 17-acetato de 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),
- 5 (3) 17-acetato de 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),
- (4) 17-acetato de 4,7 α ,17 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),
- (5) 17-acetato de 4,7 α ,17 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),
- 10 (6) 17-acetato de 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II) y
- (7) 17-acetato de 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II).

15 Ejemplo 11 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (4,7 α -dimetiltestosterona) (II)

A 600 mg de 17-acetato de 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II) disueltos en 50 ml de etanol al 95%, se agregaron 100 mg de hidróxido de potasio. La mezcla se revolvió hasta que la base se disolvió y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante unas 15 horas. La mezcla entonces se acidificó ligeramente con ácido acético diluído y la mayor porción del etanol se eliminó por destilación al vacío. El producto cristalizó de la mezcla y se recogió por filtración, se lavó con agua deionizada y se secó bajo vacío a 40^oC para dar 460 mg de agujas blancas de 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-

20

25



R. 1965

325136

-45-

2001A

3-ona (II) que tienen un punto de fusión de 201 a 205°C; λ máx. - - 251 m μ ($\epsilon=15,450/C_2H_5OH$). Los espectros de absorción infrarrojo del compuesto confirmaba su estructura propuesta.

5

Análisis calculado para $C_{21}H_{32}O_2$: C, 79.69; H, 10.19.

Hallado: C, 79.48; H, 10.12.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 11 pero sustituyendo el 17-acetato de 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II), por los siguientes materiales de partida representativos:

10

(1) 17-acetato de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

(2) 17-acetato de 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

15

(3) 17-acetato de 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

(4) 17-acetato de 4,7 α ,17 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

(5) 17-acetato de 4,7 α ,17 α -trimetil-17 β -hidroxi-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

20

(6) 17-acetato de 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

(7) 17-acetato de 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

25

(8) 3,17-diacetato de 4,7 α -dimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-4-androsten-3-ona (II),

(9) 3,17-diacetato de 4,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-4-



androsteno (II),

(10) 3,17-diacetato de $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-4-androsteno (II),

(11) 3,17-diacetato de $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-4-androsteno (II),

(12) 3,17-diacetato de $4,7\alpha,17\alpha$ -trimetil- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-4-androsteno (II),

(13) 3,17-diacetato de $4,7\alpha,17\alpha$ -trimetil-19-nor- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-4-androsteno (II),

(14) 3,17-diacetato de $2\alpha,4,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-4-androsteno (II) y

(15) 3,17-diacetato de $2\alpha,4,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil-19-nor- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-4-androsteno (II),

se obtiene, respectivamente,

(1) $4,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

(2) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

(3) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

(4) $4,7\alpha,17\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

(5) $4,7\alpha,17\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

(6) $2\alpha,4,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

(7) $2\alpha,4,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

(8) $4,7\alpha$ -dimetil- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-4-androsteno (II),

(9) $4,7\alpha$ -dimetil-19-nor- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-4-androsteno (II),



1968

- (10) 2 α ,4,7 α -trimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-4-androsteno (II),
- (11) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-3 β ,17 β -hidroxi-4-androsteno (II),
- (12) 4,7 α ,17 α -trimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-4-androsteno (II),
- (13) 4,7 α ,17 α -trimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-4-androsteno (II),
- 5 (14) 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-3 β ,17 β -dihidroxi-4-androsteno (II) y
- (15) 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-4-andros-
teno (II).

Ejemplo 12 4,7 α -dimetil-4-androsteno-3,17-diona (V)

10 A una solución de 3 g de 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-an-
drosten-3-ona (II) en 40 ml de acetona enfriada en un baño de hielo,
se agregaron gota a gota y revolviendo, 3 ml de reactivo trióxido de
cromo 8N (reactivo Jones). Después de unos 10 minutos la mezcla se
diluye hasta un volumen de unos 150 ml con agua. El precipitado que
se forma se recoge en un filtro, se lava con agua y se seca para dar
15 el producto impuro (V). La recristalización de acetona-Skellysolve
B da 4,7 α -dimetil-4-androsteno-3,17-diona (V), pura.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 12, pero sustituyendo 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II), por los siguientes materiales de partida representativos:

- 20 (1) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),
- (2) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),
- (3) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

se obtiene, respectivamente,

- (1) 4,7 α -dimetil-19-nor-4-androsteno-3,17-diona (V),
- 25 (2) 2 α ,4,7 α -trimetil-4-androsteno-3,17-diona (V),



1966

2001A

(3) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-4-androsteno-3,17-diona (V),

Ejemplo 13 4,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (4,7 α -dimetil-17 α -etinil-4-estreno-3 β ,17 β -diol) (VI)

5 (a) 4,7 α -dimetil-19-nor-4-androsteno-3,17-diona 3-pirrolidinil enamina

A una solución de 100 mg de 4,7 α -dimetil-19-nor-4-androsteno-3,17-diona (V) en 1 ml de metanol hirviendo, se agrega 0.2 ml de pirrolidina. La solución resultante se calienta brevemente bajo nitrógeno, se concentra y se deja enfriar. El sólido cristalino que se separa se aísla por filtración, se lava con un pequeño volumen de metanol y se seca. Así se obtiene 4,7 α -dimetil-19-nor-4-androsteno-3,17-diona 3-pirrolidinil enamina bajo la forma de un sólido cristalino.

15 (b) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI).

Un volumen de 1 ml de una suspensión al 20 por ciento en peso de acetiluro de sodio en xileno se centrifuga y el sólido que se separa se toma en 6 ml de dimetil sulfóxido redestilado. A la mezcla resultante se agrega la 3-pirrolidinil enamina de 0.5 g de 4,7 α -dimetil-19-nor-4-androsteno-3,17-diona, preparada como se describe en (a) anterior. La mezcla así obtenida se mantiene bajo una atmósfera de nitrógeno durante unas 5 horas, después de cuyo tiempo se destruye el exceso de acetiluro de sodio por el agregado de agua gota a gota. Se agregan aproximadamente 2 ml de agua y 5 ml de me-

26

325136



-49-

2001A

5 tanol para obtener una solución clara que entonces se calienta en un
baño de vapor durante una hora. La mezcla así obtenida se extrae -
con éter y el extracto etéreo se lava sucesivamente con ácido clorhí-
drico diluído, carbonato de sodio diluído, y agua, luego se seca so-
bre sulfato de magnesio anhidro. La solución secada se filtra y el-
filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se tritura con una -
mezcla de éter y Skellysolve B y se recrystaliza dos veces de una -
mezcla de acetona y Skellysolve B. Así se obtiene 4,7 α -dimetil-19--
nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI) pura.

10

(c) 4,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-an--
drosteno (VI)

15

Una solución de 0.5 g de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi--
17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI), preparada como se describe en (b)
anterior, en 5 ml de tetrahidrofurano (purificado por pasaje a tra-
vés de una columna de alúmina neutra Woelm) se enfría en un baño de
hielo y se agrega una solución enfriada de 1 g de tributoxihidruro
terciario de aluminio y litio en 5 ml de tetrahidrofurano. Después
de dejar en reposo a temperatura ambiente durante unas 18 horas, se
agrega una mezcla de 5 por ciento de ácido acético y 95 por ciento
de agua y el producto se extrae con éter. El extracto es lavado con
20 agua y secado sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina y
el producto impuro se cromatografía a través de Florisil. Las frac-
ciones oleosas del 3 β -hidroxi compuesto deseado se mezclan y crista-
lizan dos veces de una mezcla de dos fases de agua, Skellysolve B y
25 éter, para dar 4,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4---



androstenos (VI) puro.

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 13 pero sustituyendo al material de partida empleado en él, por $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor-4-androsteno-3,17-diona (V) y $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-4-androsteno-3,17-diona (V), se obtiene, respectivamente,

(a) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor-4-androsteno-3,17-diona 3-pirrolidinil enamina y $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-4-androsteno-3,17-diona 3-pirrolidinil enamina,

10 (b) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI), $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI),

(c) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor-3 $\beta,17\beta$ -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI) y $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-3 $\beta,17\beta$ -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI).

15 Ejemplo 14 17-acetato de $4,7\alpha$ -dimetil-19-nor-3 $\beta,17\beta$ -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (17-acetato de $4,7\alpha$ -dimetil-17 α -etinil-4-estreno-3 $\beta,17\beta$ -diol (VI)

(a) 17-acetato de $4,7\alpha$ -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI)

20 Una mezcla de 1 g de $4,7\alpha$ -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI), preparada como se describe en (b) de Ejemplo 13, 20 ml de anhídrido acético y 1 ml de piridina se revuelve y calienta a unos 140°C por aproximadamente 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción entonces se enfría hasta la temperatura ambiente y se revuelve con 100 ml de agua durante

25

325136



ok. 1966

-51-

2001A

5
10
15
20
25

unas dos horas. El producto que se separa se aísla por filtración. Este producto es una mezcla del 17-acetato de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI) deseado, y el correspondiente 3,17-diacetato de 3-enol; este último compuesto se hidroliza al compuesto 17-monoacetato de 3-ona deseado, por calentamiento del producto anterior bajo reflujo durante 1/2 hora con 100 ml de metanol conteniendo 2 ml de ácido clorhídrico concentrado. El producto de reacción así obtenido se diluye con agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se cromatografía en una columna de silicato de magnesio (Florisil). La columna se eluye con Skellysolve B conteniendo proporciones crecientes de acetona y la fracción del eluido, evidencia contener por análisis en papel cromatográfico el producto deseado, es evaporada hasta sequedad. El sólido así obtenido se recristaliza de metanol acuoso. Así se obtiene 17-acetato de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI) bajo la forma de un sólido cristalino.

De la misma manera, haciendo reaccionar 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI) con el anhídrido de ácido hidrocarburo carboxílico apropiado, por ejemplo, a temperaturas entre unos 80°C y 150°C, usando el procedimiento anterior, se producen otros 17-acilatos de los mismos, tales como el 17-propionato, 17-butilato, 17-valerato, 17-hexanoato, 17-trimetilacetato, 17-isobutilato, 17-isovalerato, 17-decanoato, 17-ciclohexanocarboxilato,-



17-ciclopentilpropionato, 17-p-hexiloxipropionato, 17-benzoato, 17-hemisuccinato, 17-fenilacetato, 17-acrilato, 17-crotonato, 17-undecilenato, 17-propiolato, 17-cinamato, 17-maleato, y 17-citraconato.

5

(b) 17-acetato de 4,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI)

10

A una solución enfriada de 2 g de 17-acetato-3-ona de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI) [preparada como se describe en (a), inmediatamente anterior] en 40 ml de tetrahidrofurano purificado, se agregan 4 g de tributoxihidruro terciario de aluminio y litio, revolviendo bajo nitrógeno. La solución se conserva en el refrigerador a -15 $^{\circ}$ C durante la noche y se agrega entonces ácido acético diluido gota a gota hasta que precipita el material inorgánico. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta una espuma sólida. Esta es cromatografiada por Florisil y se recristaliza de una mezcla de acetona y Skellysolve B para dar 17-acetato de 4,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI), puro.

15

20

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 14(b), pero sustituyendo como material de partida al 17-acetato de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI) empleado allí, por otros correspondientes 17-acilatos tales como el 17-propionato, 17-butilato, 17-valerato, 17-hexanoato, 17-trimetilacetato, 17-isobutirato, 17-isovalerato, 17-decanoato, 17-ciclohexanocarboxilato, 17-ciclopentilpropionato, 17-p-hexiloxipropionato, 17-benzoato, 17-hemisuccinato, 17-fenilacetato, 17-acrilato, 17-crotonato, 17-undecile-

25

325136



1909

-53-

2001A

nato, 17-propiolato, 17-cinamato, 17-maleato y 17-citraconato, se obtiene el correspondiente 4,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsten-17-acilato (VI).

Ejemplo 15 3-propionato de 4,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (3-propionato de 4,7 α -dimetil-17 α -etinil-4-estreno-3 β ,17 β -diol (VI)

Una solución de 100 mg de 4,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI) (preparado como se describe en Ejemplo 14) en 0.4 ml de piridina y 0.35 ml de anhídrido propiónico se conserva a la temperatura ambiente durante un período de 16 horas. Se agrega hielo y agua y el producto se extrae con éter y se lava sucesivamente con agua, ácido clorhídrico diluído, con agua, con hidróxido de sodio diluído, agua y luego se seca. El solvente se elimina y el residuo se recrystaliza de Skellysolve B para dar 3-propionato de 4,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI).

De la misma manera haciendo reaccionar 4,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI) con el anhídrido de ácido hidrocarburo carboxílico apropiado, usando el procedimiento anterior, se producen otros 3-acilatos del mismo tales como el 3-butilato, 3-valerato, 3-hexanoato, 3-trimetilacetato, 3-isobutilato, 3-isovalerato, 3-decanoato, 3-ciclohexanocarboxilato, 3-ciclopentilpropionato, 3-p-hexiloxipropionato, 3-benzoato, 3-hemisuccinato, 3-fenilacetato, 3-acrilato, 3-crotonato, 3-undecilenato, 3-propiolato, 3-cinamato, 3-maleato y 3-citraconato.



5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 15 y el párrafo inmediatamente anterior, pero sustituyendo como materiales de partida - por otros 3(α y β)-hidroxi-17 α -etinil esteroides (VI) tales como -
 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsteno -
 5 (VI), 2 α ,4,7 α -trimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsteno --
 (VI), 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -cloretinil-4-an-
 drosteno (VI), 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-
 4-androsteno (VI), 2 α ,4,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4--
 androsteno (VI) y 2 α ,4,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -cloretinil-
 10 4-androsteno (VI), se obtienen los correspondientes 3-acilatos de -
 los mismos.

Ejemplo 16 3,17-diacetato de 4,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-
 17 α -etinil-4-androsteno (3,17-diacetato de 4,7 α -dimetil-
 4-estreno-3 β ,17 β -diol) (VI)

15 Una solución de 0.42 g de 17-acetato de 4,7 α -dimetil-19--
 nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI) (preparada como se
 describe en Ejemplo 14) y 0.4 ml de anhídrido acético en 0.5 ml de
 piridina se mantiene a la temperatura ambiente durante un período -
 de unas 16 horas. Se agrega hielo y agua y el precipitado resultan
 20 te se recoge, se lava con agua, se seca y se recristaliza de metanol
 acuoso para dar 3,17-diacetato de 4,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-
 17 α -etinil-4-androsteno (VI).

De la misma manera haciendo reaccionar un 17-acilato de -
 4,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI) con
 25 el anhídrido del ácido hidrocarburo carboxílico apropiado correspon-

325136



R. 1966

-55-

2001A

5 diente al 17-acilato y usando el procedimiento anterior, se producen otros 3,17-diacilatos de los mismos tales como el 3,17-dibutirato, 3,17-divalerato, 3,17-dihexanoato, 3,17-ditrimetilacetato, - 3,17-diisobutirato, 3,17-diisovalerato, 3,17-diciclohexanocarboxilato, 3,17-diciclopentilpropionato, 3,17-di-p-hexilpropionato, - 3,17-dibenzoato, 3,17-dihemisuccinato, 3,17-difenilacetato, 3,17-- diacrilato, 3,17-dicrotonato, 3,17-diundecilenato, 3,17-dipropiolato, 3,17-dicinamato, 3,17-dimaleato, y 3,17-dicitraconato.

10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 16 y el párrafo in
mediatamente anterior pero sustituyendo como materiales de partida
con otros 3(α y β)-hidroxi-17-acilato esteroides tales como 17-aci-
lato de 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-an-
drosteno (VI), 17-acilato de 2 α ,4,7 α -trimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -
etinil-4-androsteno (VI), 17-acilato de 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-3 β ,
15 17 β -dihidroxi-17 α -cloroetinil-4-androsteno (VI), 17-acilato de 2 α ,
4,7 α -trimetil-19-nor-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI),
17-acilato de 2 α ,4,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-andros-
teno (VI) y 17-acilato de 2 α ,4,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α --
cloroetinil-4-androsteno (VI), se obtienen los correspondientes 3,
20 17-diacilatos del mismo.

Haciendo reaccionar un 4,7 α -dimetil (ó 2 α ,4,7 α -trimetil)-
19-nor (ó 19-metil)-3-(α o β),17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsten-
17-acilato (VI) con un anhídrido de ácido hidrocarburo carboxílico
apropiado distinto del precursor del 17-acilato de un esteroide --
25 antes mencionado de Fórmula VI, y usando los procedimientos anterior



res, se producen 3,17-diacilatos mezclados del mismo tales como el 3-acetato 17-butilato, 3-propionato 17-acetato, 3-butilato 17-propionato, 3-acetato 17-valerato, 3-valerato 17-hexanoato, 3-valerato 17-trimetilacetato, 3-propionato 17-ciclohexanocarboxilato, 3-acetato 17-ciclo-p-hexilpropionato, 3-benzoato 17-hemisuccinato, 3-hemisuccinato 17-fenilacetato, 3-acetato 17-acrilato, 3-crotonato 17-fenilacetato, 3-acrilato 17-undecilenato, 3-cinnamato 17-acetato, 3-propionato 17-citraconato, 3-cinnamato 17-propiolato, etc.

