

329.219



RAN 4104/51

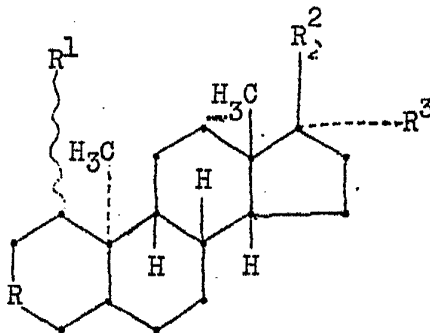
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE NUEVOS 9BETA,10ALFA-
ESTEROIDES", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE
& CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos 9beta,10alfa-
esteroides de la fórmula



I



en la que

- R^1 es flúor, cloro, bromo, ciano, alcoxilo, aciloxilo, alkiltio, aralkiltio, acetiltio, propioniltio u oxo;
5. R^2 independientemente, es hidroxilo, aciloxilo, alcoxilo, benciloxilo, ciclopenten-1-ilo, 1'-etoxiciclopentilo o tetrahidropirani-
xilo;
10. R^3 independientemente, es hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino;
- R^2 y R^3 juntos, son oxo; y
- R (cuando R^1 es flúor, cloro, bromo, ciano, alcoxilo, aciloxilo, alkiltio, aralkiltio, acetiltio o propioniltio) es un sistema
15. 3-ceto-delta⁴,
3-ceto-delta^{1,4},
3-ceto-delta^{4,6},
3-ceto-delta^{1,4,6},
3-aciloxi-delta^{3,5} o
20. 3-aciloxi-delta^{2,4,6}

o bien (cuando R^1 es oxo) un sistema

25. 3-ceto-delta⁴,
4-ceto-delta^{4,6},
3-aciloxi-delta^{3,5} o
3-aciloxi-delta^{2,4,6}.



Los grupos aciloxilo representados por los símbolos R^1 y R^2 , así como los grupos 3-aciloxilo, contienen de preferencia el radical ácido de un ácido carboxílico con 1 a 20 átomos de carbono, alifático, cicloalifático, aralifático o aromático, saturado o insaturado. Ejemplos de tales ácidos son: el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido pivalínico, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido caprónico, el ácido enántico, el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido succínico, el ácido malónico y el ácido benzoico.

Los grupos alcoxilo o alquiltio representados por el símbolo R^1 o un grupo alcoxilo representado por símbolo R^2 contienen de preferencia 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos son: metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo terciario, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo o metiltio, etiltio, propiltio, butiltio terciario, ciclopentiltio o ciclohexiltio.

Los grupos de alquilo, alquenilo y alquinilo representados por el símbolo R^3 contienen de preferencia 1 a 5 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos son: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo, vinilo, alilo, 1'- y 2'-metililo, etinilo y propargilo. Un grupo aralquilo es, por ejemplo, un grupo fenil-alquilo en el que "alquilo" tiene el significado expuesto antes. Un grupo tal es, por ejemplo, bencilo.



Ejemplos de los 9beta,10alfa-esteroides de la fórmula I son:

- la lbeta-acetiltio-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-
-androsta-4,6-dien-3-ona,
5. la lbeta-acetiltio-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-
androst-4-en-3-ona,
- la lbeta-propioniltio-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-
androsta-4,6-dien-3-ona,
10. la lbeta-aceltiltio-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-
-dien-3-ona,
- la lbeta-propioniltio-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-
4,6-dien-3-ona,
- la lbeta-etiltio-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-
androsta-4,6-dien-3-ona,
15. la lbeta-etiltio-17alfa-metil-17beta-acetoci-9beta,10alfa-
androsta-4,6-dien-3-ona,
- la lbeta-etiltio-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-
androst-4-en-3-ona,
- la lbeta-metiltio-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-
20. androsta-4,6-dien-3-ona.



