

3461

P.- 36.480

B 606 D.N. 4261-4299
PBW(SDG)



1/0

Memoria descriptiva

346143

para solicitar PATENTE DE INTRODUCCION EN ESPAÑA por 10 años

a nombre de STERLING DRUG INC.

entidad / de nacionalidad norteamericana

con domicilio en 90 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN ESTEROIDE" (Clase Internacional CO7d)

=====

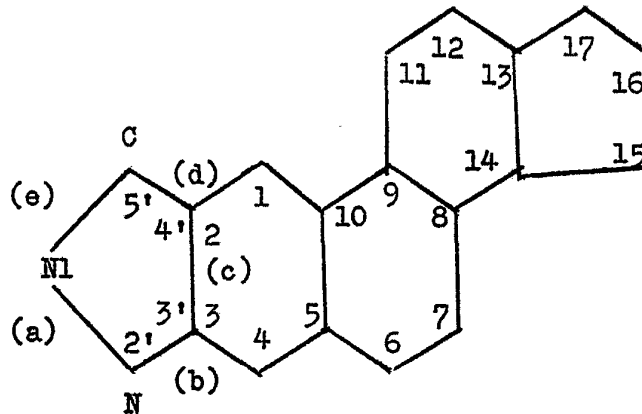
5.10.67.



Esta invención se refiere a esteroides heterocíclicos substituídos y, en particular, está relacionada con esteroide-(3,2-c)pirazoles y su preparación, y con intermediarios en la preparación de los mismos.

5 Se ha encontrado que se producen nuevos y útiles compuestos cuando se fusiona el anillo pirazol a través de sus posiciones 3- y 4-, con las posiciones 3- y 2-, respectivamente, de un núcleo esteroide, dicho esteroide
 10 teniendo de 17 a aproximadamente 23 átomos de carbono excluyendo los de los radicales éster.

La estructura anular de los compuestos de la invención está representada por la siguiente estructura:



15 La naturaleza exacta de la mitad esteroide no es crítica. La utilidad de los esteroides, incluyendo los que exhiben propiedades hormonales u otras propiedades farmacológicas o endocrinológicas, es bien conocida. Tales esteroides tienen de 17 a aproximadamente 23 átomos de carbono, sin contar el contenido de carbono que puede
 19 proveerse por parte de los grupos hidroxilo esterificados.

5.10.67.



Los hidroxisteroides esterificados están incluidos dentro del alcance de la invención, pero el contenido de car
bono contribuido por la mitad ácida del éster no se consi
dera como parte del contenido esencial de carbono del es-
tereide.

5

La mitad esteroide puede ser cualquier miem-
bro de las series estrano, 18-norestrano, androstano,
etiocolano, pregnano y alopregnano. Lo anterior puede con
tener grados variantes de substituyentes en la forma de ra
dicales de hidrocarburo o grupos funcionales convencional
mente empleados en el arte de los esteroides. Son repre-
sentativas de las mitades esteroides que forman los com-
puestos de la invención, aquellas que tienen en la posi-
ción 17 un hidroxí, aciloxi, oxo o tanto un radical hidro-
xi como un radical alquilo inferior, característicos de
los esteroides androgénicos y anabólicos; o un radical
alquenilo inferior, alquinilo inferior, acetilo, hidro-
xiacetilo, 1,2-dihidroxietilo, 1-hidroxietilo, y otros ra
dicales semejantes, opcionalmente junto con un grupo hi-
droxi en C17, característico de los esteroides progestacio
nales y adrenocorticales. La mitad esteroide también pue-
de tener uno o más substituyentes en otras posiciones en
el núcleo, por ejemplo, radicales hidroxí, aciloxi u oxo
en las posiciones 6, 7, 11, 12, 14 ó 16; átomos de haló-
geno, preferiblemente fluor o cloro, por ejemplo, en las
posiciones 4-, 6-, 7-, 9-, 12- o 21-; y grupos alquilo in
feriores, por ejemplo, en las posiciones 2, 4, 6, 11 ó 16.
La mitad esteroide también puede tener una o más dobles
ligaduras, especialmente en las posiciones 4,5 y/o 1,2
y/o 6,7. La mitad esteroide usualmente posee grupos meti-