5
10 Ejemplo 17 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (4,7 α -dimetil-19-nortestosterona 3-tiocetal) (III)

15 A una solución de 2 g de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II) en 6 ml de ácido acético enfriado hasta unos 10°C, se agregaron 0.7 ml de etanoditiol y 0.7 ml de éterato de trifluoruro de boro. Después de dejar en reposo a temperatura ambiente durante unos 20 minutos, la mezcla de reacción está constituida de material cristalino. Ella se diluye hasta un volumen de unos 25 ml con agua y hielo, Los cristales se recogen, se lavan con agua y se secan para dar el producto (III), que se recrystaliza de 20 una mezcla de metanol y cloruro de metileno para dar 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (III).

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 17 pero sustituyendo el material de partida empleado en él por los siguientes compuestos:

(1) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

25 (2) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

3 25 136



1966

-57-

2001A

- (3) $2\alpha, 4, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),
- (4) $2\alpha, 4, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II) y
- (5) $2\alpha, 4, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

5 se obtienen, respectivamente,

- (1) $4, 7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (III),
- (2) $2\alpha, 4, 7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (III),
- 10 (3) $2\alpha, 4, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (III),
- (4) $2\alpha, 4, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (III) y
- (5) $2\alpha, 4, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (III).

15 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 17 y el párrafo inmediatamente anterior pero sustituyendo como materiales de partida los 17β -hidroxi compuestos indicados en él, por el correspondiente 17 -acilato del mismo, por ejemplo, un 17 -acetato o uno de aquellos enumerados al final del Ejemplo 14, o un 17 -alquil éter correspondiente, se obtiene la correspondiente 3-tiocetal contraparte del -
20 acilato o alquil éter anteriormente mencionado comprendido por la Fórmula III de la hoja descriptiva.

Ejemplo 18 $4, 7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona ($4, 7\alpha$ -dimetilestr-4-en- 17β -ol) (IV)

25 A una mezcla de 1 g de $4, 7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi-4-



androstén-3-ona 3-tiocetal (III), 30 ml de amoníaco líquido destilado, 15 ml de éter y 5 ml de tetrahidrofurano, se agrega 1 g de sodio metálico en pequeños trozos. La solución se refluja durante unos 15 minutos y el color azul desaparece al agregar gota a gota, etanol absoluto. Se hace pasar una corriente rápida de nitrógeno a través para ayudar en la evaporación de solventes. Después que prácticamente el amoníaco y otros solventes se eliminaron, se agrega agua. El producto se extrae con éter y se lava, se seca y cromatografía y el producto purificado se recrystaliza de Skellysolve B para dar 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV).

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 18 pero omitiendo el tetrahidrofurano también se obtiene 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV).

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 18 pero sustituyendo al material de partida empleado en él por los siguientes compuestos:

- (1) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androstén-3-ona 3-tiocetal (III),
- (2) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androstén-3-ona 3-tiocetal (III),
- (3) 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-17 β -hidroxi-4-androstén-3-ona 3-tiocetal (III),
- (4) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androstén-3-ona 3-tiocetal (III) y
- (5) 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androstén-3-ona-3-tiocetal (III),

se obtienen, respectivamente,

325136



1968

-59-

- (1) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV),
- (2) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV),
- (3) 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV),
- (4) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV)

5

y

- (5) 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV).

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 18 y los dos párrafos inmediatos anteriores al presente, sustituyendo como materia---
les de partida a los 17 β -hidroxi compuestos indicados aquí, por un
17-acilato correspondiente de los mismos, por ejemplo un 17-acetato o
10 uno de aquellos enumerados al final del Ejemplo 14, o un 17-alcóxi-
do correspondiente, se obtiene la correspondiente 3-tiocetal contra
parte del acilato o alcóxido mencionado comprendido por Fórmula III
de la página descriptiva.

10

15

Ejemplo 19 17-acetato de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-andros-
teno (acetato de 4,7 α -dimetilestr-4-en-17 β -ol) (IV)

Una solución de 0.7 g de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-
4-androsteno (IV) en 1.4 ml de piridina y 0.7 ml de anhídrido acéti-
co se mantiene a 60° C durante unas 16 horas. Se agrega agua len-
tamente a la mezcla de reacción y el producto se extra con cloruro
de metileno, se lava con hidróxido de sodio diluído, se satura con
una solución de una mezcla de cloruro de sodio y bicarbonato de so-
dio, se seca y se elimina el solvente. El residuo oleoso se cromatografía en una columan de Florisil para dar el producto deseado -
17-acetato de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV).

20

25

325136



5 ABR. 1966

2001A

-60-

De la misma manera, haciendo reaccionar 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV) con el anhídrido de ácido hidrocarburo carboxílico apropiado, por ejemplo a temperaturas entre aproximadamente 40°C y 150°C, usando el procedimiento anterior, se producen otros 17-acilatos del mismo tales como el 17-propionato, 17-butirato, 17-valerato, 17-hexanoato, 17-trimetilacetato, 17-isobutirato, 17-isovalerato, 17-decanoato, 17-ciclohexanocarboxilato, 17-ciclopentilpropionato, 17-p-hexiloxipropionato, 17-benzoato, 17-hemisuccinato, 17-fenilacetato, 17-acrilato, 17-crotonato, 17-undecilenato, 17-propiolato, 17-cinnamato, 17-maleato y 17-citracconato.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 19 y el párrafo inmediatamente anterior, pero sustituyendo como materiales de partida por otros 3-desoxi-7 α -metil-17 β -hidroxi esteroides (IV) tales como 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV), 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV), 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV), 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV) y 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV), se obtienen los correspondientes 17-acilatos del mismo.

Ejemplo 20 4,7 α -dimetil-19-nor-4-androsten-17-ona (4,7 α -dimetil-estr-4-en-17-ona) (V)

A una solución de 1.0 g de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV) en 30 ml de acetona enfriada en un baño de hielo, se agrega 0.95 ml de reactivo trióxido de cromo 8N [J. Org. Chem. 21, 1547 (1956)] gota a gota, mientras se revuelve. Después de unos

325136



1963

-61-

2001A

10 minutos la mezcla se diluye hasta un volumen de aproximadamente 100 ml con agua. El precipitado se recoge, se lava con agua y se seca para dar el producto (V). La recristalización de este material de la mezcla de acetona y Skellysolve B da 4,7 α -dimetil-19-nor-4-androsten-17-ona (V) pura.

5

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 20 pero sustituyendo el material de partida empleado en él por los siguientes compuestos:

10

- (1) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV),
- (2) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV),
- (3) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV),
- (4) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),
- (5) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),
- (6) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),
- (7) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),

15

se obtienen, respectivamente,

20

- (1) 4,7 α -dimetil-4-androsten-17-ona (V),
- (2) 2 α ,4,7 α -trimetil-4-androsten-17-ona (V),
- (3) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-4-androsten-17-ona (V),
- (4) 4,7 α -dimetil-4-androsteno-3,17-diona (V),
- (5) 4,7 α -dimetil-19-nor-4-androsteno-3,17-diona (V),
- (6) 2 α ,4,7 α -trimetil-4-androsteno-3,17-diona (V) y
- (7) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-4-androsteno-3,17-diona (V).

25

Ejemplo 21 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (4,7 α -dimetil-17 α -etinilestr-4-en-17 β -ol) (VI)

Una suspensión de acetiluro de sodio (20 por ciento en xileno)



5 se centrifuga y se suspende el depósito con 10 ml de dimetilsulfóxido. Una mezcla de 2 g de 4,7 α -dimetil-19-nor-4-androsten-17-ona (V) en 10 ml de dimetilsulfóxido se mezcla con el acetiluro de sodio. Después de conservar la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente media hora, se conserva en el refrigerador durante aproximadamente 16 horas. Se agrega agua a la mezcla congelada y el producto se extrae con éter. Los extractos se lavan con ácido diluido, con bicarbonato de sodio y agua, y el solvente se elimina para dar un residuo oleoso. El residuo se cromatografía primero a través de una columna de Florisil y luego a través de alúmina neutra Woelm; - la recristalización del producto impuro (VI) de acetona acuosa da - placas limpias de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI).

10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 21 pero sustituyendo el material de partida empleado en él, por los siguientes compuestos:

- (1) 4,7 α -dimetil-4-androsten-17-ona (IV),
- (2) 2 α ,4,7 α -trimetil-4-androsten-17-ona (IV) y
- (3) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-4-androsten-17-ona (IV),

20 se obtienen, respectivamente,

- (1) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI),
- (2) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI) y
- (3) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI).

325136

-63-



2001A

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 21 pero sustituyendo el acetiluro de sodio por los siguientes reactivos:

- 5
- (a) metilacetiluro de sodio,
 - (b) cloroacetiluro de sodio,
 - (c) bromoacetiluro de sodio y
 - (d) trifluorometilacetiluro de sodio

se obtienen, respectivamente,

- 10
- (a) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α (1-propino)-4-androsteno (VI),
 - (b) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -cloroetinil-4-androsteno (VI),
 - (c) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -bromoetinil-4-androsteno (VI) y
 - (d) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-etinil-4-androsteno (VI).
- 15

Siguiendo los procedimientos de Ejemplo 21 y de los dos párrafos anteriores se obtienen:

- 20
- (1) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α (1-propinil)-4-androsteno (VI),
 - (2) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -cloroetinil-4-androsteno (VI),
 - (3) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -bromoetinil-4-androsteno (VI),
 - (4) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometiletinil-4-androsteno (VI),
 - (5) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-17 α (1-propinil)-4-androsteno (VI),
 - (6) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-17 α -cloroetinil-4-androsteno (VI),
- 25

325136

-64-



1966

2001A

- 5
- (7) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 17α -bromoetinitil-4-androsteno (VI),
- (8) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 17α -trifluorometiletinitil-4-androsteno (VI),
- (9) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α (1-propinil)-4-androsteno (VI),
- (10) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -cloroetinitil-4-androsteno (VI),
- 10 (11) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -bromoetinitil-4-androsteno (VI) y
- (12) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -trifluorometiletinitil-4-androsteno (VI).

15 Siguiendo los procedimientos de Ejemplo 21 y los dos párrafos subsiguientes, pero sustituyendo por las respectivas 3-enamina, 3--cetal ó 3-enol éter de los siguientes materiales de partida (preparados de los 3-cetosteroides correspondientes, por ejemplo, de la manera indicada en J. Amer. Chem. Soc. 78, 430, ibid. 80, 4717 e ibid. 75, 650, respectivamente):

- 20 (1) $4,7\alpha$ -dimetil-4-androsteno-3,17-diona (V),
- (2) $4,7\alpha$ -dimetil-19-nor-4-androsteno-3,17-diona (V),
- (3) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-4-androsteno-3,17-diona (V) y
- (4) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor-4-androsteno-3,17-diona (V),

25 seguido por clivaje del grupo protector anteriormente mencionado en la posición-3 para restablecer la función 3-ceto (de la manera descrita en las publicaciones anteriormente citadas), se obtienen, res-

325136



988

respectivamente,

- (1) (a) 4,7 α -diemtil-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI),
- 5 (1) (b) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α (1-propinil)-4-androsten-3-ona (VI),
- (1) (c) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -cloroetinil-4-androsten-3-ona (VI),
- (1) (d) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -bromoetinil-4-androsten-3-ona (VI),
- 10 (1) (e) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometiletinil-4-androsten-3-ona (VI),
- (2) (a) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI),
- (2) (b) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -(1-propinil)-4--androsten-3-ona (VI),
- 15 (2) (c) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -cloroetinil-4-androsten-3-ona (VI),
- (2) (d) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -bromoetinil-4-androsten-3-ona (VI),
- 20 (2) (e) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometiletinil-4-androsten-3-ona (VI),
- (3) (a) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI),
- (3) (b) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-17 α (1-propinil)-4-androsten-3-ona (VI),
- 25



- (3) (c) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 17α -cloroetinil-4-andros-
ten-3-ona (VI),
- (3) (d) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 17α -bromoetinil-4-andros-
ten-3-ona (VI),
- 5 (3) (e) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 17α -trifluorometil-etinil-
4-androsten-4-ona (VI),
- (4) (a) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -etinil-4-andros-
ten-3-ona (VI),
- (4) (b) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -(1-propinil)-4-
10 androsten-3-ona (VI),
- (4) (c) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -cloroetinil-4-
androsten-3-ona (VI),
- (4) (d) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -bromoetinil-4-
androsten-3-ona (VI) y
- 15 (4) (e) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -trifluorometil-
etinil-4-androsten-3-ona (VI).

Siguiendo los procedimientos de Ejemplo 21 y los párrafos
siguientes, y sustituyendo por los siguientes materiales de partida
y reactivos:

- 20 (1) $4,7\alpha$ -dimetil-19-nor-4-androsteno- 3β -hidroxi-17-ona (V), y
acetiluro de sodio,
- (2) $4,7\alpha$ -dimetil-4-androsteno- 3β -hidroxi-17-ona (V) y metilace-
tiluro de sodio,
- (3) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-4-androsteno- 3β -hidroxi-17-ona 3-acetato -
25 (V) y cloroacetiluro de sodio, y

325136



1934

-67-

2001A

(4) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor-4-androsteno- 3β -hidroxi-17-ona (V) y trifluorometilacetiluro de sodio, se obtienen, respectivamente,

(1) $4,7\alpha$ -dimetil-19-nor- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi- 17α -etinil-4-androsteno (VI),

5

(2) $4,7\alpha$ -dimetil- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi- $17\alpha(1$ -propinil)-4-androsteno (VI),

(3) 3-acetato de $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi- 17α -cloroetinil-4-androsteno (VI) y

10

(4) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi- 17α -trifluorometiletinil-4-androsteno (VI).

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 15 y los dos párrafos siguientes, los 3-hidroxi- 17α -alquinil y haloalquinil compuestos anteriores (VI) tal como (1), (2) y (4), producidos de la manera indicada en el párrafo inmediatamente anterior, se convierten en sus correspondientes 3-acilatos.

15

Ejemplo 22 (a) $4,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -etil-4-androsteno ($4,7\alpha$ -dimetil- 17α -etilestr-4-en- 17β -ol) (VII)

20

Un catalizador compuesto de una suspensión de 100 mg de 1 por ciento de paladio en carbón en 30 ml de dioxano (purificado por pasaje a través de una columna de alúmina neutra Woelm) se reduce con hidrógeno a la presión atmosférica. Una solución de 0.4 g de $4,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -etinil-4-androsteno (VI) (del Ejemplo 21) en 5 ml de dioxano se inyecta en el frasco a través de un tapón de goma. Se continúa la hidrogenación hasta que 2 mols de hidrógeno (66.5 ml) se consumen a presión atmosférica. El catalizador se

25



5 elimina por filtración y el filtrado se concentra hasta sequedad - en un evaporador rotatorio. El residuo oleoso se cromatógrafa a través de una columna de 65 g de Florisil. El material eluido se recristaliza de metanol acuoso. La recristalización del mismo sol-
vente da cristales de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4--androsteno (VII).

(b) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-andros-
teno (VII')

10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 22(a) anterior, pero permitiendo que la hidrogenación descrita aquí prosiga sólo hasta - que se haya consumido 1 mol (33.25 ml) de hidrógeno en lugar de - - 2 mols, se obtiene 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-an-
drosteno (VII').

15 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 22(a) pero sustituyendo el material de partida empleado en él por los siguientes com-
puestos:

- (1) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI),
- (2) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI),
- 20 (3) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-andros-
teno (VI),
- (4) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI),
- (5) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-
ona (VI),
- 25 (6) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona
(VI) y

325136



-69-

200LA

(7) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI), se obtienen los correspondientes 17 α -etil contrapartes de (1), (2), (3), (4), (5), (6) y (7) de Fórmula VII.

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 22(a) pero sustituyendo el material de partida empleado en él por los siguientes compuestos:

- 10 (1) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -(1-propino)-4-androsteno (VI),
- (2) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-etinil-4-androsteno (VI),
- (3) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-17 α (1-propino)-4-androsteno (VI),
- (4) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometiletinil-4-androsteno (VI),
- 15 (5) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α (1-propino)-4-androsteno (VI),
- (6) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-etinil-4-androsteno (VII),
- (7) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α (1-propino)-4-androsten-3-ona (VI),
- 20 (8) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometiletinil-4-androsten-3-ona (VI),
- (9) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α (1-propino)-4-androsten-3-ona (VI),
- 25 (10) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-etinil-4-androsten-3-ona (VI),



5

(11) 2α,4,7α-trimetil-17β-hidroxi-17α(1-propino)-4-androsten-3-ona (VI),

(12) 2α,4,7α-trimetil-17β-hidroxi-17α-trifluorometiletinil-4-androsten-3-ona (VI),

(13) 2α,4,7α-trimetil-19-nor-17β-hidroxi-17α(1-propino)-4-androsten-3-ona (VI),

(14) 2α,4,7α-trimetil-19-nor-17β-hidroxi-17α-trifluorometil---etinil-4-androsten-3-ona (VI) y

10

(15) 4,7α-dimetil-19-nor-3β,17β-dihidroxi-17α-etinil-4-androsteno (VI), [preparado como en Ejemplo 13(c)], se obtienen,

respectivamente,

(1) 4,7α-dimetil-19-nor-17β-hidroxi-17α(3-propil)-4-androsteno (VII),

15

(2) 4,7α-dimetil-19-nor-17β-hidroxi-17α(3',3',3'-trifluoropropil)-4-androsteno (VII),

(3) 2α,4,7α-trimetil-17β-hidroxi-17α(3-propil)-4-androsteno (VII),

(4) 2α,4,7α-trimetil-17β-hidroxi-17α(3',3',3'-trifluoropropil) 4-androsteno (VII),

20

(5) 2α,4,7α-trimetil-19-nor-17β-hidroxi-17α(3-propil)-4-androsteno (VII),

(6) 2α,4,7α-trimetil-19-nor-17β-hidroxi-17α(3',3',3'-trifluoropropil)-4-androsteno (VII),

(7) 4,7α-dimetil-17β-hidroxi-17α-(3-propil)-4-androsten-3-ona (VII),

325136



1909

-71-

2001A

- 5
- (8) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α (3',3',3'-trifluoropropil)-4-androsten-3-ona (VII),
- (9) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α (3-propil)-4-androsten-3-ona (VII),
- 10
- (10) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α (3',3',3'-trifluoropropil)-4-androsten-3-ona (VII),
- (11) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-17 α (3-propil)-4-androsten-3-ona (VII),
- (12) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-17 α (3',3',3'-trifluoropropil)-4-androsten-3-ona (VII),
- (13) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α (3-propil)-4-androsten-3-ona (VII),
- (14) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α (3',3',3'-trifluoropropil)-4-androsten-3-ona (VII) y
- 15
- (15) 4,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etil-4-androsten-3-ona (VII).