- la lbeta-benciltio-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona,
- la lbeta-ciano-17alfa-metil-17beta-acetoxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona,
5. la lbeta-ciano-17alfa-metil-17beta-acetoxi-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona,
- la l-ciano-17alfa-metil-17beta-acetoxi-9beta,10alfa-androsta-1,4,6-trien-3-ona,
10. la lbeta,17beta-diacetoxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona,
- la lbeta,17beta-diacetoxi-17alfa-metil-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona,
- la lbeta,17beta-diacetoxi-17alfa-metil-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona,
15. la lbeta-acetoxi-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona.
- la 17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-1,3-diona,
- la 17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-1,3-diona,
20. la l,17beta-diacetoxi-9beta,10alfa-androsta-1,4,6-trien-



3-ona

la lxi,17beta-diacetoxi-17alfa-metil-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona,

5. la lxi-metoxi-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona,

la l-metoxi-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-1,4,6-trien-3-ona,

la lxi-metoxi-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androst-4-en-3-ona,

10. la lxi-metoxi-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona,

la l-metoxi-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-1,4,6-trien-3-ona,

15. la lxi,17beta-di-tetrahidropirani-oxi-17alfa-metil-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona,

la lxi-cloro-17beta-acetoxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona,

la l-cloro-17beta-acetoxi-9beta,10alfa-androsta-1,4,6-trien-3-ona,

20. la lxi-cloro-17alfa-metil-17beta-acetoxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona,



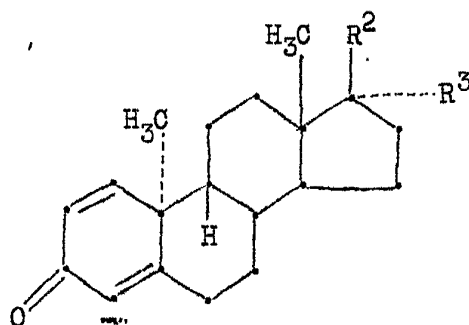
la 1-cloro-17alfa-metil-17beta-acetoxi-9beta,10alfa-androsta-1,4,6-trien-3-ona, y

la 1xi-bromo-17alfa-metil-17beta-acetoxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona.

5. Los nuevos 9beta,10alfa-esteroides de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos ya de sí conocidos en la química de los esteroides de configuración normal (es decir, 9alfa, 10beta).

10. La introducción de un grupo 1-ciano puede lograrse, por ejemplo, mediante adición de cianuro de hidrógeno al enlace doble delta¹ de un 3-ceto-delta^{1,4}- o 3-ceto-delta^{1,4,6}-9beta,10alfa-esteroide, en particular de uno de la fórmula

15.



II

20. en la que

R² y R³ tienen el significado expuesto antes,



- o un derivado suyo 6-dehidro, por medio de cianuros alcalinos (como el cianuro potásico) en disolventes orgánicos, de preferencia polares (como los alcoholes, el dioxano o la dimetilformamida), a temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de reflujo (véanse las patentes norteamericanas número 3,088,952 y 3,054,809). El grupo 1-ciano puede introducirse además con cianuro de hidrógeno formado in situ; por ejemplo, mediante tratamiento de los citados 9beta,10alfa-esteroides de la fórmula II con acetocianhidrina en presencia de una base (por ejemplo, un hidróxido o carbonato alcalino), de preferencia con calentamiento, por ejemplo a la temperatura de reflujo (véase Bull. Soc. Chim. France 1963, 2471).

- Por reacción de 3-ceto-delta^{1,4} o 3-ceto-delta^{1,4,6}-9beta,10alfa-esteroides (en particular, los de la fórmula II) con alquilmcaptanos o arilmcaptanos se obtienen 1-aralquil- o 1-alquiltio-3-ceto-delta⁴-9beta,10alfa-esteroides o sus derivados 6-dehidro; y por reacción con ácido tioacético o ácido tiopropiónico, se obtienen los correspondientes compuestos 1-acetiltio o 1-propioniltio (véase Chem. Ber 96, 10 (1963); J. Org. Chem. 24, 277 (1959) y 27, 2693 (1962), así como J. A. Chem. Soc. 81, 1224 (1957)).

- Estas reacciones pueden llevarse a cabo con empleo del mercaptano o el tioácido como disolvente, o en presencia de otros disolventes (por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, como el benceno, o éteres, como el dioxano), a tempera-



turas superiores o inferiores a la ambiente, pero de preferencia entre 0 y 80°. Las reacciones, si se quiere, pueden efectuarse en presencia de un catalizador (por ejemplo, piperidina o ácido clorhídrico).