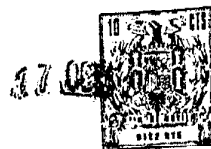
10

15

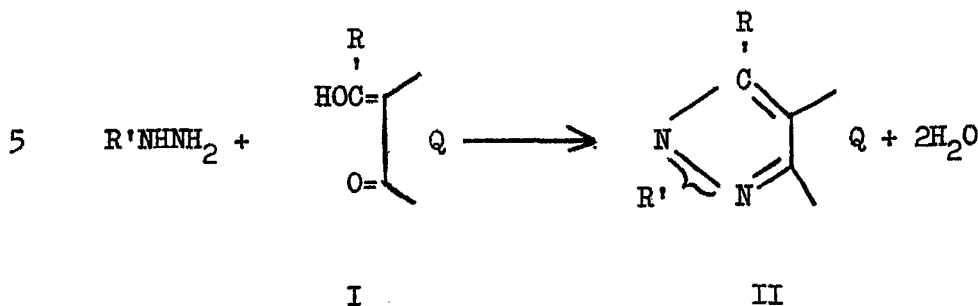
20

25

30
5.10.67.



una hidrazina monosustituída de conformidad con la siguiente ecuación:



10 En las anteriores fórmulas generales I y II, Q representa la porción restante de la mitad esteroide descrita anteriormente.

15 En las fórmulas anteriores I y II, R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, este último teniendo preferiblemente de uno a aproximadamente cuatro átomos de carbono, incluyendo así grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y otros similares.

20 En la anterior fórmula II, R' representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente inerte bajo las condiciones de la reacción entre la hidrazina y el 2-(1-hidro xialquiliden)-esteroide. Un grupo preferido de sustituyentes incluye radicales alquilo inferior, v. gr., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, y otros semejantes;

25 radicales arilo monocarbocíclicos, v. gr., fenilo, p-tolilo y otros similares; radicales alcanilo inferior, v. gr., propionilo, acetilo, butirilo y otros semejantes; radicales aroilo monocarbocíclicos, v. gr., benzóilo, p-nitrobenzoi lo, p-toluílo y otros; radicales arilalcanoilo inferior

30 monocarbocíclicos, v. gr., fenilacetilo, beta-fenilpropio

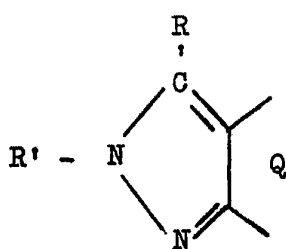
5.10.67.



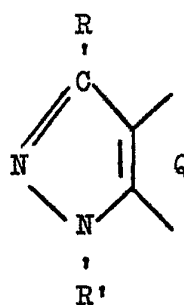
nilo, p-clorofenilacetilo, etc.; ariloxialcanoilo inferior monocarbocíclicos, v. gr., fenoxiacetilo, p-clorofenoxiacetilo, p-metoxifenoxiacetilo y otros; y los radicales carbamilo y guanilo.

5 Con compuestos en donde R' representa acilo, carbamilo o guanilo, las hidrazinas monosustituidas de partida son monoacilhidrazinas, semicarbazida o aminoguanidina, respectivamente. Alternativamente, los compuestos en los cuales R' representa hidrógeno pueden utilizarse como intermediarios para preparar los compuestos en los cuales R' representa un radical acilo o el radical carbamilo, haciendo reaccionar dichos compuestos en los cuales R' representa hidrógeno con el anhídrido de ácido apropiado, o con ácido ciánico (un cianato de metal alcalino en presencia de ácido mineral), respectivamente.

En la anterior fórmula II, el radical R' está unido a uno de los átomos de nitrógeno del anillo pirazol, formando una de dos posibles estructuras isoméricas (IIa y IIb):



IIa



IIb

No se sabe cuál de estas dos formas se produce en un caso dado, y existen evidencias de que en algunos casos

30
5.10.67.