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 22(b) pero sustituyendo el material de partida empleado en él por los siguientes compuestos:

- 20
- (1) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI),
- (2) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI),
- (3) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI) y
- (4) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-4-androsten-3-ona (VI), se obtienen las correspondientes 17 α -etinil con
- 25
- trapartes de (1), (2), (3), y (4) de Fórmula VII'.



Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 22(b) pero sustituyendo el material de partida empleado en él por los siguientes compuestos:

- 5 (1) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -(1-propinil)-4-androsteno (VI),
- (2) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-etinil-4-androsteno (VI),
- (3) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -(1-propinil)-4-androsten-3-ona (VI),
- 10 (4) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-etinil-4-androsten-3-ona (VI) y
- (5) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VI),

se obtienen, respectivamente,

- 15 (1) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -(n-propenil)-4-androsten (VII'),
- (2) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α (3',3',3'-trifluoropropenil)-4-androsteno (VII'),
- (3) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α (1-propinil)-4-androsten-3-ona (VII'),
- 20 (4) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α (3',3',3'-trifluoropropenil)-4-androsten-3-ona (VII') y
- (5) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-4-androsteno (VII').

325136

-73-



Ejemplo 23 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etil-4-androsten-3-ona (4,7 α -dimetil-17 α -etil-19-nortestosterona) (VII)

Una suspensión de 90 mg de catalizar 1 por ciento de paladio en carbón en 50 ml de dioxano (purificado como se describe en Fieser, "Métodos de Química Orgánica", página 368, segunda edición) se satura con hidrógeno a presión atmosférica. A la suspensión de dioxano se agregan 300 mg de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etil-4-androsten-3-ona (VI), preparado como en Ejemplo 13(b), y se hidrogena a la presión atmosférica hasta que se hayan consumido dos equivalentes de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de Celite (tierra de diatomea), el filtrado se concentra hasta sequedad y se cromatografía a través de una columna de 100 g de Florisil preparado en húmedo con Skellysolve B. La elución por una técnica de elución gradual empleando entre 4 litros de 2 por ciento de acetona-Skellysolve B y 4 litros de 8 por ciento de acetona-Skellysolve B, recolectando fracciones de 250 ml, da el producto deseado, 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etil-4-androsten-3-ona (VII), en las últimas fracciones.

Las primeras fracciones se mezclan y recrystalizan de Skellysolve B para dar 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etil-5 β -androstan-3-ona.

De la misma manera que se señaló para preparar los varios 17 α -alquil compuestos (VII) de sus 17 α -alquínil contrapartes (VI) que aparecen después de Ejemplo 22, por medio de sustitución de materiales de partida apropiados y siguiendo el procedimiento del



5

Ejemplo dicho anteriormente, una sustitución similar de los mismos 17 α -alquil esteroides de partida (VI) y empleando el procedimiento de Ejemplo 23, produce de la misma manera los correspondientes 17 α -alquil- Δ^4 -compuestos (VII) y además los correspondientes 17 α -alquil-5 β -androstano derivados.

10

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 23, pero empleando tres equivalentes de hidrógeno en lugar de dos, da 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etil-5 β -androstano-3-ona. Siguiendo este procedimiento y empleando los materiales de partidas indicados en el párrafo inmediatamente anterior, se producen los correspondientes 17 α -alquil-5 β -androstano derivados.

Ejemplo 24 4,7 α -17 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno
(4,7 α ,17 α -trimetil-4-estren-17 β -ol) (VIII)

15

Una solución de 2 g de 4,7 α -dimetil-19-nor-4-androsteno-17-ona (V) (preparada como en Ejemplo 20) en 100 ml de bromuro de metilmagnesio 2N en una mezcla de volúmenes iguales de benceno y tetrahidrofurano, se calienta bajo reflujo durante unas 18 horas. La mayor parte del solvente se evapora con una corriente de nitrógeno. El concentrado se vierte en hielo-agua, se acidifica con ácido clorhídrico diluído y se extrae con éter. El extracto se lava con solución de bicarbonato de sodio, agua, se seca y se elimina el solvente. Este se cromatografía a través de una columna de 150 g de alúmina neutra Woelm. El material de partida que no reaccionó (V) se eluye primero. El producto deseado entonces se eluye y cristaliza de acetona acuosa para dar 4,7 α ,17 α -trimetil-

20

25



325136

2001A

19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (VIII).

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 24 pero sustituyendo el bromuro de metilmagnesio, por los reactivos Grignard siguientes:

5

- (1) bromuro de etilmagnesio (o cloruro),
- (2) bromuro de n-propilmagnesio (o cloruro),
- (3) bromuro de i-propilmagnesio (o cloruro) y,
- (4) bromuro de n-butilmagnesio (o cloruro) se obtiene, respectivamente,

10

- (1) 4,7 α -dimetil-17 α -etil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (VIII),
- (2) 4,7 α -dimetil-17 α -n-propil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (VIII),
- (3) 4,7 α -dimetil-17 α -i-propil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (VIII) y
- (4) 4,7 α -dimetil-17 α -n-butyl-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (VIII).

15

Siguiendo los procedimientos de Ejemplo 24 y el párrafo inmediatamente anterior al presente, la reacción de los siguientes pares de materiales de partida y reactivos Grignard:

20

- (1) 4,7 α -dimetil-19-nor-4-androsteno-3,17-diona-3-pirrolidinil enamina [preparado como en Ejemplo 13(a)] y bromuro de etilmagnesio,
- (2) 4,7 α -dimetil-4-androsteno-3,17-diona-3-pirrolidinil enamina y bromuro de n-propilmagnesio,
- (3) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-4-androsteno-3,17-diona-3-pirrolidinil enamina y bromuro de metilmagnesio, y

25



(4) 2 α ,4,7 α -trimetil-4-androsteno-3,17-diona-3-pirrolidinil -
 enamina y bromuro de metilmagnesio,
 seguido por hidrólisis de los productos con una base, da respectiva-
 mente,

- 5 (1) 4,7 α -dimetil-17 α -etil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona
 (VIII),
 (2) 4,7 α -dimetil-17 α -n-propil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona -
 (VIII),
 (3) 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona
 10 (VIII) y
 (4) 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (VIII).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24 y del párrafo pos-
 teriór a él, la reacción de los siguientes pares de materiales de --
 partida y reactivos de Grignard:

- 15 (1) 4,7 α -dimetil-4-androsten-17-ona (V) y bromuro de isopropil
 magnesio,
 (2) 4,7 α -dimetil-4-androsten-17-ona (V) y bromuro de n-butilmag
 nesio,
 (3) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-4-androsten-17-ona (V) y bromuro de
 20 metilmagnesio y
 (4) 2 α ,4,7 α -trimetil-4-androsten-17-ona (V) y bromuro de etil-
 magnesio, da respectivamente,
 (1) 4,7 α -dimetil-17 α -isopropil-17 β -hidroxi-4-androsteno (VIII),
 (2) 4,7 α -dimetil-17 α -n-butil-17 β -hidroxi-4-androsteno (VIII),
 25 (3) 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno -



(VIII) y

(4) $2\alpha,4,17\alpha$ -trimetil- 17α -etil- 17β -hidroxi-4-androsteno (VIII).

5

Los $4,7\alpha$ -dimetil-(y $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil) 17α -alquil- 17β -hidroxi compuestos (VIII) producidos en Ejemplo 24 y los tres párrafos inmediatamente anteriores, pueden ser convertidos en su correspondiente 17 -acilatos siguiendo los procedimientos de Ejemplo 19 y el párrafo a continuación de él.

Siguiendo los procedimientos de Ejemplo 9, pero substituyendo por los siguientes materiales de partida representativos:

10

(1) $4,7\alpha$ -dimetil- 17α -etil- 19 -nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona

(VIII) y

(2) $4,7\alpha$ -dimetil- 17α -n-propil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona

(VIII),

se obtienen respectivamente,

15

(1) $4,7\alpha$ -dimetil- 17α -etil- 19 -nor- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-4-androsteno

(VIII) y

(2) $4,7\alpha$ -dimetil- 17α -n-propil- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-4-androsteno

(VIII).

Ejemplo 25 $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 5β -androstan-3-ona (II')

20

Una solución de 1 g de $4,7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona ($4,7\alpha$ -dimetiltestosterona) (II)(preparado como en Ejemplo 11) en 250 ml de alcohol etílico al 95% se hace reaccionar con hidrógeno usando catalizador de paladio al 5% en carbón hasta que haya absorbido 1 mol equivalente de hidrógeno. El catalizador se elimina por filtración a través de un lecho de Celite (tierra de diatomeas).

35



El filtrado se concentra hasta sequedad y el residuo se cromatografía y recrystaliza de una mezcla de acetona y Skellysolve B para dar $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 5β -androstan-3-ona (II').

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 25, pero substituyendo el $4,7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II), por los siguientes materiales de partida representativos:

- (1) $4,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II) y
- (2) 17-acetato de $4,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona, se obtiene, respectivamente,

- 10
- (1) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5β -androstan-3-ona (II') y
 - (2) 17-acetato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5β -androstan-3-ona (II').

Ejemplo 26 (a) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 5β -androstan-3,17-diona (V')

(b) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- $3\alpha,17\beta$ -dihidroxi- 5β -androstano

- 15
- (c) $4\alpha,17\alpha$ -dimetil- 3β -hidroxi- 5β -androstan-17-ona (V') y $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- $3\alpha,17\beta$ -dihidroxi- 5β -androstan (III')

(a) Una solución de 1 g de $4,7\alpha$ -dimetil-4-androsteno-3,17-diona (V) (preparada como en Ejemplo 12) en 250 ml de alcohol etílico al 95% se hidrogena usando catalizador paladio al 5% en carbón, hasta que se haya absorbido 1 mol equivalente de hidrógeno. El catalizador se elimina por filtración a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentra hasta sequedad, y el residuo se cromatografía y recrystaliza de una mezcla de acetona y Skellysolve B para dar $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 5β -androstan-3,17-diona (V').

25 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 26(a), pero substituyendo



986

2001A

-79-

325136

yendo 4,7 α -dimetil-19-nor-4-androsteno-3,17-diona (preparado como -
en el párrafo posterior al Ejemplo 12) y 2 α ,4,7 α -trimetil-4-andros-
teno-3,17-diona como materiales de partida, se obtiene 4 α ,7 α -dime--
til-19-nor-5 β -androstan-3,17-diona (V¹) y 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-5 β -an--
drostan-3,17-diona (V¹), respectivamente.

5

(b) A una solución de 1 g de 4 α ,7 α -dimetil-5 β -androstan-3,17-diona (V¹) de (a), anterior, en 100 ml de tetrahidrofurano, -
se agregó mientras se revolvió 1.5 g de tributoxihidruro terciario
de aluminio y litio a 0°C. La mezcla de reacción se conserva a unos
-15°C durante unas 18 horas. Se agrega ácido acético diluido hasta
que los materiales inorgánicos coagulan. La fase orgánica se decan-
ta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra hasta
sequedad, se recristaliza y purifica por cromatografía empleando una
columna de Florisil para dar 4 α ,7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 β -an--
drostano (V¹).

10

15

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 26(b), pero sustitu-
yendo como materiales de partida 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-5 β -androstan-
3,17-diona (V¹) y 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-5 β -androstan-3,17-diona (V¹),
preparados como en (a) anterior, se obtiene 4 α ,7 α -dimetil-19-nor--
3 α -hidroxi-5 β -androstan-17-ona (V¹) y 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α -hidroxi-
5 β -androstan-17-ona (V¹).

20

(c) Una solución de 1 g de 4 α ,7 α -dimetil-5 β -androstan-3,
17-diona (V¹) de (a) anterior, en 25 ml de metanol se agrega a una
solución de 45 mg de borohidruro de sodio en 1 ml de agua y 5 ml -
de metanol. Después de unos 20 minutos, se agrega agua y éter, la

25



fase orgánica se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo sólido se separa en tres componentes por cromatografía sobre alúmina y recristalización para dar (1) 4 α ,7 α -dimetil-3 α -hidroxi-5 β -androstan-17-ona (V'), y (2) 4 α ,7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 β -androstan-17-ona (II α '').

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 26 (c), pero sustituyendo como material de partida por (1) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-5 β -androstan-3,17-diona (V') y por (2) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-5 β -androstan-3,17-diona (V'), preparado como en (a) anterior, se obtiene respectivamente, (1) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 α -hidroxi-5 β -androstan-17-ona (V'), 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 β -hidroxi-5 β -androstan-17-ona (V') y 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 α ,17 β -dihidroxi-5 β -androstan-17-ona (II α ''), y (2) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α -hidroxi-5 β -androstan-17-ona (V'), 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 β -hidroxi-5 β -androstan-17-ona (V') y 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 β -androstan-17-ona (II α '').

10 Ejemplo 27 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona (II')

(a) Una solución de 10 g de 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (4,7 α -dimetilttestosterona) (II) en 150 ml de alcohol butílico terciario se trata, mientras se revuelve a aproximadamente 60° C, con 10 ml de oxalato de etilo seguido por 13 ml de solución de metóxido de sodio al 25 por ciento. Se suspende el calentamiento y se continúa revolviendo durante unos 20 minutos, mientras que la temperatura de la mezcla de reacción se deja descender sin enfriamiento externo. Después de agregar unos 120 ml



de éter anhidro y de un período adicional de unos 20 minutos revol-
viendo, se recoge el glioxalato amarillo por filtración, se lava -
con éter y se seca a unos 70°C al vacío. El glioxalato impuro se -
mezcla con 30 g de carbonato de potasio, 30 ml de yoduro de metilo
5 y 250 ml de acetona; la mezcla se revuelve mientras se calienta ba
jo reflujo suave durante un período de unas 24 horas. El condensadr a
reflujo se retira y el frasco de reacción se adapta para destila---
ción. Después que haya destilado la mayor parte de la mezcla de -
reacción, se filtra y el filtrado se evapora a sequedad para dar -
10 un sólido ligeramente coloreado. Este material se disuelve en metá
nol, se purga con nitrógeno y se trata con solución de metóxido de
sodio al 25 por ciento, purgada de la misma manera. Después de unas
dos horas a la temperatura ambiente, se agrega solución saturada de
sal, se extrae la mezcla con cloruro de metileno, se seca y se eva--
15 pora hasta una goma de color ámbar. Este producto impuro se purifi
ca por cromatografía sobre Florisil, dando por elución de una mezcla
de acetona y Skellysolve B, 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-andros--
ten-3-ona, pura (II').

Siguiendo el procedimiento de (a) de Ejemplo 27, pero sus
20 tituyendo el esteroide de partida 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-andros
ten-3-ona (II), por los siguientes materiales de partida represen
tativos:

- (1) 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II) y
- (2) 17-acetato de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-
25 3-ona (II), se obtiene,



(1) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II').

(b) Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 25, pero sustituyendo como materiales de partida por $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II) y su correspondiente 19-nor derivado (preparado como en los dos párrafos anteriores), se obtiene $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona (II') y su 19-nor contraparte, respectivamente.

Ejemplo 28 $2\alpha,4,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona (II').