5. Para la síntesis de los 9beta,10alfa-esteroides de la fórmula I en que R¹ representa un grupo aciloxilo, alcoxilo, flúor, cloro o bromo, se procede convenientemente esterificando o eterificando el grupo 1-hidroxilo de un 1-hidroxi-3-ceto-delta⁴-9beta,10alfa-esteroide o de su derivado 6-dehidro, o substituyendo dicho grupo, en forma libre o esterificada, por los átomos de halógeno que se han mencionado.

15. La esterificación y la eterificación del grupo 1-hidroxilo puede efectuarse también por métodos ya de sí conocidos, por ejemplo por tratamiento con un agente de acilación (por ejemplo, un anhídrido de ácido, como el anhídrido acético), en presencia de una base, como la piridina. La eterificación puede realizarse, por ejemplo, con un haluro de alquilo (como el yoduro de metilo o de etilo) en presencia de una base (como lejía potásica metanólica).

25. La substitución de un grupo 1-hidroxilo o 1-aciloxilo por un átomo de flúor, de cloro o de bromo puede llevarse a cabo, por ejemplo, tratando con ácido fluorhídrico, clorhídrico o bromhídrico un 9beta,10alfa-esteroide correspondentemente substituido, en particular un 1-hidroxi- o 1-acilo-



- xi-3-ceto-delta⁴-9beta,10alfa-esteroide, o su derivado 6-dehidro. Esta reacción se efectua de preferencia a la temperatura ambiente (por ejemplo, a 20-25°), en un disolvente orgánico inerte no cetónico ni alcohólico (por ejemplo, en hidrocarburos alifáticos o aromáticos, como el éter de petróleo o el benceno, el tolueno, o el xileno, o en hidrocarburos halogenados, como el cloruro de metileno, el cloroformo, el tetracloruro de carbono o el clorobenceno, en hidrocarburos nitrados, como el nitrobenceno, o en éteres, como el éter dietílico, el dioxano o el tetrahidrofurano).
- 5.
- 10.

- De conveniencia, el ácido fluorhídrico, clorhídrico o bromhídrico se introduce en forma de gas seco en una solución del 1-hidroxi- o 1-aciloxi-3-ceto-delta⁴-9beta,10alfasteroide, o de un derivado 6-dehidro suyo, en uno de los disolventes citados, de conveniencia en un tipo de 1/2 hora aproximadamente a 10 horas aproximadamente. El curso de la reacción puede seguirse en tal caso por cromatografía de capa delgada o por medición del espectro de absorción ultravioleta de la mezcla reaccional.
- 15.

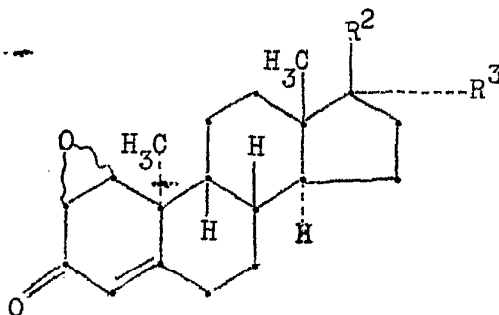
- Un 1-hidroxi-9beta,10alfa-esteroide puede sintetizarse, por ejemplo, mediante reacción de un 3-hidroxi-delta¹-9beta,10alfa-esteroide con N-bromosuccinimida, en presencia de ácido perclórico en butanol terciario, e hidrogenación catalítica del 3-ceto-1-hidroxi-2-bromo-9beta,10alfa-esteroide intermedio formado; o mediante adición de ácido hipobromoso
- 20.
- 25.



al enlace doble δ^1 de un 3-ceto- δ^1 -9 β ,10 α -esteroide e hidrogenación catalítica consecutiva del intermediario bromohidrílico así formado, como antes (véase J. Chem. Soc. 1959, 4136).

5. Un 1-halogen, y en particular un 1-cloro-3-ceto- δ^1 -, $\delta^1,4$ - o $\delta^1,4,6$ -9 β ,10 α -esteroide, puede sintetizarse también por reacción de un 1,3-diceto-9 β ,10 α -esteroide, o respectivamente su derivado 4-dehidro- o 4,6-bisdehidro, con un haluro de ácido, en particular un cloruro de ácido como el cloruro de oxalilo, el cloruro de sulfuro o el oxiclорuro de fósforo.
- 10.

- Un método preferido para introducir un grupo 1-aciloxilo o 1-alcoxilo o un átomo de 1-flúor, 1-cloro o 1-bromo consiste en disociar el anillo epoxídico de un 1,2-epoxi-9 β ,10 α -esteroide, en particular uno de la fórmula
- 15.