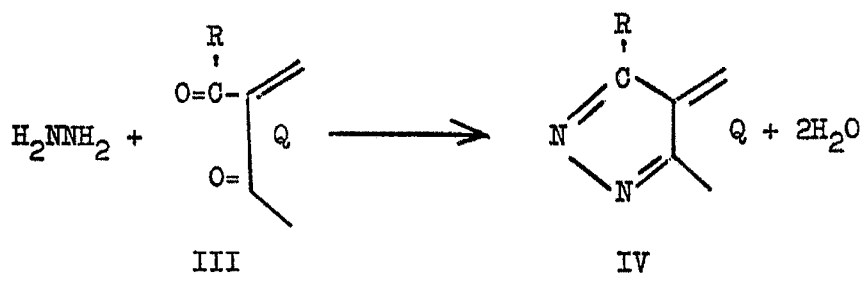
346143

7 OCT. 1958

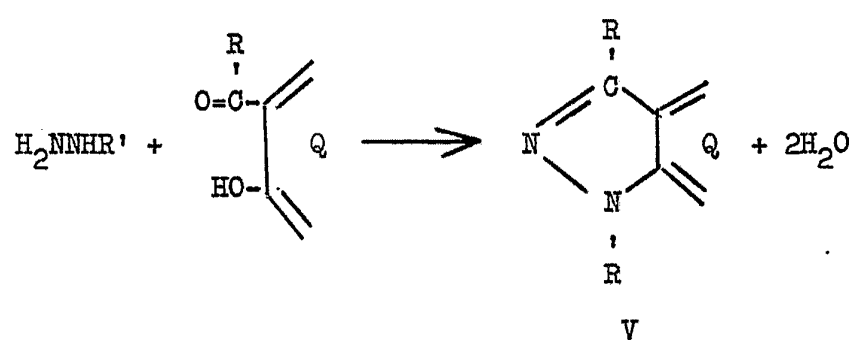


a una temperatura de entre aproximadamente 50°C. y 150°C. El solvente inerte es preferiblemente un alcohol inferior, v. gr., etanol.

5 Si la mitad esteroide tiene una doble ligadura ya presente en la posición 1,2-, el intermediario esteroide esencial es un 2-formil- Δ^1 -esteroide (III; R es H) o un 2-(alcanoílo inferior)- Δ^1 -esteroide (III; R es al quilo inferior). Si el reactivo de hidrazina es la hidrazina misma (R' es H), la reacción está representada por
10 la siguiente ecuación:



20 Si el reactivo de hidrazina es una hidrazina substituída, la reacción está representada por la siguiente ecuación:



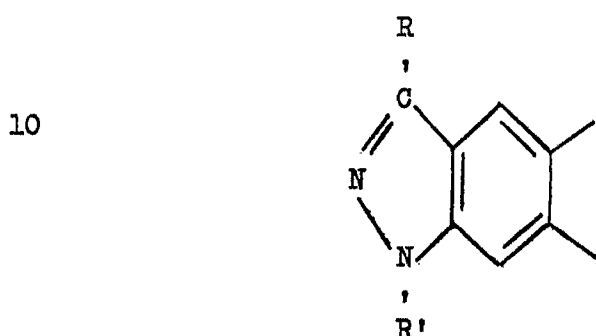
30 El intermediario 2-acil- Δ^1 -esteroide (III) puede prepararse mediante bromación o cloración de un
5.10.67.

346143



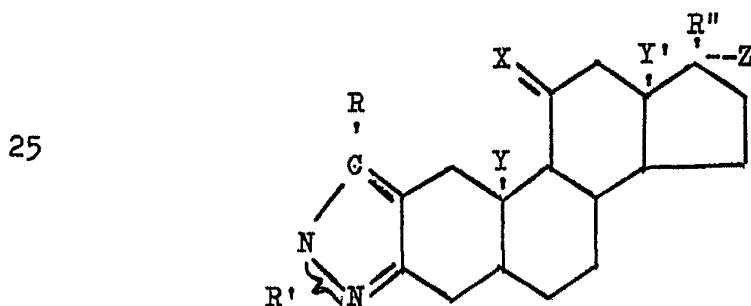
2-acil-esteroide (I) en la posición 2, seguida por deshidrohalogenación con colidina o con cloruro de litio en solución en dimetilformamida.

5 Pueden prepararse compuestos que tienen un anillo aromático A característico de los estrógenos (compuestos de estratrieno), a saber:



15 mediante deshidrogenación del correspondiente \triangle^4 -19-nor-esteroide-pirazol mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, calentando con un catalizador de paladio sobre carbón.