(a) A una solución de 50 g de $4,7\alpha,17\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona ($4,7\alpha,17\alpha$ -trimetiltestosterona) (II) (preparada como en (4) del párrafo siguiente al Ejemplo 11) en 750 ml de alcohol butílico terciario, calentado a 55°C en una atmósfera de nitrógeno, se agregan 50 ml de oxalato de etilo y 65 ml de solución de metóxido de sodio al 25 por ciento, mientras se revuelve. Se continúa revolviendo durante unos 20 minutos después de los cuales se agregan 750 ml de éter. La mezcla se filtra y se lava y el glioxalato amarillo impuro sólido, se seca sobre un horno de vacío. Una mezcla del glioxalato impuro, carbonato de potasio, yoduro de metilo y acetona se revuelve y calienta bajo reflujo durante unas 24 horas. Se destila aproximadamente un tercio del líquido y la mezcla restante se filtra. El conglomerado se lava con acetona adicional y la mezcla del filtrado se evapora a presión reducida hasta una consistencia de goma de color ámbar que se disuelve en metanol, se purga con nitrógeno y se trata con solución de metóxido de sodio



5 al 25 por ciento. Después de unas 2 horas, se agrega solución saturada de cloruro de sodio y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. El extracto se seca y el solvente se evapora. El producto gomoso impuro se purifica por cromatografía sobre una columna de Florisil. Una mezcla compuesta de una menor proporción de acetona y el resto de Skellysolve B, eluyó cristales ligeramente coloreados, que por recristalización de acetona-Skellysolve B da el producto deseado, $2\alpha,4,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II), puro.

10 Siguiendo el procedimiento (a) de Ejemplo 28, pero sustituyendo el esteroide de partida $4,7\alpha,17\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II), por los materiales de partida representativos siguientes:

- 15 (1) $4,7\alpha,17\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II) y
(2) $4,7\alpha,17\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona 17-acetato, (II), se obtiene,
(1) $2\alpha,4,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II).

20 (b) Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 25, pero sustituyendo como materiales de partida por $2\alpha,4,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil- 17β -hidroxi-4-androsten-4-ona (II) y su correspondiente 19-nor derivado (preparado como en los dos párrafos anteriores), se obtiene $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -tetrametil- 17β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona (II') y su 19-nor contraparte, (II'), respectivamente.



Ejemplo 29 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II')

5 A 2 litros de amoníaco líquido se le agregan 1.62 g de alambre de litio cortado en pequeños trozos. Después que el litio se disuelve se agrega en corriente lenta a reflujo 20 g de 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II) en 450 ml de tetrahidrofurano (purificado por pasaje a través de columna de óxido de aluminio). La solución se refluja durante unos 15 minutos, luego se agregan 30 g de cloruro de amonio sólido en pequeñas porciones. El amoníaco producido se evapora rápidamente en un baño de vapor. Se agrega agua y el producto se extrae con éter. El extracto etéreo se lava sucesivamente con agua, ácido clorhídrico diluido, agua y salmuera, luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra hasta sequedad. El sólido amorfo se disuelve en cloruro de metileno y la solución se vierte sobre una columna de Florisil. Después de cromatografía y recristalización de acetato de etilo, se obtiene el producto (II). La recristalización de acetona da 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona pura (II').

10
15
20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 29, pero sustituyendo por 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II) como material de partida, se obtiene 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II').

Ejemplo 30 17-hidrocinnamato de 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II')

25 A una solución de 3 g de 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II') (de Ejemplo 29) en 25 ml de cloruro de metileno



5 y 3 ml de piridina, se agregan 1.85 g de cloruro de hidrocinnamoilo. Después de reposo durante alrededor de 1.25 horas a temperatura ambiente, la solución se lava sucesivamente con agua, ácido diluido, base diluida, con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se elimina el solvente. El residuo se cromatografía a tra vés de Florisil y se cristaliza de acetona-Skellysolve B para dar 17-cinnamato de 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II').

10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 30, pero sustituyendo como material de partida por 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II') se obtiene 17-cinnamato de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II').

15 De la misma manera que en Ejemplo 30, se preparan el 17 β -acetato, ciclopentilpropionato, formiato, butirato, isobutirato, valerato, isovalerato, hexanoato, octanoato, fenilacetato y otros 17-ésteres semejantes de 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II') por reacción de sus correspondientes 17 β -alcoholes con el haluro o anhídrido de ácido apropiado.

Ejemplo 31 4 α ,7 α ,17 α -trimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II')

20 A aproximadamente 1.2 litros de amoníaco líquido, se agrega 0.8 g de alambre de litio cortado en pequeños trozos. Después que el litio se disuelve, se agregan en lenta corriente a reflujo, 10 g de 4,7 α ,17 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II) en 200 ml de tetrahidrofurano (purificado por pasaje a través de una columna de óxido de aluminio). La solución se refluja durante unos

25



5

10

15

20

25

15 minutos, luego se agregan 15 g de cloruro de amonio sólido en -
 pequeñas porciones. El amoníaco producido se evapora rápidamente
 en un baño de vapor. Se agrega agua y el producto se extrae con -
 éter. El extracto etéreo se lava sucesivamente con agua, ácido -
 clorhídrico diluído, con agua y con salmuera, luego se seca sobre
 sulfato de magnesio, se filtra y se concentra hasta sequedad. El
 sólido amorfo se disuelve en cloruro de metileno y la solución se
 vierte en en una columna de 250 g de Florisil cargada en húmedo -
 con Skellysolve B y se eluye (empleando fracciones de 400 ml) por-
 elución gradual entre 5 litros de una mezcla compuesta de 2% de -
 acetona y 98% de Skellysolve B y 5 litros de una mezcla de 12% de
 acetona y 88% de Skellysolve B para dar el material deseado. La -
 recrystalización del material de acetona-Skellysolve B proporciona
 el producto puro deseado, 2 α ,7 α ,17 α -trimetil-17 β -hidroxi-5 α -andros-
 tan-3-ona (II').

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 31, pero sustituyendo como material de partida por 4,7 α ,17 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androstan-3-ona (II) da 4 α ,7 α ,17 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona (II').

Ejemplo 32 (a) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II')

(b) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstan-3-ona (II')

(a) A aproximadamente 50 ml de amoníaco líquido enfriado en un baño con hielo seco, se agrega 1 g de alambre de litio en -



325136

5 trozos pequeños mientras se revuelve. Cuando se completa la solu-
 ción, se separa el baño de enfriamiento y se agrega una solución de
 1 g de $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II) en 20 ml
 de tetrahidrofurano. La mezcla se revuelve durante 15 minutos, se
 10 agregan 15 g de cloruro de amonio, y la evaporación del amoníaco res-
 tante que se forma, se completa por calentamiento sobre un baño de
 agua caliente. El residuo se somete a partición entre agua y cloru-
 ro de metileno. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico di-
 luído, con agua, se seca y se evapora hasta una goma de color ambar
 claro. La purificación se efectúa por cromatografía sobre una colum-
 na de 75 g de Florisil. Se recogen fracciones usando acetona cr - -
 Skellysolve B como eluentes, para dar $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi-
 5α -androstan-3-ona pura (II').

15 (b) Entre otras fracciones que se recogen, se obtiene una
 segunda sustancia cristalina que carece de la absorción del 3-carbo-
 nilo en su espectro infrarrojo; la recristalización de acetona-Skelly
 solve B, da el producto, $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi- 5α -andros-
 tano (II').

20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 32 (a), pero sustitu-
 yendo la $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II), por -
 los materiales de partida representativos siguientes:

- (1) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II) y
- (2) 17-acetato de $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi-4-andros-
 ten-3-ona, se obtiene,
- 25 (1) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 5α -androstan-3-ona (II').



Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 32 (b), pero sustituyendo como material de partida por $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II), se obtiene $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-19-nor-3 $\beta,17\beta$ -dihidroxi-5 α -androstano (II'').

5 Ejemplo 33 $2\alpha,4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II')

10 A aproximadamente 60 ml de amoníaco líquido enfriado en un baño de hielo seco, se agrega mientras se revuelve, 1 g de alambre de litio. Cuando se completa la solución, se retira el baño de enfriamiento y se agrega una solución de 2 g de $2\alpha,4,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II) en 30 ml de tetrahidrofurano. Después de revolver durante unos 15 minutos, se agregan 5 g de cloruro de amonio, y se evapora el exceso de amoníaco en un baño de agua caliente. El residuo se somete a partición entre agua y cloruro de metileno, la fase orgánica se separa, se lava con ácido clorhídrico diluido frío, con agua, se seca y se evapora el solvente. Este material se oxida por tratamiento con dicromato de sodio en ácido acético a la temperatura ambiente durante 2 horas. El producto se aísla por dilución con agua y se cromatografía como anteriormente en una columna de 75 g de Florisil. Se obtienen cristales del eluido que muestran la presencia de 3-ceto sustituyente. Después de recristalización de acetona-Skellysolve B, el producto $2\alpha,4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II) como material de partida, se obtiene $4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II').

25 Ejemplo 34 $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-3 $\beta,17$ -dihidroxi-5 α -androstano (II'')



5 A una solución de 2.5 g de 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II') en 25 ml de alcohol al 95%, se agrega 0.6 g de borohidruro de sodio. Después de revolver durante alrededor de 1.25 horas, se agrega ácido acético a la mezcla de reacción hasta que se destruye el exceso de borohidruro. El producto impuro (II'') se precipita con agua, se filtra, se lava, se seca y se recrystaliza de acetona-Skellysolve B para dar 4 α ,7 α -dimetil-3 β -17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II'''), puro.

10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 34, pero susituyendo como materiales de partida por 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II'), 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II') y sus correspondientes 17-acilatos (II') se obtienen, respectivamente, 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II'''), 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II''') y sus correspondientes 17 β -acilatos (II''').

15 Ejemplo 35 4 α ,7 α ,17 α -trimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II''')

20 A una solución de 1.1 g de 4 α ,7 α ,17 α -trimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II') en 23 ml de metanol y 1 ml de agua, se agregan 150 mg de borohidruro de sodio mientras se enfría y revuelve. Después de 1.5 horas, se agregan unas pocas gotas de ácido acético para destruir el exceso de borohidruro. La mezcla de reacción se diluye hasta aproximadamente 50 ml con agua, se recoge el precipitado, se lava con agua y se seca. El material impuro se recrystaliza de metanol acuoso para dar 4 α ,7 α ,17 α -trimetil-3 β -17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II'''), puro.

25



2001A

-90-

325136

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 35, pero sustituyen
do como materiales de partida por $2\alpha,4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil- 17β -hidro
xi- 5α -androstano-3-ona (II'), $2\alpha,4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil-19-nor- 17β -hi
droxi- 5α -androstano-3-ona (II'), $4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidro
xi- 5α -androstano-3-ona (II') y los 17-acilatos de los compuestos an
teriores (II') se obtienen, respectivamente, $2\alpha,4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -tetrame--
til- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi- 5α -androstano (II''), $2\alpha,4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil-
19-nor- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi- 5α -androstano (II''), $4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil-19-
nor- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi- 5α -androstano (II'') y sus correspondientes -
10 17-acilatos (II'').

Ejemplo 36 (a) 17-acetato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- $3\alpha,17\beta$ -dihidroxi- 5α ---
androstano (IIA) y 17-acetato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- $3\beta,$
 17β -dihidroxi- 5α -androstano (IIB)

15 (a) A una suspensión de 3.5 g de tributoxihidruro tercia-
rio de aluminio y litio en 50 ml de tetrahidrofurano, se agregan, -
mientras se revuelve a 0°C , 3.5 g de 17-acetato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil---
 17β -hidroxi- 5α -androstano-3-ona (II'). La suspensión se deja calen-
tar hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos después de lo
cual se agrega ácido clorhídrico diluido gota a gota hasta que se -
20 haya consumido todo el exceso del hidruro. La solución se diluye -
otra vez con 50 ml de agua y se elimina el tetrahidrofurano bajo -
presión reducida. El producto se extrae en éter y los extractos -
mezclados se lavan consecutivamente con agua, con solución saturada
de cloruro de sodio, se secan con sulfato de sodio y la solución se
25 evapora hasta sequedad bajo presión reducida. La cromatografía en



2001A

-91-

325136

capa delgada sobre silica gel G (acetato de etilo-ciclohexano 1:1) -
indica la presencia de los 3α - y 3β -isómeros del producto (II'). -
Este material se adsorbe en 175 g de Florisil en cloruro de metileno
y la columna se eluye con acetona-Skellysolve B en forma gradual de
5 0 a 15% de acetona. Las fracciones medias se mezclan y recristalizan
de Skellysolve B para dar 17-acetato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-
5 α -androstano (IIB).

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 36 (a), pero sustituyendo 17-acetato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi-5 α -androstano-3-ona (II')
10 por los siguientes materiales de partida representativos:

- (1) 17-acetato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi-5 α -androstano-3-ona (II'),
- (2) 17-acetato de $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi-5 α -androstano-3-ona (II') y
- 15 (3) 17-acetato de $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi-5 α -androstano-3-ona (II'), se obtienen, respectivamente,
- (1) 17-acetato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- $3\alpha,17\beta$ -dihidroxi-5 α -androstano (IIA) y 17-acetato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-5 α -androstano (IIB)
- 20 (2) 17-acetato de $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- $3\alpha,17\beta$ -dihidroxi-5 α -androstano (IIA) y 17-acetato de $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-5 α -androstano (IIB) y
- (3) 17-acetato de $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- $3\alpha,17\beta$ -dihidroxi-5 α -androstano (IIA) y 17-acetato de $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi-5 α -androstano (IIB).
- 25



(b) 17-acetato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- $3\alpha,17\beta$ -dihidroxi- 5β -androstano (II α) y 17-acetato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi- 5β -androstano (II β)

5 (b) A una solución de 1 g de 17-acetato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 5β -androstano-3-ona (II') [obtenido convirtiendo $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 5β -androstano-3-ona (II'), preparado como en Ejemplo 25, en su correspondiente 17-acetato (de la manera descrita en el último párrafo de Ejemplo 30) en 25 ml de metanol], se agrega una solución de 125 mg de borohidruro de sodio en 2 ml de agua y 10 ml de metanol. La mezcla se calienta espontáneamente y después de reposar a temperatura ambiente durante unos 20 minutos, se destruye el exceso de borohidruro por el agregado de unas pocas gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se diluye hasta aproximadamente 50 ml con agua, se extrae con éter, los extractos etéreos se 15 lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido impuro se recristaliza de acetona-Skellysolve B; la recristalización del mismo par de solventes da un 17-acetato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- $3\alpha,17\beta$ -dihidroxi- 5β -androstano (II α), puro. La cromatografía de los licores madre sobre una columna de Florisil da 17-acetato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi- 5β -androstano (II β). 20

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 36(b), pero sustituyendo el 17-acetato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 5β -androstano-3-ona (II') por los materiales de partida representativos, siguientes:

25 (1) 17-acetato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5β -andros-



- tan-3-ona (II'),
- (2) 17-acetato de $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-5 β -androstano-3-ona (II') y
- (3) 17-acetato de $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-3-ona (II'), se obtienen, respectivamente,
- 5 (1) 17-acetato de $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor-3 $\alpha, 17\beta$ -dihidroxi-5 β -androstano (II α) y 17-acetato de $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor-3 $\beta, 17\beta$ -dihidroxi-5 β -androstano (II β),
- (2) 17-acetato de $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-3 $\alpha, 17\beta$ -dihidroxi-5 β -androstano (II α) y 17-acetato de $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-3 $\beta, 17\beta$ -dihidroxi-5 β -androstano (II β), y
- 10 (3) 17-acetato de $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor-3 $\alpha, 17\beta$ -dihidroxi-5 β -androstano (II α) y 17-acetato de $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor-3 $\beta, 17\beta$ -dihidroxi-5 β -androstano (II β).
- (c) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-3 $\alpha, 17\beta$ -dihidroxi-5 α -androstano (II α)
- 15 (c) Cien mg de 17-acetato de $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-3 $\alpha, 17\beta$ -dihidroxi-5 α -androstano (II α), obtenidos de acuerdo con el procedimiento de -
- Ejemplo 36 (a), se disuelven en 4 ml de hidróxido de potasio al 5% en metanol, seguido por el agregado de 5 gotas de agua. Después de
- 20 reposar durante unas 15 horas a la temperatura ambiente, la solución se calienta en un baño de vapor y se diluye hasta cristalización incipiente, por el agregado gota a gota de agua. Por enfriamiento, se aísla por filtración un producto cristalino incoloro -
- (II α) y se seca al aire. La recrystalización de este material de
- 25 alcohol y agua, da $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-3 $\alpha, 17\beta$ -dihidroxi-5 α -androstano (II α),



puro.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 36(c), pero sustituyendo el 17-acetato de 4 α ,7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II α), por los materiales de partida representativos siguientes:

- 5 (1) 17-acetato de 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II β)
- (2) 17-acetato de 4 α ,7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 β -androstano (II α),
- 10 (3) 17-acetato de 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II α) y
- (4) 17-acetato de 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-5 β -androstano (II β), se obtienen, respectivamente,
- (1) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II β),
- (2) 4 α ,7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 β -androstano (II α),
- 15 (3) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II α) y
- (4) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-5 β -androstano (II β).

Ejemplo 37 3-p-toluenosulfonato de 17-acetato de 4 α ,7 α -dimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II β ₁)

20 A 1.13 g de 17-acetato de 4 α ,7 α -dimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II β) (obtenido en Ejemplo 36) en 10 ml de piridina, se agrega 1.13 g de cloruro de p-toluenosulfonilo y la mezcla de reacción se deja en reposo durante unas 16 horas a la temperatura ambiente. La solución se vertió en 200 ml de ácido clorhídrico 3N y

25 se refrigeró. El sólido que se separó se filtró, se lavó con agua.



y se secó. El sólido se recristalizó de metanol a 4°C para dar el producto 3-p-toluenosulfonato de 17-acetato de 4 α ,7 α -dimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (IIB₁).