III

20.



donde

- R^2 y R^3 tienen el significado expuesto antes, o un derivado 6-dehidro suyo, por tratamiento con un agente de reducción, reoxidar a grupo 3-ceto un grupo 3-hidroxilo formado simultáneamente y esterificar, eterificar o substituir por un átomo de flúor, de cloro o de bromo, tal como se ha descrito antes, el grupo 1-hidroxilo del 9beta,10alfa-esteroide obtenido. La disociación del anillo 1,2-epoxídico puede efectuarse, por ejemplo, con litio en amoníaco líquido (véase la patente sudafricana número 63/5165) o con hidruro de litio-aluminio. La reoxidación de un grupo 3-hidroxilo a grupo 3-ceto se efectúa con dióxido de manganeso en ácido acético glacial o cloroformo. Si la reoxidación anterior, (o sea la oxidación de la agrupación 1,3-dihidroxi-delta⁴ o -delta^{4,6}) se efectúa con agentes de oxidación más fuertes (por ejemplo, ácido crómico en ácido acético glacial o en dimetilformamida), se obtienen 1,3-diceto-delta⁴- o respectivamente - delta^{4,6}-9beta, 10alfa-esteroides.

- La síntesis de los 1,2-epoxi-esteroides de la fórmula III o de sus derivados 6-dehidro se efectúa convenientemente por tratamiento de 9beta,10alfa-esteroides de la fórmula II, o sus derivados 6-dehidro, con peróxido de hidrógeno, en presencia de álcali (Véase la solicitud núm. 329.220 registrada en la misma fecha que ésta).

- Los compuestos de la fórmula general I en que



- R^1 presenta la configuración beta pueden, mediante una secuencia reaccional de halogenación, 1,2-dehidrogenación y 1,2-hidrogenación, transponerse a los correspondientes compuestos en que R^1 tiene configuración alfa. Así, por ejemplo, por
5. tratamiento con bromo en ácido acético glacial puede transformarse un 1beta-ciano-3-ceto-9beta,10alfa-esteroide en un 1beta-ciano-2-bromo-3-ceto-9beta,10alfa-esteroide; este último, con agentes de dehidrohalogenación, como la piridina, convertirse en un 1-cianodelta¹-3-ceto-9beta,10alfa-esteroide; y éste, por hidrogenación catalítica (por ejemplo, con metales nobles, como el paladio), transformarse en un 1alfa-ciano-3-ceto-9beta,10alfa-esteroide.

- En los compuestos de la fórmula I obtenidos pueden introducirse, siempre que no estén ya presentes,
15. enlaces dobles en la posición 1 y/o 6. Los compuestos de la fórmula general I en que R represente un sistema 3-ceto-delta⁴ o -delta^{4,6} pueden transformarse en 3-aciloxi-delta^{3,5} o respectivamente -delta^{2,4,6}-9beta,10alfa-esteroides.

- Para estos pasos de reacción pueden hallar empleo los métodos conocidos por la química de los esteroides normales.
- 20.

- La esterificación enólica puede realizarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente de acilación, en presencia de un catalizador (por ejemplo, con acetato de isopropenilo en presencia de ácido p-toluensulfónico).
- 25.



La introducción de enlaces dobles en la posición 1 y / o 6 puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante tratamiento con agentes de deshidrogenación (como el cloranilo o la 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona). Un enlace doble delta¹ puede introducirse con pentóxido de yodo, ácido peryódico, dióxido de selenio o tetraacetato de plomo, por vía microbiosa o mediante una secuencia reaccional de halogenación y de hidrohalogenación.

Los compuestos de este invento de fórmula I son farmacéuticamente útiles en virtud de su actividad hormonal o antihormonal. Así, algunos de los compuestos de la fórmula I son útiles como agentes anabólicos. Algunos de los compuestos de la fórmula I son también útiles como agentes androgénicos y/o antigonadotrópicos. Los compuestos que tienen un sustituyente 1-acetiltio son particularmente útiles en virtud de su gran coeficiente anabólico/androgénico. Los compuestos de la fórmula I pueden usarse en forma de preparados farmacéuticos convencionales que contengan dichos compuestos en mezcla con vehículos farmacéuticos inertes, convencionales, orgánicos o inorgánicos, aptos para administración interna. Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula I pueden administrarse por vía parenteral u oral. La dosificación puede ajustarse a los requerimientos individuales. Las composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos inertes convencionales, orgánicos o inorgánicos, tales como



- agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, vaselina, o análogos. Los preparados farmacéuticos pueden hallarse en formas sólidas convencionales, como comprimidos, grageas, 5. supositorios o cápsulas, o en formas líquidas convencionales, como soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a los expedientes farmacéuticos convencionales, como esterilización y/o contener aditivos farmacéuticos convencionales, como agentes de preservación, 10. estabilizadores, humectantes, emulgentes, sales para ajustar la presión osmótica, amortiguadores o análogos. Asimismo pueden contener otros materiales de utilidad terapéutica.

- Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, de este invento. Todas las temperaturas 15. están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

- Se calentó a 50° durante 15 minutos una solución de 0,5 g de 17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-1,4,5-trien-3-ona en 15 cc de ácido tioacético. Se 20. enfrió la mezcla reaccional y se la concentró en vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice y los eluatos de benceno-acetona (96:4) dieron 1beta-acetiltio-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona amorfa,



pura. $[\alpha]_D^{25} = -392^\circ$ (en dioxano).

Espectro ultravioleta: λ_{max} 290 milimicras,
230 milimicras,

épsilon = 21.000

5. epsilon = 7.500

Este compuesto es útil como agente androgénico y anabólico.

EJEMPLO 2

10. Por el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 1, se obtuvo, a partir de 17alfa-metil-17beta-acetoxi-9beta,10alfa-androsta-1,4,6-trien-3-ona, la 1beta-acetiltio-17alfa-metil-17beta-acetoxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona. $[\alpha]_D^{25} = 422^\circ$ (en dioxano).

Espectro ultravioleta: λ_{max} 290 milimicras,
228 milimicras,

15. épsilon = 23.800

epsilon = 7.200.

Este compuesto es útil como agente androgénico, anabólico y antigonadotrópico.



EJEMPLO 3

5. Se calentó en reflujo durante 45 minutos una solución de 7,0 g de 17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-1,4,6-trien-3-ona y 11 cc de piperidina en 7 cc de etilmercaptano. Se evaporó en vacío la mezcla reaccional, hasta sequedad, y se cromatografió el residuo en gel de sílice, Los eluatos de éter de petróleo/éter (1:3) dieron la 1beta-etiltio-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona, de punto de fusión 126-127° (éter); $[\alpha]_D^{25} = -495^\circ$ (dioxano).
- 10.

Espectro ultravioleta: λ_{\max} 284 milimicras, $\epsilon = 21.400$.

Este compuesto es útil como agente anabólico y antigonadotrópico.

15. EJEMPLO 4

20. Por el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 3, se obtuvo, a partir de 17alfa-metil-17beta-acetoxi-9beta,10alfa-androsta-1,4,6-trien-3-ona y con etilmercaptano, la 1beta-etiltio-17alfa-metil-17beta-acetoxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona. Punto de fusión: 165-167° (en acetona/hexano). $[\alpha]_D^{25} = -424^\circ$ (en dioxano).



Espectro ultravioleta: λ_{\max} 282 milimicras,
épsilon = 20.900.

Este compuesto es útil como agente androgénico,
anabólico y antigonadotrópico.

5. EJEMPLO 5

Se calentó en reflujo durante 2 y 1/2 horas, bajo nitrógeno, una mezcla de 5,0 g de 17alfa-metil-17beta-acetoxi-9beta,10alfa-androsta-1,4,6-trien-3-ona, 2 cc de acetonecianhidrina, 10 cc de tetrahidrofurano, 100 cc de metanol y 5 cc de solución acuosa saturada de carbonato sódico, se enfrió la mezcla reaccional, se la vertió en agua helada y se la extrajo con éter. Los extractos etéreos se lavaron con agua hasta neutralidad, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice con cloruro de metileno/acetona (98:2), con lo que se obtuvo 1beta-ciano-17alfa-metil-17beta-acetoxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona pura. Punto de fusión: 245-247° (en acetona/éter isopropílico). $[\alpha]_D^{25} = 518^\circ$ (en dioxano).

Espectro ultravioleta: λ_{\max} 286 milimicras,
épsilon = 24.350.