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 37, pero sustituyendo como material de partida por el 17-acetato de 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (IIB), 17-acetato de 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (IIB) y 17-acetato de 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (IIB), se obtiene, respectivamente, 3-p-toluenosulfonato de 17-acetato de 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (IIB₁), 3-p-toluenosulfonato de 17-acetato de 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (IIB₁), y 3-p-toluenosulfonato de 17-acetato de 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (IIB₁).

10 Ejemplo 38 (a) 3-p-toluenosulfonato de 4 α ,7 α -dimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (IIB₂) y
15 (b) 3-p-toluenosulfonato de 4 α ,7 α -dimetil-3 β -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (IIB₃)

(a) Una muestra de 940 mg de p-toluenosulfonato de 17-acetato de 4 α ,7 α -dimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (IIB₁) (obtenido en Ejemplo 37) se disuelve con calentamiento en 50 ml de metanol y se trata con 1 ml de ácido clorhídrico concentrado. La solución se deja en reposo a la temperatura ambiente durante unas 20 horas. Entonces se diluye con un volumen igual de agua y se elimina el alcohol bajo presión reducida para dar una goma semi sólida. La fase acuosa se decanta y el residuo se toma en éter. La solución etérea



5 se lava consecutivamente con agua, con solución de bicarbonato de sodio al 4%, con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Una muestra de este material se cristaliza de metanol para dar 3-p-toluenosulfonato de 4 α ,7 α -dimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstando (IIB₂).

10 (b) El residuo de (a) anterior, se toma en 10 ml de piridina, se agrega 0.1 g de anhídrido crómico y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante unas 5 horas. El exceso de ácido crómico se destruye por el agregado de 10 ml de metanol, y la solución se concentra hasta sequedad bajo vacío en un baño de vapor. El residuo se toma en éter y la solución etérea se lava consecutivamente con agua, con solución de bicarbonato de sodio acuoso al 4%, con solución de cloruro de sodio saturada, y se seca sobre sulfato de sodio y el solvente se evapora bajo presión reducida. El residuo, después de destilación azeotrópica con tolueno, de la piridina residual, es cristalino y se recrystaliza de etanol para dar el producto 3-p-toluenosulfonato de 4 α ,7 α -dimetil-3 β -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (IIB₃).

20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 38, pero sustituyendo el 3-p-toluenosulfonato de 17-acetato de 4 α ,7 α -dimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstando (IIB₁) por los materiales de partida siguientes:

25 (1) 3-p-toluenosulfonato de 17-acetato de 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstando (IIB₁),

325136



(2) 3-p-toluenosulfonato de 17-acetato de 2 α ,4 α ,7 α -dimetil-3 β ,
17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II β ₁) y

(3) 3-p-toluenosulfonato de 17-acetato de 2 α ,4 α ,7 α -dimetil-19-
nor-3 β ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano (II β ₁), se obtienen, res-

5

pectivamente,

(1) 3-p-toluenosulfonato de 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidro-
xi-5 α -androstano (II β ₂) y 3-p-toluenosulfonato de 4,7 α -dime-
til-19-nor-3 β -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (II β ₃),

10

(2) 3-p-toluenosulfonato de 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 β ,17 β -dihidroxi--
5 α -androstano (II β ₂) y 3-p-toluenosulfonato de 2 α ,4 α ,7 α -tri-
metil-3 β -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (II β ₃) y

(3) 3-p-toluenosulfonato de 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 β ,17 β -dih-
droxi-5 α -androstano (II β ₂) y 3-toluenosulfonato de 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-
19-nor-3 β -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (II β ₃).

15

Ejemplo 39 (a) 4 α ,7 α -dimetil-5 α -androst-2-en-17-ona (II β ₄),

(b) 3-formiato de 4 α ,7 α -dimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-
17-ona (II β ₅) y

(c) 4 α ,7 α -dimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (II β ₆)

20

Una muestra de 410 mg de 3-p-toluenosulfonato de 4 α ,7 α -di-
metil-3 β -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (II β ₃) (obtenida en Ejemplo 38)
se disuelve con calentamiento en 20 ml de dimetilformamida y la solu-
ción se calienta desde aproximadamente 80 a 85°C durante unos 3.5
días. La solución se vierte en 250 ml de solución de cloruro de so-
dio saturada. Los productos se extraen con cloruro de metileno y -
los extractos se lavan consecutivamente con agua, solución saturada

25



de cloruro de sodio, se secan con sulfato de sodio y se evaporan a presión reducida para dar un residuo oleoso conteniendo $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 5α -androst-2-en-17-ona (IIB_4) y 3-formiato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 3α -hidroxi- 5α -androstan-17-ona (IIB_5).

5

El residuo obtenido anteriormente se disuelve en benceno, se adsorbe en una columna de 10 g de alúmina Fisher A540 y se eluye sobre un sistema gradual de desde 0 a 5% de metanol en benceno durante 20 fracciones de 10 ml cada una. Las primeras varias fracciones son mezcladas y recristalizadas de Skellysolve B para dar prismas incoloros de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 5α -androst-2-en-17-ona (IIB_4). Una fracción media contenía el producto $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 3α -hidroxi- 5α -androstan-17-ona (IIB_5).

10

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 39, pero sustituyendo el 3-p-toluenosulfonato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 3β -hidroxi- 5α -androstan-17-ona (IIB_3) por los siguientes materiales de partida:

15

(1) 3-p-toluenosulfonato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 3β -hidroxi- 5α -androstan-17-ona (IIB_3),

(2) 3-p-toluenosulfonato de $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- 3β -hidroxi- 5α -androstan-17-ona (IIB_3) y

20

(3) 3-p-toluenosulfonato de $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 3β -hidroxi- 5α -androstan-17-ona (IIB_3), se obtiene, respectivamente,

(1) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 5α -androst-2-en-17-ona (IIB_4),

3-formiato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 3α -hidroxi- 5α -androstan-17-ona (IIB_5) y

25

$4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 3α -hidroxi- 5α -androstan-17-ona (IIB_6),



- (2) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 5α -androst-2-en-17-ona ($\text{II}\beta_4$),
 3-formiato de $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 3α -hidroxi- 5α -androstan-17-ona ($\text{II}\beta_5$), y
 $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 3α -hidroxi- 5α -androstan-17-ona ($\text{II}\beta_6$) y
- 5 (3) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- 5α -androst-2-en-17-ona ($\text{II}\beta_1$),
 3-formiato de $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- 3α -hidroxi- 5α -androstan-17-ona ($\text{II}\beta_5$) y
 $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- 3α -hidroxi- 5α -androstan-17-ona ($\text{II}\beta_6$).

10 Ejemplo 40 17-acetato de $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5α -androstano 3-dihidropiranyl éter ($\text{II}\alpha_1$)

A 1.8 g de 17-acetato de $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5α -androstano ($\text{II}\alpha$) (obtenido de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 36) suspendidos en 10 ml de dihidropirano y 50 ml de éter, se agregaron 100 mg de ácido p-toluenosulfónico. La solución etérea se revuelve durante unas 16 horas, se extrae sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio, solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida para dar 17-acetato de $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5α -androstano 3-dihidropiranyl éter ($\text{II}\alpha_1$). Este residuo se emplea en el ejemplo siguiente sin purificación ulterior.

De la misma manera sustituyendo por una cantidad estequiométrica equivalente de

- 25 (1) 17-acetato de $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5α -androstano ($\text{II}\alpha$),



(2) 17-acetato de $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5α -andros-
tano($II\alpha$) y

(3) 17-acetato de $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5α -
androstano ($II\alpha$), se obtienen, respectivamente,

5 (1) 17-acetato de $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5α -andros-
tano 3-dihidropiranyl éter ($II\alpha_1$),

(2) 17-acetato de $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5α -andros-
tano 3-dihidropiranyl éter ($II\alpha_1$) y

10 (3) 17-acetato de $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5α -
androstano 3-dihidropiranyl éter ($II\alpha_1$).

Ejemplo 41 $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5α -androstano 3-dihidro-
piranyl éter ($II\alpha_2$)

15 El residuo compuesto por 17-acetato de $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- $3\alpha, 17\beta$ -
dihidroxi- 5α -androstano 3-dihidropiranyl éter ($II\alpha_1$) (obtenido en -
Ejemplo 40) se disuelve en 100 ml de carbonato de potasio al 5% en -
solución de metanol-agua (4:1) y la mezcla de reacción se calienta a
reflujo durante unas 1.5 horas. Los solventes se eliminan bajo pre-
sión reducida para dar un residuo cristalino compuesto de $4\alpha, 7\alpha$ -dime-
til- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5α -androstano 3-dihidropiranyl éter ($II\alpha_2$), -
20 que se usa en el experimento siguiente sin purificación ulterior.

De la misma manera sustituyendo el residuo que comprende
 $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5α -androstano 3-dihidropiranyl éter
($II\alpha_1$) por residuos que comprenden

25 (1) 17-acetato de $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5α -an-
drostano 3-dihidropiranyl éter ($II\alpha_1$),



(2) 17-acetato de 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 α -andros-
tano 3-dihidropiranyl éter (II α_1) y

(3) 17-acetato de 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi--
5 α -androstano 3-dihidropiranyl éter (II α_1),

se obtienen, respectivamente,

(1) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 α ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano 3-dihidropiranyl éter (II α_2),

(2) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano 3-dihidropiranyl éter (II α_2) y

10 (3) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 α ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano 3-dihidropiranyl éter (II α_2).

Ejemplo 42 4 α ,7 α -dimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona 3-dihidropiranyl éter (II α_3)

15 El residuo cristalino que comprende 4 α ,7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 α -androstano 3-dihidropiranyl éter (II α_2) (obtenido en Ejemplo 41) se toma en 10 ml de piridina y se agrega al complejo - piridina-ácido crómico preparado de 2 g de anhídrido crómico en -- 20 ml de piridina. La mezcla de reacción se revuelve durante unas 5 horas a temperatura ambiente, se diluye con mezcla 1:1 de éter y 20 benceno y se filtra en una placa de Celite (tierra de diatomeas). - El filtrado se lava sucesivamente con agua y solución saturada de - cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se eva-- 25 pora hasta sequedad bajo presión reducida y la piridina residual se destila azeotrópicamente con tolueno bajo presión reducida para dar un residuo que comprende 4 α ,7 α -dimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17--



325136

2001A

ona 3-dihidropiraniil éter ($II\alpha_3$) que se usó sin purificación ulterior en el experimento siguiente.

De la misma manera sustituyendo el residuo que comprende $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- $3\alpha,17\beta$ -dihidroxi- 5α -androstano 3-dihidropiraniil éter ($II\alpha_2$) por residuos que comprenden

5

(1) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- $3\alpha,17\beta$ -dihidroxi- 5α -androstano 3-dihidropiraniil éter ($II\alpha_2$),

(2) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- $3\alpha,17\beta$ -dihidroxi- 5α -androstano 3-dihidropiraniil éter ($II\alpha_2$) y

10

(3) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-19-nor- $3\beta,17\beta$ -dihidroxi- 5α -androstano 3-dihidropiraniil éter ($II\alpha_2$),

se obtienen, respectivamente,

(1) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 3α -hidroxi- 5α -androstano-17-ona 3-dihidropiraniil éter ($II\alpha_3$),

15

(2) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- 3α -hidroxi- 5α -androstano-17-ona 3-dihidropiraniil éter ($II\alpha_3$) y

(3) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 3α -hidroxi- 5α -androstano-17-ona 3-dihidropiraniil éter ($II\alpha_3$).

Ejemplo 43 $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 3α -hidroxi- 5α -androstano-17-ona ($II\alpha_4$)

20

El residuo que comprende $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 3α -hidroxi- 5α -androstano-17-ona 3-dihidropiraniil éter ($II\alpha_3$) (obtenido en Ejemplo 42) se toma en 20 ml de acetona y se le agregan 2 ml de ácido clorhídrico 3 N. La mezcla de reacción, después de reposar a la temperatura ambiente durante la noche, da cristales incoloros que por recristalización de acetona dan $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 3α -hidroxi- 5α -andros

25

325136



tan-17-ona (II α_4).

Seguendo el procedimiento de Ejemplo 43 pero substituyen do el residuo de 4 α ,7 α -dimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona 3-di hidropiraniil éter (II α_3) por aquellos de

5 (1) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona 3-di hidropiraniil éter (II α_3),

(2) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona 3-dihidropiraniil éter (II α_3) y

10 (3) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona 3-dihidropiraniil éter (II α_3),

se obtienen, respectivamente,

(1) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (II α_4),

(2) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (II α_4) y

15 (3) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (II α_4).

Ejemplo 44 (a) 4 α ,7 α -dimetil-5 α -androstano-3,17-diona (V')

(b) 4 α ,7 α -dimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (V')

y 4 α ,7 α -dimetil-3 β -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (V')

20 (a) A una solución de 0.3 g de 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II') (preparado como en Ejemplo 29) en 10 ml de acetona, se agrega enfriando 0.275 ml de reactivo Jones (trióxido de cromo 8N). EL producto impuro (V') se precipita con agua, se filtra, se seca y se recristaliza de acetona-Skellysolve B para dar 4 α ,7 α -dimetil-5 α -androstano-3,17-diona (V').

25 Seguendo el procedimiento de Ejemplo 44, pero sustituye



yendo $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona (II'), por los materiales de partida representativos siguientes:

- (1) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona (II'),
- (2) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona (II'), y
- 5 (3) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona (II'),

se obtienen, respectivamente,

- (1) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 5α -androstan-3,17-diona (V'),
- (2) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- 5α -androstan-3,17-diona (V') y
- 10 (3) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 5α -androstan-3,17-diona (V').

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 44, pero sustituyendo el $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona (II'), por los materiales de partida representativos siguientes:

- (1) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 5β -androstan-3-ona (II') (preparado como en Ejemplo 25),
- 15 (2) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 5β -androstan-3-ona (II') (preparado como en Ejemplo 27),
- (3) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5β -androstan-3-ona (II') y
- (4) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5β -androstan-3-ona (II'),

20 se obtienen, respectivamente,

- (1) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 5β -androstan-3,17-diona (V'),
- (2) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- 5β -androstan-3,17-diona (V'),
- (3) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 5β -androstan-3,17-diona (V') y
- (4) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 5β -androstan-3,17-diona (V').
- 25 (b) Una solución de 300 mg de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 5α -androstan-3,17-



5 diona (V'), obtenida en (a) anterior, en 5 ml de piridina se agrega a una solución de 15 mg de borchidruo de sodio en 20 ml de piridina. La solución se deja en reposo a temperatura ambiente durante unas 2 horas y luego se diluye con agua y se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad al vacío. El residuo se recristaliza y cromatografía sobre una columna de alúmina para dar 4 α ,7 α -dimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (V') y 4 α -7 α -dimetil-3 β -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (V').

10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 44(b), pero sustituyendo 4 α ,7 α -dimetil-5 α -androstan-3,17-diona (V') por los materiales de partida representativos, siguientes:

- 15 (1) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-5 α -androstan-3,17-diona (V'),
 (2) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-5 α -androstan-3,17-diona (V') y
 (3) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-5 α -androstan-3,17-diona (V'),
 se obtienen, respectivamente,

- (1) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (V') y 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 β -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (V'),
 (2) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (V') y 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 β -hidroxi-17-ona (V'), and

- 20 (3) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (V') y 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 β -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (V').

Ejemplo 45 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona 3-tioacetil (III')

25 [4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona 3-(eti-

325136



2001A

leno ditiocetal) cíclico]

5 A una solución de 2 g de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona (II') (preparado como en Ejemplo 29) en 6 ml de ácido acético enfriado a unos 10°C , se agrega 0.7 ml de etanoditiol y --
10 0.7 ml de eterato de trifluoruro de boro. Después de reposar a la temperatura ambiente durante unos 20 minutos, la mezcla de reacción está compuesta por material cristalino. Este se diluye hasta un - volumen de unos 25 ml con agua y hielo. Los cristales se recogen, se lavan con agua, se secan para dar el producto impuro (III'), que por recristalización de una mezcla de metanol y cloruro de metileno, da $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona 3-tiocetal (III').

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 45 pero sustituyendo el material de partida empleado en el mismo, por los compuestos representativos siguientes:

- 15 (1) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona (II'),
(2) $4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona (II')
(obtenido en Ejemplo 31),
(3) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona (II')
(obtenido en Ejemplo 32),
20 (4) $2\alpha,4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona (II'),
(obtenido en Ejemplo 33),
(5) $4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona
(II'),
25 (6) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona
(II'),

325136



965

200LA

- (7) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (II'),
 - (8) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona (II'),
 - (9) $4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona (II'),
 - 5 (10) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona (II'),
 - (11) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona (II'),
 - (12) $4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona (II'),
 - (13) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona (II') y
 - 10 (14) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona (II'),
- se obtienen, respectivamente,
- 15 (1) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona 3-tio-
cetal (III'),
 - (2) $4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona 3-tioce-
tal (III'),
 - (3) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),
 - 20 (4) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona 3-tio-
cetal (III'),
 - (5) $4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona -
3-tiocetal (III'),
 - 25 (6) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona 3-tio-
cetal (III'),

325136



(7) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),

(8) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),

5 (9) $4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),

(10) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),

10 (11) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),

(12) $4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),

(13) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona 3-tiocetal (III') y

15 (14) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona 3-tiocetal (III').

Ejemplo 46 $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona (IV')

20 A una solución de 1 g de $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona 3-tiocetal (III') (obtenido en Ejemplo 45), 30 ml de amoníaco líquido destilado, 15 ml de éter y 5 ml de tetrahidrofurano, se agrega 1 g de metal sodio en trozos pequeños. La solución se refluja durante unos 15 minutos y el color azul se elimina por agregado gota a gota de etanol absoluto. Se hace pasar una corriente rápida de nitrógeno a través del recipiente de reacción para evaporar los solventes. Después de eliminar la mayor parte del amoníaco

25

325136



y otros solventes, se agrega agua. El precipitado resultante se recoge, se lava con agua, se seca y recristaliza de Skellysolve B para dar $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 5α -androstano (IV').

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 46 pero sustituyendo el material de partida empleados en él por los compuestos representativos siguientes:

- (1) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 19 -nor- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),
- 10 (2) $4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),
- (3) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 5α -androstano 3-tiocetal (III'),
- (4) $2\alpha,4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),
- 15 (5) $4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil- 19 -nor- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),
- (6) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- 19 -nor- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),
- (7) $2\alpha,4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil- 19 -nor- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),
- 20 (8) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil- 19 -nor- 17β -hidroxi- 5β -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),
- (9) $4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 5β -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),
- 25 (10) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 5β -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),

325136



2001A

- (11) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil- 17β -hidroxi- 5β -androstan-3-ona - 3-tiocetal (III'),
- (12) $4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 5β -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),
- 5 (13) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5β -androstan-3-ona - 3-tiocetal (III') y
- (14) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil-19-nor- 17β -hidroxi- 5α -androstan-3-ona 3-tiocetal (III'),
- se obtienen respectivamente,
- 10 (1) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5α -androstano (IV'),
- (2) $4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 5α -androstano (IV'),
- (3) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 5α -androstano (IV'),
- (4) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil- 17β -hidroxi- 5α -androstano (IV'),
- (5) $4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5α -androstano (IV'),
- 15 (6) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5α -androstano (IV'),
- (7) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil-19-nor- 17β -hidroxi- 5α -androstano (IV'),
- (8) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5β -androstano (IV'),
- (9) $4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 5β -androstano (IV'),
- 20 (10) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 5β -androstano (IV'),
- (11) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil- 17β -hidroxi- 5β -androstano (IV'),
- (12) $4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5β -androstano (IV'),
- (13) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5β -androstano (IV'),
- (14) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil-19-nor- 17β -hidroxi- 5β -androstano (IV').
- 25



1966

2001A

325136

Ejemplo 47 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (4,7 α -dimetil-19-nortestosterona 3-tiocetal) (III)

5 A una solución de 2 g de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II) en 6 ml de ácido acético enfriado hasta unos - - 10° C, se agrega 0.7 ml de etanoditiol y 0.7 ml de eterato de trifluoro de boro. Después de reposar a la temperatura ambiente durante - unos 20 minutos, la mezcla de reacción está compuesta de material - cristalino. Este se diluye hasta un volumen de unos 25 ml con agua y hielo. Los cristales se recogen, se lavan con agua y se secan para -
10 dar 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 47 pero sustituyendo el material de partida empleado en él por los compuestos siguientes:

- (1) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),
- (2) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),
- 15 (3) 2 α ,4,7 α -17 α -tetrametil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),
- (4) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II),y
- (5) 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (II), se obtienen, respectivamente,

- (1) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (III),
- 20 (2) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (III),

- (3) 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (III),

- (4) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (III) y
- 25

3251365



2001A

(5) 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (III).

Ejemplo 48 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (4,7 α --dimetilestr-4-en-17 β -ol) (IV)

5 A una solución de 1 g de 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (III), 30 ml de amoníaco líquido destilado, 15 ml de éter y 5 ml de tetrahidrofurano, se agrega 1 g de sodio metálico en trozos pequeños. El esteroide pasa a solución rápidamente a medida que el sodio se disuelve. La solución se refluja durante unos 15 minutos y el color azul se elimina por adición gota a gota de etanol absoluto. Se hace pasar una corriente rápida de nitrógeno a través para ayudar a la evaporación de los solventes. Después que casi todo el amoníaco y otros solventes se han eliminado, se agrega agua. El precipitado resultante se recoge, se lava con agua, se seca, cromatografía y recristaliza de Skellysolve B para dar 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV).

10

15

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 48 pero omitiendo el tetrahidrofurano también se obtiene 4,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV).

20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 48 pero sustituyendo el material de partida empleado en él por los compuestos siguientes:

- (1) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (III),
- (2) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal

25 (III),



(3) $2\alpha,4,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (III),

(4) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (III), y

5 (5) $2\alpha,4,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona 3-tiocetal (III), se obtienen, respectivamente,

(1) $4,7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi-4-androsteno (IV),

(2) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi-4-androsteno (IV),

(3) $2\alpha,4,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil- 17β -hidroxi-4-androsteno (IV),

10 (4) $2\alpha,4,7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsteno (IV), y

(5) $2\alpha,4,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsteno (IV).

Ejemplo 49 $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5β -androstando (IV')

15 Una suspensión conteniendo 1 g de $4,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi-4-androsteno (IV) (obtenido en Ejemplo 48) y 0.2 g de paladio al 5% en carbón en 200 ml de alcohol al 95%, se hace reaccionar con hidrógeno hasta que se haya consumido un mol equivalente de hidrógeno. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía empleando una columna de Florisil para dar $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5β -androstando (IV').

20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 49, pero sustituyendo el 5% de paladio en carbón por catalizador Adams (dióxido de platino), también se obtiene $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5β -androstando (IV').

25 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 49 pero sustituyendo

325136

5



2001A

al material de partida empleado en él por los compuestos representativos siguientes:

- (1) 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV),
- (2) 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV),
- 5 (3) 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV),
- (4) 2 α ,4,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV), y
- (5) 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-4-androsteno (IV),

se obtienen, respectivamente,

- (1) 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV¹),
- 10 (2) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV¹),
- (3) 2 α ,4 α ,7 α ,17 α -tetrametil-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV¹),
- (4) 2 α ,4 α ,7 α ,trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV¹), y
- (5) 2 α ,4 α ,7 α ,17 α -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV¹).

15 Ejemplo 50 17-acetato de 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV¹)

Una solución de 0.7 g de 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV¹) (obtenido en Ejemplo 49) en 1.4 ml de piridina y 0.7 ml de anhídrido acético, se conserva a temperatura ambiente -

20 durante unas 16 horas. Se agrega agua lentamente a la mezcla de -

reacción y el producto se extrae con cloruro de metileno, se lava -

con hidróxido de sodio diluído, se satura con una solución de una -

mezcla de cloruro de sodio y bicarbonato de sodio, se seca y se eli -

mina el solvente. El residuo oleoso se cromatografía a través de -

25 una columna de Florisil. Se obtiene un rendimiento de 0.32 g del -

325136



producto deseado, 17-acetato de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV').

De la misma manera haciendo reaccionar $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV') con el anhídrido del ácido hidrocarburo carboxílico apropiado, por ejemplo, a temperaturas entre unos 80° C y 150° C, usando el procedimiento anterior, se producen otros 17-acilatos del mismo tales como el 17-propionato, 17-butilato, 17-valerato, 17-hexanoato, 17-trimetilacetato, 17-isobutilato, 17-isovalerato, 17-ciclohexanocarboxilato, 17-ciclopentilpropionato, 17-p-hexiloxipropionato, 17-benzoato, 17-hemisuccinato, 17-fenilacetato, 17-acrilato, 17-crotonato, 17-undecilenato, 17-propiolato-17-cinnamato, 17-maleato y 17-citraconato.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 50 y el párrafo inmediatamente anterior, pero sustituyendo los materiales de partida por otros 3-desoxi- $4-7\alpha$ -dimetil-17 β -hidroxi esteroides (IV') tales como $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV'), $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV'), $2\alpha,4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV'), $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV') y $2\alpha,4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV'), se obtienen los correspondientes 17-acilatos de los mismos.

Ejemplo 51 $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor-5 β -androstano-17-ona (V').

A una solución de 3 g de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV') (obtenido en Ejemplo 49) en 35 ml de acetona enfriada en un baño de hielo, se agregan 3 ml de reactivo trióxido de cromo 8N (reactivo Jones) gota a gota, mientras se revuelve. Después



de unos 10 minutos la mezcla se diluye hasta un volumen de unos - -
 150 ml con agua. El precipitado se recoge, se lava con agua y se -
 seca para dar el producto deseado (V'). La recristalización de ace-
 tona-Skellysolve B da 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-5 β -androstano-17-ona (V'),
 pura.

5

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 51 pero sustituyendo
 los materiales de partida empleados en él, por los compuestos repre-
 sentativos siguientes:

10

- (1) 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV'),
- (2) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV'),
- (3) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstano (IV'),
- (4) 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona (II'),
- (5) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona (II'),
- (6) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona (II'),
- (7) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona

15

(II), se obtienen, respectivamente,

20

- (1) 4 α ,7 α -dimetil-5 β -androstan-17-ona (V'),
- (2) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-5 β -androstan-17-ona (V'),
- (3) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-5 β -androstan-17-ona (V'),
- (4) 4 α ,7 α -dimetil-5 β -androstano-3,17-diona (V'),
- (5) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-5 β -androstano-3,17-diona (V'),
- (6) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-5 β -androstano-3,17-diona (V') y
- (7) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-5 β -androstano-3,17-diona (V').

25

Ejemplo 52 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-5 β -andros-
 tano (VI')



5 Una suspensión de acetiluro de sodio (20% en xileno) se -
centrifuga y el sedimento se suspende con 10 ml de dimetilsulfóxido.
Una mezcla de 2 g de 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-5 β -androstan-17-ona (V¹)
(obtenida en Ejemplo 51) en 10 ml de dimetilsulfóxido, se mezcla -
con el acetiluro de sodio. Después de conservar la mezcla a la -
temperatura ambiente aproximadamente media hora, ésta se almacena
en un refrigerador durante unas 16 horas. Se agrega agua a la mez
cla helada y el producto se extrae con éter. Los extractos se la-
van con ácido diluído, con bicarbonato de sodio y con agua, y el -
10 solvente se elimina para dar un residuo oleoso. El residuo se cro
matografía primero a través de una columna de Florisil y luego a -
través de alúmina neutra Woelm; la recristalización del producto -
impuro da 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-5 β -androsta
no (VI¹), puro.

15 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 52 pero sustituyen
do el material de partida empleado en él, por los compuestos siguien
tes:

- (1) 4 α ,7 α -dimetil-5 β -androstan-17-ona (V¹),
- (2) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (V¹),
- 20 (3) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-5 β -androstan-17-ona (V¹),
- (4) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona (V¹),
- (5) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-5 β -androstan-17-ona (V¹) y
- (6) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona

se obtienen, respectivamente,

- 25 (1) 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -etinil-5 β -androstano (VI¹),

325136



2001A

- (2) 4 α ,7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-19-nor-5 α -andros-
tano (VI'),
- (3) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-17 α -hidroxi-17 α -etinil-5 β -an-
drostano (VI'),
- 5 (4) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil 5 α -androstano
(VI'),
- (5) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-5 β -andros--
tano (VI') y
- (6) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-19-nor-5 α -an-
drostano (VI').

10

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 52 pero substituyendo el acetiluro de sodio por los reactivos siguientes:

- (a) metilacetiluro de sodio,
- (b) cloroacetiluro de sodio,
- 15 (c) bromoacetiluro de sodio y
- (d) trifluorometilacetiluro de sodio,

se obtienen, respectivamente,

- (a) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α (1-propinil)-5 β -andros-
tano (VI'),
- 20 (b) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -cloroetinil-5 β -andros-
tano (VI'),
- (c) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -bromoetinil-5 β -andros-
tano (VI'), y
- (d) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-etinil-
5 β -androstano (VI').

25



1967

-119-

325136

2001A

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 52 y los dos párrafos anteriores a este, se obtiene:

- (1) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 17α (1-propinil)- 5β -androstando (VI'),
- 5 (2) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 17α -cloroetinil- 5β -androstando (VI'),
- (3) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 17α -bromoetinil- 5β -androstando (VI'),
- (4) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 17α -trifluorometiletinil)- 5β -androstando (VI'),
- 10 (5) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 17 (1-propinil)- 5β -androstando (VI'),
- (6) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 17α -cloroetinil- 5β -androstando (VI'),
- 15 (7) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 17α -bromoetinil- 5β -androstando (VI'),
- (8) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 17α -trifluorometiletinil- 5β -androstando (VI'),
- (9) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 19 -nor- 17β -hidroxi- 17α (1-propinil)- 5β -androstando (VI'),
- 20 (10) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 19 -nor- 17β -hidroxi- 17α -cloroetinil- 5β -androstando (VI'),
- (11) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 19 -nor- 17β -hidroxi- 17α -bromoetinil- 5β -androstando (VI') y
- 25 (12) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 19 -nor- 17β -hidroxi- 17α -trifluorometiletinil- 5β -androstando (VI').

325136



5

Siguiendo los procedimientos de Ejemplo 52 y los dos párra--
fos subsiguientes, pero substituyendo por la respectiva 3-enamina, -
3-cetal, o 3-enol éter de los materiales de partida siguientes - -
(preparados del correspondiente 3-cetoesteroide, por ejemplo, en la
manera indicada en J. Amer. Chem. Soc. 78, 430, ibid. 80, 4717 e -
ibid. 75, 650, respectivamente):

10

- (1) 4 α ,7 α -dimetil-5 β -androstando-3,17-diona (V'),
- (2) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-5 β -androstando-3,17-diona (V'),
- (3) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-5 β -androstando-3,17-diona (V') y
- (4) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-5 β -androstando-3,17-diona (V'),

seguido por clivaje del grupo protector antes mencionado en la posi-
ción-3 para restablecer la función 3-ceto (de la manera descrita en
las publicaciones citadas anteriormente), se obtienen, respectiva--
mente,

15

(1) (a) 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -etnil-5 β -androstan-3-ona
(VI'),

(1) (b) 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α (1-propinil)-5 β -androstan-
3-ona (VI'),

20

(1) (c) 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -cloroetnil-5 β -androstan-
3-ona (VI'),

(1) (d) 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -bromoetnil-5 β -androstan-
3-ona (VI'),

(1) (e) 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometiletetil-5 β -
androstan-3-ona (VI'),

25

(2) (a) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etnil-5 β -andros-



325136

- tan-3-ona (VI'),
- (2) (b) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α (1-propinil)-5 β -an
drostan-3-ona (VI'),
- (2) (c) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -cloroetinil-5 β -an
5 drostan-3-ona (VI'),
- (2) (d) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -bromoetinil-5 β -an
drostan-3-ona (VI'),
- (2) (e) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometiletinil-
5 β -androstan-3-ona (VI'),
- 10 (3) (a) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-17 α -etinil-5 β -androstan--
3-ona (VI'),
- (3) (b) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-17 α (1-propinil)-5 β -andros
tan-3-ona (VI'),
- (3) (c) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-17 α -cloroetinil-5 β -andros
15 tan-3-ona (VI'),
- (3) (d) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-17 α -bromoetinil-5 β -an--
drostan-3-ona (VI'),
- (3) (e) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometiletinil-
5 β -androstan-3-ona (VI'),
- 20 (4) (a) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-5 β -an--
drostan-3-ona (VI'),
- (4) (b) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α (1-propinil)-
5 β -androstan-3-ona (VI'),
- (4) (c) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -cloroetinil-
25 5 β -androstan-3-ona (VI'),



(4) (d) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -bromoetinil-5 β -androstan-3-ona (VI') y

(4) (e) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometiletinil-5 β -androstan-3-ona (VI'),

5

Siguiendo los procedimientos de Ejemplo 52 y los párrafos siguientes, y sustituyendo por los materiales de partida y reactivos siguientes:

(1) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor-5 β -androstan-3 β -hidroxi-17-ona (V') y acetiluro de sodio,

10

(2) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor-5 β -androstan-3 α -hidroxi-17-ona (V') y acetiluro de sodio,

(3) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-5 β -androstan-3 β -hidroxi-17-ona (V') (obtenido en Ejemplo 26) y metilacetiluro de sodio,

15

(4) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-5 β -androstan-3 α -hidroxi-17-ona (V') y metilacetiluro de sodio,

(5) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-5 β -androstan-3 β -hidroxi-17-ona (V') y cloroacetiluro de sodio,

(6) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-5 β -androstan-3 α -hidroxi-17-ona (V') y cloroacetiluro de sodio,

20

(7) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-19-nor-5 β -androstan-3 β -hidroxi-17-ona (V') y trifluorometilacetiluro de sodio,

(8) $2\alpha,4\alpha,7\alpha$ -trimetil-19-nor-5 β -androstan-3 α -hidroxi-17-ona (V') y trifluorometilacetiluro de sodio, se obtienen, respectivamente,

25

(1) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor-3 $\beta,17\beta$ -dihidroxi-17 α -etinil-5 β -andros-



325136

tano (VI'),

(2) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-5 β -andros-
tano (VI'),

5

(3) 4 α ,7 α -dimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α (1-propinil)-5 β -andros-
ta

no (VI'),
(4) 4 α ,7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α (1-propinil)-5 β -andros-
ta

no (VI'),
(5) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -cloroetinil-5 β -an-
drostano (VI'),

10

(6) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -cloroetinil-5 β -an-
drostano (VI'),

(7) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -trifluorome-
tiletinil-5 β -androstano (VI') y

15

(8) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -trifluorome-
tiletinil-5 β -androstano (VI').