EJEMPLO 6

5. A una solución de 0,5 g de hidruro de litio-aluminio en 20 cc de éter absoluto se añadió una solución de 0,5 g de 1beta,2beta-epoxi-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona en 50 cc de éter absoluto. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego se la trató cautamente con 2 cc de solución saturada de sulfato sódico. Se separó por filtración el precipitado granuloso y se evaporó el filtrado hasta sequedad. El 1beta,3xi,17beta-trihidroxi-17alfa-metil-9beta,10alfa-androsta-4,6-dieno bruto se disolvió en 50 cc de cloroformo y se trató con 3,0 g de bióxido de manganeso. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 1 hora, se separó el bióxido de manganeso por filtración y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se obtuvieron 0,5 g de cristales, que mediante recristalización por dos veces en éter dieron 1beta,17beta-dihidroxi-17alfa-metil-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona pura, de punto de fusión 196-197°.

20. Espectro ultravioleta: λ_{\max} 288 milimicras, $\epsilon = 24.200$.

El material de partida utilizado precedentemente puede prepararse así:

Se trata a 0° con 1 cc de sosa cáustica al 10% y 2 cc de peróxido de hidrógeno al 30% una solución de 1,0 g de 17al



- fa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-1,4,6-trien-3-ona en 20 cc de metanol y luego se la mantiene a 0° durante 3 horas. A continuación se neutraliza la mezcla con ácido acético, se la vierte en agua helada y se la extrae con cloruro de metileno. Los
5. extractos de cloruro de metileno (lavados con agua hasta neutralidad) se secan con sulfato sódico y se evapora el disolvente en vacío. El residuo que resulta se cromatografía luego en gel de sílice. Los elutos de éter/éter de petróleo (1:), puros según el cromatograma de capa delgada, se combinan y recristalizan de
10. cloruro de metileno/éter isopropílico, lo que da lbeta,2beta-epoxi-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona, de punto de fusión 160°. $[\alpha]_D^{25} = -760^{\circ}$.
- Espectro ultravioleta: λ_{max} 293 milimicras; $\epsilon = 20.000$.

15. EJEMPLO 7

- A una solución de 2,0 g de lbeta,17beta-dihidroxi-17alfa-metil-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona en 50 cc de piridina seca, se añadieron a 0°C y en 10 minutos 2,0 cc de cloruro de acilo en 25 cc de benceno seco. Se agitó la
20. mezcla reaccional durante 2 horas a 0°C y luego durante 20 horas a 20°C, se la vertió en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico diluido y se la extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó con agua hasta neutralidad, se seco y se



- evaporó en vacío. El residuo se cromatógrafio en una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice, utilizando como agente de elución acetato de etilo/éter de petróleo (3:1). Las primeras fracciones proporcionaron 1beta,17beta-diacetoxi-17alfa-metil-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona pura, amorfa $[\alpha]_D^{25} = -427^\circ$ (en dioxano); las fracciones siguientes dieron 1beta-acetoxi-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona pura, amorfa, $[\alpha]_D^{25} = -513$ (en dioxano). Este compuesto es util como agente anabólico y antigonadotrópico.

10. EJEMPLO 8

- Se mantuvo durante 10 minutos a 25°C una mezcla de 4,0 g de 17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-1,4,6-trien-3-ona y 80 cc de ácido tiopropiónico. Se sometió la mezcla reaccional al proceso que se ha descrito en el Ejemplo 1 y se la cromatógrafio en gel de sílice. Las fracciones de éter/éter de petróleo (2:1) dieron 1beta-propioniltio-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona pura, amorfa, $[\alpha]_D^{25} = -469^\circ$ (en dioxano).

Espectro ultravioleta: λ_{max} 230 milimicras
292 milimicras

20. $\epsilon = 7.400$
 $\epsilon = 22.700$.



Este compuesto es útil como agente androgénico, anabólico y antigonadotrópico.

EJEMPLO 9

A -20°C , se disolvieron en 5 cc de metilmercaptano

5. 0,5 g de 17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-
-1,4,6-trien-3-ona. Se mantuvo la solución a -20°C durante
2 horas y luego se la concentró en vacío. El residuo se cromatografió en 20 g de gel de sílice. La elución con éter dio
lbeta-metiltio-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-
10. -androsta-4,6-dien-3-ona pura, de punto de fusión $164-166^{\circ}$
(en cloruro de metileno/éter isopropílico); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -457^{\circ}$;
espectro ultravioleta: λ_{max} 284,5 milimicras;
épsilon = 20.000.