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 52 y los párrafos -
siguientes, pero sustituyendo los 5 β -androstanos (V') empleados en
él, por los correspondientes materiales de partida 5 α -androstano -
(V'), se obtienen los correspondientes 17 α -alquinil y haloalquinil-
5 α -androstanos (VI').

20

Ejemplo 53 3-propionato de 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-
17 α -etinil-5 β -androstano (VI')

Una solución de 100 mg de 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dih-
droxi-17 α -etinil-5 β -androstano (VI') (preparada como se describe en
Ejemplo 52) en 0.4 ml de piridina y 0.35 ml de anhídrido propiónico

25



325136

5 se mantiene a temperatura ambiente durante un período de unas 16 - horas. Se agrega hielo y agua y el producto se extrae con éter y se lava sucesivamente con agua, con ácido clorhídrico diluído, con agua, con hidróxido de sodio diluído, con agua y luego se seca. El solvente se separa y el residuo se recristaliza de Skellysolve B - para dar 3-propionato de 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-5 β -androstano (VI').

10 De la misma manera, haciendo reaccionar 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-5 β -androstano (VI') y 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-5 β -androstano (VI') con el anhídrido del ácido hidrocarburo carboxílico apropiado usando el procedimiento anterior, se producen otros 3-acilatos del mismo tales como el 3-butilato, 3-valerato, 3-hexanoato, 3-trimetilacetato, 3-iso-
15 butirato, 3-isovalerato, 3-ciclohexanocarboxilato, 3-ciclopentilpropionato, 3-p-hexiloxipropionato, 3-benzoato, 3-hemisuccinato, 3-fenilacetato, 3-acrilato, 3-crotonato, 3-undecilenato, 3-propiolato, 3-cinnamato, 3-maleato y 3-citraconato.

20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 53 y el párrafo directamente anterior, pero sustituyendo como materiales de partida - por otros 3(α y β)-hidroxi-17 α -etinil esteroides (VI') tales como - 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-5 β -androstano (VI'), 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-5 β -androstano (VI'), 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-17 α -cloroetinil-5 β -androstano (VI'), 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-5 β -androstano (VI'),
25 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -eti-



325136

5 nil-5 β -androstano (VI'), 4 α ,7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-19-nor-5 α -androstano (VI'), 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-5 α -androstano (VI'), 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-19-nor-5 α -androstano (VI'), y 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -cloroetinil-5 β -androstano (VI') se obtienen los correspondientes 3-acilatos de los mismos.

Ejemplo 54 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etil-5 β -androstano (VII')

10 Un catalizador compuesto por una suspensión de 100 g de 1% de paladio en carbón en 30 ml de dioxano (purificado por pasaje a -- través de una columna de alúmina neutra Woelm) se reduce a presión atmosférica con hidrógeno. Una solución de 0.4 g de 4 α ,7 α -dimetil-- 19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etinil-5 β -androstano (VI') (de Ejemplo 52) en 5 ml de dioxano se inyecta en el frasco de reacción a través de un - 15 tapón de goma. La hidrogenación se continúa hasta que 2 mols de hidrógeno (66.5 ml) son consumidos a presión atmosférica. El cataliza dor se elimina por filtración y el filtrado se concentra hasta seque dad en un evaporador rotatorio. El residuo oleoso es cromatografiado a través de una columna de 125 g de Florisil. El material eluido es 20 recristalizado de metanol acuoso. La recristalización del mismo solvente da cristales de 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etil-5 β -androstano (VII').

25 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 54 pero sustituyendo el material de partida empleado en él por los compuestos siguientes:

325136



2001A

- (1) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 17α -etinil- 5β -androstando (VI'),
- (2) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 17α -etinil- 5β -androstando (VI'),
- (3) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 19 -nor- 17β -hidroxi- 17α -etinil- 5β -androstando (VI'),
- 5 (4) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 17α -etinil- 5β -androstan-3-ona (VI'),
- (5) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- 19 -nor- 17β -hidroxi- 17α -etinil- 5β -androstan-3-ona (VI'),
- (6) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 17α -etinil- 5β -androstan-3-ona (VI'),
- 10 (7) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 19 -nor- 17β -hidroxi- 17α -etinil- 5β -androstan-3-ona (VI'), se obtienen las correspondientes 17α -etil contrapartes de (1), (2), (3), (4), (5), (6), y (7) de Fórmula VII'.

Si guiendo el procedimiento de Ejemplo 54 pero sustituyendo el material de partida empleado en él por los compuestos siguientes:

- 15 (1) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- 19 -nor- 17β -hidroxi- 17α (1-propinil)- 5β -androstando (VI'),
- (2) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 17α -etinil- 19 -nor- 5α -androstando (VI'),
- (3) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 17α -etinil- 5α -androstando (VI'),
- 20 (4) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- 19 -nor- 17β -hidroxi- 17α -trifluorometiletinil- 5β -androstando (VI'),
- (5) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 17α (1-propinil)- 5β -androstando (VI'),
- 25 (6) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 17α -etinil- 19 -nor- 5α -an-



900

-127-

325136

2001A

drostano (VI'),

(7) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 17α -trifluorometil- 5β -andro-
tano (VI'),

5

(8) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α (1-propinil)- 5β -an-
drostano (VI'),

(9) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -trifluorometileti-
nil- 5β -androstano (VI'),

(10) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 17α (1-propinil)- 5β -androstan-3-
ona (VI'),

10

(11) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 17α -trifluorometiletinil- 5β -au-
drostan-3-ona (VI'),

(12) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α (1-propinil)- 5β -andro-
stan-3-ona (VI'),

15

(13) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -trifluorometiletinil-
 5β -androstan-3-ona (VI'),

(14) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 17α (1-propinil)- 5β -androstan-
3-ona (VI'),

(15) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 17α -trifluorometiletinil- 5β -
androstan-3-ona (VI'),

20

(16) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α (1-propinil)- 5β -an-
drostan-3-ona (VI') y

(17) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -trifluorometileti-
nil- 5β -androstan-3-ona (VI'),

se obtienen, respectivamente,

25

(1) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -(3-propil)- 5β -androsta



325136

no (VII'),

(2) 4 α ,7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etil-19-nor-5 α -andros--
tano (VII'),

5

(3) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etil-5 α -androstan-
(VII'),

(4) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-5 β -an-
drostano (VII'),

(5) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-17 α -(3-propil)-5 β -androsta-
no (VII'),

10

(6) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etil-19-nor-5 α -an-
drostano (VII'),

(7) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-5 β -andros-
tano (VII'),

(8) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -(3-propil)-5 β -an-
drostano (VII'),

15

(9) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-5 β -
androstano (VII'),

(10) 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -(3-propil)-5 β -androstan-3-
ona (VII'),

20

(11) 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-5 β -androstan-
3-ona (VII'),

(12) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -(3-propil)-5 β -andros-
tan-3-ona (VII'),

25

(13) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-5 β -an-
drostan-3-ona (VII'),



1968

325136

200LA

(14) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 17α -(3-propil)- 5β -androstan-3-ona (VII'),

(15) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 17α -trifluorometil- 5β -androg-
tan-3-ona (VII'),

5

(16) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -(3-propil)- 5β -an-
drostan-3-ona (VII') y

(17) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -trifluorometil- 5β -
androstan-3-ona (VII').

10

Ejemplo 55 $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -etil- 5β -androstan-
3-ona (VII')

15

Una suspensión de 90 ml de 1% de paladio en carbón cataliza-
dor en 50 ml de dioxano (purificado como se describe en Fieser, "Mét-
dos de Química Orgánica", página 368, 2da. edición) se satura con hi-
drógeno a presión atmosférica. Se agregan a la suspensión de dioxano
300 mg de $4, 7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 17α -etil-4-androsten-3-
ona, preparados como en Ejemplo 52, y se hidrogena a la presión atmo-
s-
férica hasta que se hayan consumido dos equivalentes de hidrógeno. La
mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de Celite (tierra -
de diatoméas), el filtrado se concentra hasta sequedad y se cromato-
grafía a través de una columna de 100 g de Florisil cargada en húmedo
con Skellysolve B. La elución por la técnica gradual empleando entre
2 por ciento de acetona-Skellysolve B y 8 por ciento de acetona-Ske-
llysolve B, da, en las últimas fracciones, el producto $4, 7\alpha$ -dimetil-
19-nor- 17β -hidroxi- 17α -etil-4-androsten-3-ona.

25

Las primeras fracciones se mezclan y recristalizan de Ske-



llysolve B para dar $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etil-5 β -androstano-3-ona (VII').

5 De la misma manera que se indica para preparar los diversos 17 α -alquil compuestos (VII') de sus 17 α -alquinil contrapartes (VI') que aparecen después de Ejemplo 54 por sustitución por materia
les de partida apropiados y siguiendo el procedimiento del Ejemplo -
antedicho, la misma sustitución de los mismos 17 α -alquinil esteroides de partida (VI') y el empleo del procedimiento del Ejemplo 55, -
produce asimismo los correspondientes 17 α -alquil- Δ^4 -compuestos y ade-
10 mas los correspondientes 17 α -alquil- β -androstano derivados (VII').

Si siguiendo el procedimiento de Ejemplo 54, pero empleando tres equivalentes de hidrógeno en lugar de dos, da $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etil-5 β -androstano-3-ona (VII'), exclusivamente.
Si siguiendo este procedimiento y empleando los materiales de partida
15 indicados en el párrafo inmediatamente anterior, se producirán los correspondientes 17 α -alquil-5 β -androstano derivados exclusivamente, sin ninguno de los 17 α -alquil- Δ^4 -compuestos.

Ejemplo 56 $4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstano
(VIII')

20 Una solución de 2 g de $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-19-nor-5 β -androstano-17-ona (V) (preparada como en Ejemplo 51) en 100 ml de bromuro de metilmagnesio 2 N en una mezcla de volúmenes iguales de benceno y tetrahidrofurano, se calienta bajo reflujo durante unas 18 horas. La mayor parte del solvente se evapora con una corriente de nitrógeno.
25 El concentrado se vierte en hielo-agua, se acidifica con ácido clor-



5 hídrico diluído y se extrae con éter. El extracto se lava con solución de bicarbonato de sodio, con agua, se seca y se elimina el solvente. Este es cromatografiado a través de una columna de 150 g de alúmina neutra Woelm. El material de partida sin reaccionar (VI') se eluye primero. El producto deseado entonces se eluye y cristaliza de acetona acuosa para dar $4\alpha,7\alpha,17\alpha$ -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstando (VIII').

10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 56 pero sustituyendo el bromuro de metilmagnesio, por los siguientes reactivos Grignard:

- (1) bromuro de etilmagnesio (o cloruro),
 - (2) bromuro de n-propilmagnesio (o cloruro),
 - (3) bromuro de i-propilmagnesio (o cloruro) y
 - (4) bromuro de n-butilmagnesio (o cloruro) se obtiene, respectivamente,
- 15
- (1) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-17 α -etil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstando (VIII'),
 - (2) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-17 α -n-propil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstando (VIII'),
 - (3) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-17 α -i-propil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstando (VIII'), y
 - (4) $4\alpha,7\alpha$ -dimetil-17 α -n-butyl-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstando (VIII').
- 20

25 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 56 y el párrafo que precede a éste, la reacción de los siguientes pares de materiales de partida y reactivos de Grignard:



(1) 4α,7α-dimetil-19-nor-5β-androstano-3,17-diona-3-pirrolidinil enamina (preparado como en el tercer párrafo siguiente al Ejemplo 52) y bromuro de etilmagnesio,

5

(2) 4α,7α-dimetil-5β-androstano-3,17-diona-3-pirrolidinil enamina y bromuro de n-propilmagnesio,

(3) 2α,4α,7α-trimetil-19-nor-5β-androstano-3,17-diona-3-pirrolidinil enamina y bromuro de metilmagnesio,

10

(4) 2α,4α,7α-trimetil-5β-androstano-3,17-diona-3-pirrolidinil enamina y bromuro de metilmagnesio, seguido por hidrólisis de los productos con una base, se producen, respectivamente,

(1) 4α,7α-dimetil-17α-etil-19-nor-17β-hidroxi-5β-androstan-3-ona (VIII'),

(2) 4α,7α-dimetil-17α-n-propil-17β-hidroxi-5β-androstan-3-ona (VIII'),

15

(3) 2α,4α,7α,17α-tetrametil-19-nor-17β-hidroxi-5β-androstan-3-ona (VIII'), y

(4) 2α,4α,7α,17α-tetrametil-17β-hidroxi-5β-androstan-3-ona (VIII').

Si guiendo el procedimiento de Ejemplo 56 y el párrafo siguiente, la reacción de los siguientes pares de materiales de partida y reactivos de Grignard:

20

(1) 4α,7α-dimetil-5β-androstan-17-ona (V') y bromuro de isopropil magnesio,

(2) 4α,7α-dimetil-5β-androstan-17-ona (V') y bromuro de n-butilmagnesio,

25

(3) 2α,4α,7α-trimetil-19-nor-5β-androstan-17-ona (V') y bromuro



325136

de metilmagnesio, y

(4) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 5β -androstano-17-ona (V') y bromuro de etil magnesio, se obtienen, respectivamente,

5

(1) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- 17β -isopropil- 17β -hidroxi- 5β -androstano (VIII'),

(2) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- 17α -n-butyl- 17β -hidroxi- 5β -androstano (VIII'),

(3) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil- 19 -nor- 17β -hidroxi- 5β -androstano (VIII') y

(4) $2\alpha, 4\alpha, 17\alpha$ -trimetil- 17α -etil- 17β -hidroxi- 5β -androstano (VIII'),

10

Los $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil (y $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil)- 17α -alquil- 17β -hidroxi compuestos (VIII') producidos en Ejemplo 56 y los tres párrafos inmediatamente anteriores, pueden convertirse en sus correspondientes 17 -acilatos siguiendo los procedimientos de Ejemplo 30 y los párrafos siguientes.

15

Ejemplo 57 $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5β -androstano (VIII')

20

A una solución de 1 g de $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil- 17β -hidroxi- 5β -androstano-3-ona (VIII') (preparada como en el segundo párrafo siguiente al Ejemplo 56) en 100 ml de tetrahidrofurano, se agrega 1.5 g de tributoxihidruro terciario de aluminio y litio a 0°C , mientras se revuelve. La mezcla de reacción se guarda a unos -15°C durante unas 18 horas. Se agrega ácido acético diluido hasta que coagulan los materiales inorgánicos. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra hasta sequedad, se disuelve en un solvente orgánico y se purifica por cromatografía con una columna de Florisil para dar $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil- 3α ,

25



17 β -dihidroxi-5 β -androstando (VIII¹¹), puro.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 57, pero sustituyendo por los materiales de partida representativos siguientes:

5

(1) 4 α ,7 α -dimetil-17 α -etil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstando-3-ona (VIII¹),

(2) 4 α ,7 α -dimetil-17 α -n-propil-17 β -hidroxi-5 β -androstando-3-ona (VIII¹) y

(3) 2 α ,4 α ,7 α ,17 α -tetrametil-19-nor-17 β -hidroxi-5 β -androstando-3-ona (VIII¹), se obtienen, respectivamente,

10

(1) 4 α ,7 α -dimetil-17 α -etil-19-nor-3 α ,17 β -dihidroxi-5 β -androstando (VIII¹¹),

(2) 4 α ,7 α -dimetil-17 α -n-propil-3 α ,17 β -dihidroxi-5 β -androstando (VIII¹¹) y

15

(3) 2 α ,4 α ,7 α ,17 α -tetrametil-19-nor-3 α ,17 β -dihidroxi-5 β -androstando (VIII¹).

Ejemplo 58 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etil-5 β -androstando (VII¹¹)

20

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 57, pero sustituyendo por 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etil-5 β -androstando-3-ona (VII¹) (de Ejemplo 55) como material de partida, se obtiene 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etil-5 β -androstando (VII¹¹).

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 58 pero sustituyendo por los materiales de partida representativos siguientes:

25

(1) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -etil-5 β -androstando-3-ona (VII¹),



(2) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-17 α -etil-5 β -androstan-3-ona
(VII') y

(3) 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -etil-5 β -androstan-3-ona (VII'),
se obtienen, respectivamente,

5 (1) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etil-5 β -andros-
tano(VII''),

(2) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etil-5 β -androstan-
(VII'') y

(3) 4 α ,7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etil-5 β -androstan-
(VII'').