- Este compuesto es útil como agente androgénico,
15. anabólico y antigonadotrópico.

EJEMPLO 10

- Se sometió a reflujo durante 70 minutos una mezcla
de 2,5 g de 17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-
-1,4,6-trien-3-ona, 35 cc de isopropilmercaptano y 4 cc de
20. piperidina. Se evaporó en vacío el exceso de isopropilmercaptano y se cromatografió el residuo en gel de sílice. Los



eluatos de éter/éter de petróleo (1:1) dieron lbeta-isopropiltio-17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona pura, de punto de fusión 112-114° (en éter/éter isopropílico); $[\alpha]_D^{25} = -489^\circ$; espectro ultravioleta:

5. λ_{\max} 284 milimicras;
épsilon = 21.000.

Este compuesto es útil como agente androgénico, anabólico y antigonadotrópico.

EJEMPLO 11

10. Se mantuvo a 25°C durante 15 minutos una mezcla de 4,0 g de 17alfa-metil-17beta-hidroxi-9beta,10alfa-androsta-1,4,6-trien-3-ona, 4cc de piridina, 400 cc de benceno y 3 cc de bencilmercaptano. Después de la elaboración ordinaria, se obtuvo lbeta-benciltio-17 alfa-metil-17beta-hidroxi-15. -9beta,10alfa-androsta-4,6-dien-3-ona, de punto de fusión 88-90° (en éter); $[\alpha]_D^{25} = -433^\circ$; espectro ultravioleta: λ_{\max} 283 Milimicras; épsilon = 20,500.

20. Este compuesto es útil como agente androgénico, anabólico y antigonadotrópico.



EJEMPLO 12

Se prepararán comprimidos de las siguientes fórmu-

laciones:

5.	a.	1beta-acetiltio-17alfa-metil-17beta- -hidroxi-9beta,10alfa-androsta-4,6- -dien-3-ona	1 mg
		Lactosa	75 mg
		Almidón de maiz	72,5 mg
		Talco	1,35 mg
10.		Estearato de magnesio	<u>0,15 mg</u>
			150,0 mg
	b.	1beta-acetiltio-17alfa-metil-17beta- -acetoxi-9beta,10alfa-androsta-4,6- -dien-3-ona	1 mg
		Lactosa	75 mg
15.		Almidón de maiz	72,5 mg
		Talco	1,35 mg
		Estearato de magnesio	<u>0,15 mg</u>
			150,0 mg



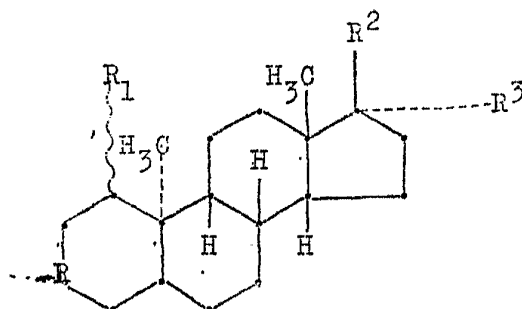
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 10074/65 del 19 de Julio de 1965.

5.

1. Procedimiento para la síntesis de nuevos 9beta,10alfa-esteroides, caracterizado por sintetizarse un 9beta-10alfa-esteroide de la fórmula general I

10.



(I)

15.

en la que R¹ es flúor, cloro, bromo, ciano, alcóxilo, acilóxilo, alquiltio, ar-alquiltio, acetiltio, propioniltio u oxo; R², independientemente, es hidróxilo, acilóxilo, alcóxilo, bencilóxilo,



ciclopenten-1-iloxilo, 1'-etoxiciclopentiloxilo o tetrahidropiraniioxilo; R^3 , independientemente, es hidrógeno, alquilo, alquenoilo o alquiniilo; R^2 y R^3 , juntos, son oxo; y R (cuando R^1 es fluor, cloro, bromo, ciano, alcoxilo, aciloxilo, alquiltio, aralquiltio, acetiltio o propioniltio) es un sistema

5.

3-ceto-delta⁴,
3-ceto-delta^{1,4},
3-ceto-delta^{1,4,6}

10.