10 Ejemplo 59 4 α ,7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-5 β -androstan-
(VI'')

Si siguiendo el procedimiento de Ejemplo 57 pero sustituyendo
el material de partida por 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -etinil-5 β -an-
drostan-3-ona (VI') (preparado como en el cuarto párrafo siguiente al
15 Ejemplo 52), se obtiene 4 α ,7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-5 β -
androstan-3-ona (VI'').

Si siguiendo el procedimiento del Ejemplo 59 pero sustituyendo
por los materiales de partida representativos siguientes:

20 (1) 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -(1-propinil)-5 β -androstan-3-ona
(VI'),

(2) 4 α ,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-17 α -bromoetinil-5 β -androstan-3-ona
(VI'),

(3) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-17 α -etinil-5 β -androstan-3-ona
(VI'),

25 (4) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -cloroetinil-5 β -an-



325136

drostan-3-ona (VI'), y

(5) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometiletinil-5 β -androstano-3-ona (VI'), se obtienen, respectivamente,

5

(1) 4 α ,7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α (1-propinil)-5 β -androstano (VI''),

(2) 4 α ,7 α -dimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -bromoetinil-5 β -androstano (VI''),

(3) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-5 β -androstano (VI''),

10

(4) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-5 β -androstano (VI''), y

(5) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-3 α ,17 β -dihidroxi-17 α -etinil-5 β -androstano (VI'').

Ejemplo 60 4 α ,7 α -dimetil-3 α -hidroxi-5 β -androstan-17-ona (V')

15

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 57, pero sustituyendo el material de partida por 4 α ,7 α -dimetil-5 β -androstano-3,17-diona (V') (preparado como en el párrafo siguiente del Ejemplo 51), se obtiene 4 α ,7 α -dimetil-3 α -hidroxi-5 β -androstan-17-ona (V').

20

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 60, pero sustituyendo do por materiales de partida representativos siguientes:

(1) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-5 β -androstano-3,17-diona (V'),

(2) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-5 β -androstano-3,17-diona (V') y

(3) 2 α ,4 α ,7 α -trimetil-19-nor-5 β -androstano-3,17-diona (V),

se obtienen, respectivamente,

25

(1) 4 α ,7 α -dimetil-19-nor-3 α -hidroxi-5 β -androstan-17-ona (V''),



- (2) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 3α -hidroxi- 5β -androstano-17-ona (V'') y
- (3) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- 3α -hidroxi- 5β -androstano-17-ona - (V'').

Ejemplo 61 $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5β -androstano (II'')

5

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 57 pero sustituyendo el material de partida por $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- 17β -hidroxi- 5β -androstano-3-ona (II') (preparado como en Ejemplo 25), se obtiene $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5β -androstano (II'').

10

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 61, pero sustituyendo por los materiales de partida representativos siguientes:

(1) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5β -androstano-3-ona (II'),

(2) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- 17β -hidroxi- 5β -androstano-3-ona (II')

(preparado como en Ejemplo 27),

(3) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- 17β -hidroxi- 5β -androstano-3-ona -

15

(II')

(4) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil- 17β -hidroxi- 5β -androstano-3-ona (II')

(preparado como en Ejemplo 28) y

(5) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil-19-nor- 17β -hidroxi- 5β -androstano-

3-ona (II'), se obtienen, respectivamente,

20

(1) $4\alpha, 7\alpha$ -dimetil-19-nor- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5β -androstano (II''),

(2) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5β -androstano (II''),

(3) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha$ -trimetil-19-nor- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5β -androstano -

(II''),

(4) $2\alpha, 4\alpha, 7\alpha, 17\alpha$ -tetrametil- $3\alpha, 17\beta$ -dihidroxi- 5β -androstano - -

25

(II'') y



(5) 2 α ,4 α ,7 α ,17 α -tetrametil-19-nor-3 α ,17 β -dihidroxi-5 β -androsta
no (II').

5

10

15

Como se ha indicado aquí anteriormente, los compuestos de esta invención son útiles en terapéutica por sus actividades, anabó-
ca, antifertilizante, antiandrogénica, antiestrogénica e hipocoles-
terolémica (es decir, al disminuir el colesterol de la sangre) y -
particularmente para el tratamiento de la aterosclerosis y arterioes-
clerosis. La administración a los mamíferos, incluyendo seres huma-
nos, depende del compuesto en particular de que se trata, de la gra-
vedad de la enfermedad a ser tratada y de la respuesta individual a-
la medicación. En general, una dosis de aproximadamente 5 a 1000 mg
de cada uno de los compuestos señalados en Ejemplos 1 a 61 y compren-
didos por las Fórmulas I a VII y II' a VIII', se administra de una a
tres veces al día, y preferentemente de desde unos 50 hasta unos 500
mg de los mismos de una a tres veces diarias, para el tratamiento de
enfermedades relacionadas con las actividades mencionadas anterior-
mente, cuando se incorporan en composiciones farmacéuticas convencio-
nales.

20

Los ejemplos siguientes ilustran la incorporación de los -
ingredientes activos de esta invención en fórmulas farmacéuticas.

Ejemplo 62 Tabletas comprimidas

Una partida de 10,000 tabletas comprimidas, conteniendo ca-
da una 10 mg de 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona, se prepa-
ra a partir de los ingredientes siguientes:

25

4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona 100 gm

325136



2001A

Fosfato dicálcico	2500 gm
Metilcelulosa, F.E.U. (15 cps)	65 gm
Talco, tamizado	450 gm
Estearato de calcio, polvo fino	35 gm

5 La 4,7 α -dimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona y el fosfato dicálcico se mezclan bien, se granulan con solución al 7.5 por ciento de metilcelulosa en agua, se pasan a través de un tamíz No.8 y se secan a 120^oF. Los gránulos secados se pasan a través de un tamíz No.12, se mezclan perfectamente con el talco y el estearato y se comprimen a tabletas.

10

Se da una tableta tres veces al día para el tratamiento oral de la hipercolesterolemia en seres humanos adultos.

Ejemplo 63 Cápsulas de gelatina dura

15

Un lote de 1000 cápsulas de gelatina dura, conteniendo cada una 100 mg de 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona se prepara a partir de los siguientes ingredientes:

20

2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona, micronizada	100 gm
Almidón, secado	150 gm
Estearato de calcio	2 gm
Talco	3 gm

25

El almidón, talco y el estearato se mezclan bien y se incorpora la 2 α ,4,7 α -trimetil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona a la mezcla. El total se mezcla bien y se llenan cápsulas de gelatina dura de dos piezas.



Las cápsulas se usan para la reducción de los niveles del colesterol en seres humanos adultos a una dosis de 3 a 6 cápsulas diarias.

Ejemplo 64 Cápsulas de gelatina blanda

5

Una partida de 1000 cápsulas de gelatina blanda, conteniendo cada una 50 mg de 2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona y aceite de maíz se prepara a partir de los materiales siguientes:

10

2 α ,4,7 α ,17 α -tetrametil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona, micronizado	50 gm
Aceite de maíz	q.s.

Una dispersión uniforme del ingrediente activo en el aceite de maíz se prepara y la dispersión se coloca en cápsulas de gelatina blanda por medios convencionales.

15

Se administra una cápsula tres veces diarias para el tratamiento de la hipercolesterolemia en los seres humanos adultos.

Ejemplo 65 Suspensión oral acuosa

Una suspensión oral acuosa conteniendo en cada 5 ml 500 mg de 4,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-4-androsteno se prepara a partir de los materiales siguientes:

20

4,7 α -dimetil-19-nor-3 β ,17 β -dihidroxi-4-androsteno, micronizado	1000 gm
Metilparabeno, F.E.U.	7.5 gm
Propilparabeno, F.E.U.	2.5 gm
Sacarina sódica	12.5 gm
Ciclamato de sodio	2.5 gm

325136



2001A

	Glicerina	3000 ml
	Tragacanto en polvo	100 gm
	Esencia de naranja aromatizante	10 gm
	Color anaranjado F.D. y C	7.5 gm
5	Agua desionizada, c.s.p.	10,000 ml

Se emplea una cucharadita (5 ml) tres veces diarias en el tratamiento de la hipercolesterolemia en seres humanos adultos.

Ejemplo 66 Suspensión acuosa para inyección

Se prepara un vehículo para suspensión a partir de los siguientes materiales:

10	Poliétilen glicol 4000	30 gm
	Cloruro de Potasio	11.2 gm
	Polisorbato 80	2 gm
	Metilparabeno	1.8 gm
15	Propilparabeno	0.2 gm
	Agua para inyección c.s.p.	1000 ml

Se agregan los parabenos a una mayor porción del agua y se disuelven en ella revolviendo y calentando a 65° C. La solución resultante se enfría a temperatura ambiente y el resto de los ingredientes se agregan y disuelven. Se agrega el resto del agua para llevar al volumen requerido y se esteriliza la solución por filtración. El vehículo estéril así preparado entonces se mezcla con - - 50 gm de 4,7 α ,17 α -trimetil-3 β ,17 β -dihidroxi-4-androsteno que ha sido previamente reducido a un tamaño de partícula menor de unos 10 - 25 micrones y esterilizado con gas óxido de etileno. La mezcla se pasa



1 a través de un molino coloidal esterilizado y se llenan con
 ella, bajo condiciones asépticas, recipientes estériles que
 luego se sellan.

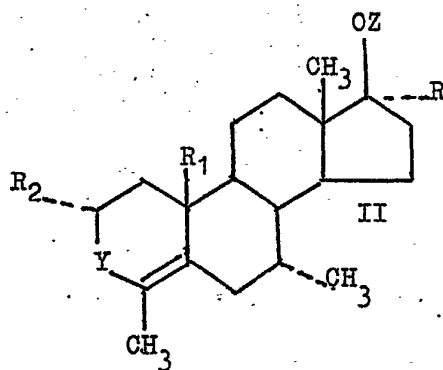
5 Cada mililitro de esta suspensión contiene 50 mg
 de 4,7 α , 17 α -trimetil-3 β , 17 β -dihidroxi-4-androsteno. La
 suspensión se usa por vía intramuscular en dosis de 1 ml.
 para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

N O T A . -

=====

10 La presente patente de invención, comprende las
 siguientes reivindicaciones:

15 1.- Procedimiento para la producción de nuevos
 compuestos esteroides de la fórmula (II)



en donde R, R₁ y R₂ son seleccionados del grupo constituido
 por hidrógeno y metilo; Z es seleccionado del grupo consti-
 tuído por hidrógeno, tetrahidropiraniilo y el radical acilo
 inferior de un ácido orgánico carboxílico conteniendo de uno

325136

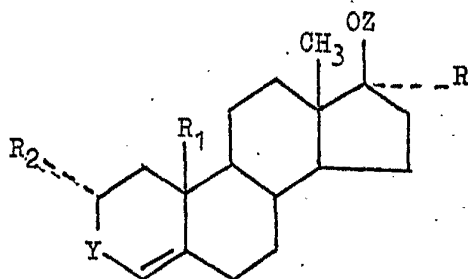


1966

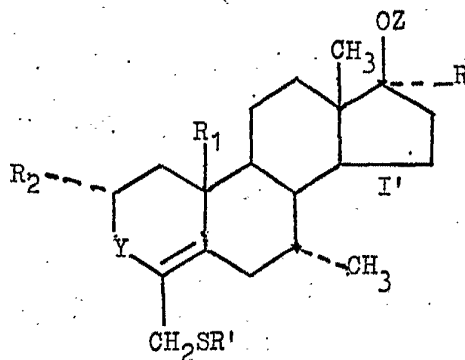
- 143.-

a doce átomos de carbono, inclusive; Y es seleccionado del grupo constituido por el radical metileno (>CH_2), el radical carbonilo (>C=O), ($\text{>C} \begin{matrix} \text{OZ} \\ \text{H} \end{matrix}$) y ($\text{>C} \begin{matrix} \text{OZ} \\ \text{H} \end{matrix}$), teniendo Z el mismo significado que anteriormente, caracterizado por las siguientes fases:

(1) condensar un compuesto de la fórmula (1)



en donde R, R₁, R₂, Y y Z tienen el mismo significado que anteriormente, por tratamiento con un formaldehído de la fórmula $(\text{HCHO})_n$, en donde n es un número entero, y un tiol de la fórmula R'SH, en donde R' es un radical orgánico con-
teniendo de uno a doce átomos de carbono, inclusive, y es seleccionado del grupo constituido por alquilo y arilo, en presencia de un catalizador, para dar un compuesto 4-organo-
notiométilo de la fórmula (I')

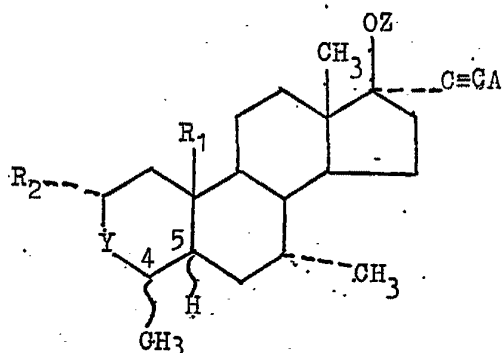




1 en donde R, R', R₁, R₂, Y y Z tienen el mismo significado que anteriormente y

5 (2) desulfurar un compuesto correspondiente así producido de fórmula I' por tratamiento con níquel Raney para dar un compuesto correspondiente de Fórmula II, anterior.

2.- Procedimiento para la producción de nuevos compuestos esteroides de la fórmula

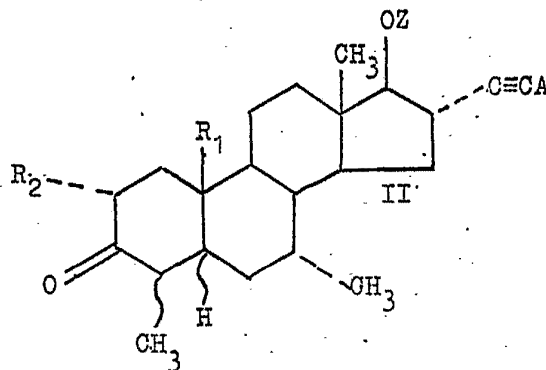


20 en donde \int es una expresión genérica que denota α - y β -enlaces y mezclas de los mismos; la unión de átomo de carbono 4(5) es seleccionada del grupo constituido por simple enlaces y doble enlaces, con la condición de que el átomo de hidrógeno-5 esté ausente cuando la unión de átomos de carbono 4(5) sea un doble enlace; R₁ y R₂ son seleccionados del grupo constituido por hidrógeno y metileno; Y es seleccionado del grupo constituido por el radical metilo (\int CH₂) el radical carbonilo (\int C=O). (\int C $\begin{matrix} \text{OZ} \\ \text{---} \\ \text{H} \end{matrix}$) y (\int C $\begin{matrix} \text{OZ} \\ \text{---} \\ \text{H} \end{matrix}$), siendo Z seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, tetrahidropirano y el radical acilo inferior de un ácido orgánico

25



1
3.- Procedimiento para la producción de nuevos
esteroides de la fórmula (II)



10 en donde es una expresión genérica que denota α - y β -enla-
ces y mezclas de los mismos; la unión de átomos de carbono
4(5), es seleccionada del grupo constituido por simples enla-
ces y dobles enlaces, con la condición de que el átomo de hi-
drógeno-5 esté ausente cuando la unión de átomos de carbono
15 4(5) sea un doble enlace; R_1 y R_2 son seleccionados del grupo
constituido por hidrógeno y metilo; Z es seleccionado del
grupo constituido por hidrógeno, tetrahidropiraniilo y el ra-
dical acilo inferior de un ácido orgánico carboxílico conte-
niendo de uno a doce átomos de carbono, inclusive; A es se-
20 leccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo in-
ferior de uno a doce átomos de carbono, inclusive, cloro,
bromo y trifluorometilo, caracterizado porque consiste en: (1)
someter a alquilación en la posición-17 α un compuesto co-
rrespondiente a la fórmula (I)

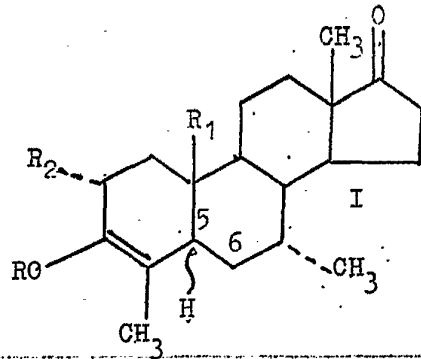
25

325136



1966

- 147.-



en donde δ , R_1 y R_2 tienen el mismo significado que anteriormente, la unión de átomos de carbono 5(6) es seleccionada del grupo constituido por simples enlaces y dobles enlaces, con la condición de que el átomo de hidrógeno-5 esté ausente - cuando la unión de átomos de carbono-5(6) sea un doble enlace y R es seleccionado del grupo constituido por alquilo de uno a cinco átomos de carbono, inclusive, y un radical amino cíclico de la fórmula $\text{-(N(CH}_2)_n\text{)}$ en donde n es seleccionado del grupo constituido por los enteros cuatro y cinco, y (2) el paso adicional de hidrolizar en la posición-3 para obtener un compuesto correspondiente de la fórmula II, anterior.

4.- Procedimiento para la producción de nuevos compuestos esteroides.

Madrid, a -5 ABR. 1966

CARLOS ROEB
P. R.

25