3-aciloxi-delta^{3,5} o
3-aciloxi-delta^{2,4,6}

o bien (cuando R^1 es oxo) un sistema

15.

3-ceto-delta⁴,
3-ceto-delta^{4,6},
3-aciloxi-delta^{3,5} o
3-aciloxi-delta^{2,4,6},

20.

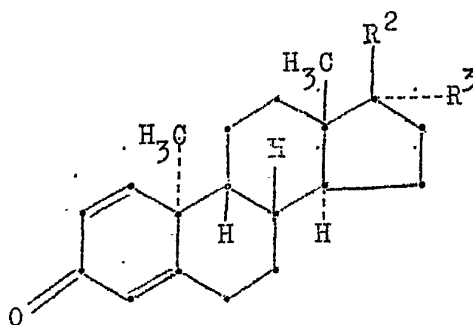
por introducción del sustituyente R^1 en correspondientes 9beta, 10alfa-esteroides insustituídos en la posición 1, o por el cambio del sustituyente en la posición 1.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por:

a) hacerse reaccionar un 9beta, 10alfa-esteroide de la fórmula general II



5.



II

en la que

R^2 y R^3 tienen el significado expuesto en la reivindicación 1,

o un derivado suyo 6-dehidro, con un cianuro o con ácido

10. cianhídrico, que también puede formarse in situ, o bien

b) hacerse reaccionar un 9beta,10alfa-esteroide de la fórmula

general II, o un derivado suyo 6-dehidro, con un alquilmercap-

tano,

o bien

15. c) hacerse reaccionar un 9beta,10alfa-esteroide de la fórmula general II, o un derivado suyo 6-dehidro, con ácido tioacético o tiopropiónico,

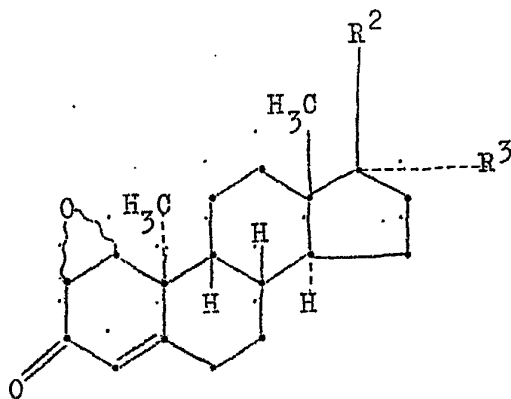
o bien

d) disociarse con agentes de reducción el anillo epoxídico de

20. un 1,2-epoxi-9beta,10alfa-esteroide la fórmula general III



5.



III

en la que

10.

R^2 y R^3 tienen el significado expuesto en la reivin-
dicación 1,

o un derivado suyo 6-dehidro, reoxidarse a grupo 3-ceto un
grupo 3-hidroxilo así formado y eterificarse, esterificarse
o, en forma libre o esterificada, substituirse por un átomo
de flúor, cloro o bromo el grupo 1-hidroxi formado,

15.

o bien



e) disociarse con agente de reducción el anillo epoxídico de un 1,2-epoxi-9beta,10alfa-esteroide de la fórmula general III en que R^2 y R^3 tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, o un derivado 6-dehidro suyo, y oxidarse los grupos 1- y 3-hidroxilo a agrupación 1,3-diceto.

5.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por introducirse enlaces dobles, siempre que no existan ya, en la posición 1 y/o 6 de un 9beta,10alfa,esteroide de la fórmula general I resultante.

10.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por transformarse en un éster 3-enólico un 9beta,10alfa-esteroide de la fórmula general I obtenido en el que R representa un sistema 3-ceto-delta⁴.

15.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por someterse los 9beta,10alfa-esteroides de la fórmula general I obtenidos en que el sustituyente R tiene la configuración beta a una secuencia reaccional de 1(2)-dehidrogenación e hidrogenación, para obtener los correspondientes 9beta,10alfa-esteroides con sustituyente R^1 de configuración alfa.



- 30 -

6. Procedimiento para la síntesis de nuevos 9beta,10
alfa-esteroides.

Según se describe y reivindica en la presente memoria
descriptiva que consta de 30 hojas foliadas y escritas a má-
quina por una sola cara.

5.

Madrid, 16 de Julio 1966

p.a.

JAIME ISERN

[Handwritten signature]

Firmado: JOSE RODRIGUEZ