20 Un grupo particularmente preferido de compuestos comprende aquellos que tienen la fórmula estructural:

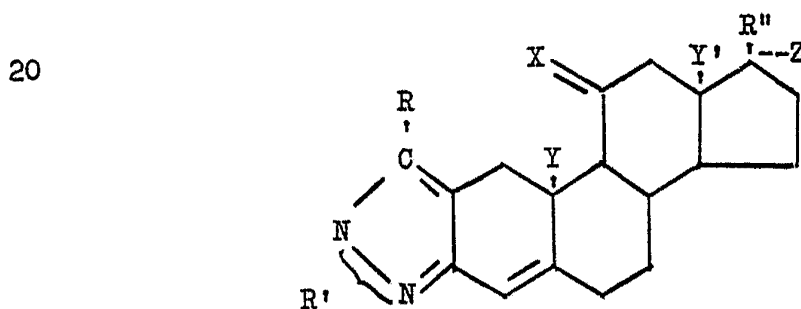


VI

30 en donde R representa hidrógeno o un radical alquilo infe-
5.10.67.



rior; R' representa hidrógeno o un radical alquilo infe-
rior, arilo monocarbocíclico, alcanóilo inferior, arilo-
xialcanóilo inferior monocarbocíclico, carbamilo o guani-
lo; R'' representa hidrógeno o un radical alquilo inferior,
5 un radical alquenilo inferior, un radical alquinilo infe-
rior, el radical acetilo, un radical acetilo cetalizado,
el radical hidroxiacetilo, un radical hidroxiacetilo ceta-
lizado, el radical 1,2-dihidroxi-etilo o el radical 1-hi-
droxi-etilo; X se selecciona del grupo que consiste de H₂,
10 (H)(OH) y O; Y y Y' representan hidrógeno o el radical
metilo; y Z representa hidrógeno o el radical hidroxil; es-
tando Z limitada a hidroxil cuando R'' representa hidrógeno,
o un radical alquilo inferior, alquenilo inferior o alqui-
nilo inferior. También están considerados los ésteres de
15 ácidos carboxílicos de los compuestos anteriores, así como
también aquellos que tienen una doble ligadura en la posi-
ción 4,5- y la otra en la posición 6,7- (VIII).



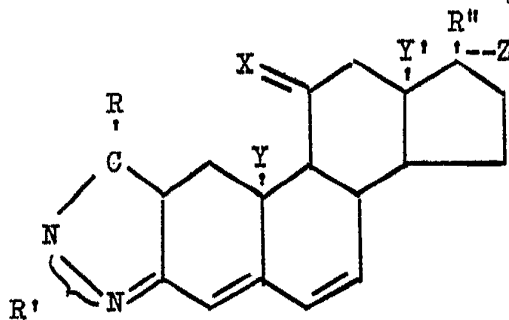
VII

346143

5.10.67.



5



VIII

10

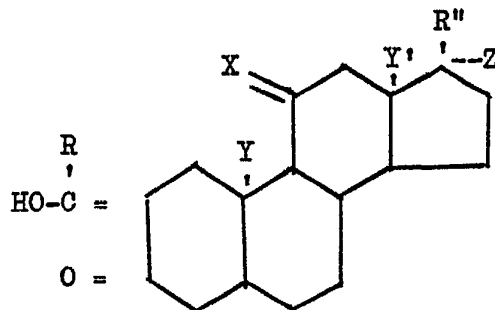
En las anteriores fórmulas generales VI, VII y VIII, R'', cuando representa un radical alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior, tiene de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono y puede ser recto o ramificado, y de tal modo incluye grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, etinilo, propargilo y otros semejantes.

15

20

Los compuestos de las fórmulas VI, VII y VIII se preparan haciendo reaccionar el 2-(1-hidroxi)alquilideno-3-oxo-esteroide apropiado, a saber:

25



IX

30 o los compuestos correspondientes donde se encuentran pre
5.10.67.



5 sentes dobles ligaduras en las posiciones 4,5- y 6,7-, o
en la posición 4,5- únicamente, con un compuesto de hidra-
zina de la fórmula $R'NRNE_2$, donde R, R', R'', X, Z, Y y Y'
10 tienen los mismos significados dados anteriormente, excep-
to que cuando la mitad esteroide contiene grupos oxo ade-
más del que está en la posición 3, éstos generalmente se
protegen como un derivado de cetal para evitar reacciones
laterales con la hidrazina (formación de hidrazona). Por
ejemplo, cuando se desean compuestos en los cuales R'' re-
15 presenta acetilo o hidroxiacetilo, estos radicales se ce-
talizan preferiblemente por métodos conocidos, por ejem-
plo, con etilenglicol, antes de la introducción del radi-
cal hidroxialquilideno en la posición 2 y reacción con hi-
drazina. Los 20-mono-cetales de los 3,20-dioxoesteroides
20 se preparan a partir de los 3,20-dicetales por hidrólisis
selectiva por métodos conocidos, v. gr., dejando reposar
el dicetal a la temperatura ambiente en solución acetóni-
ca que contiene huellas de ácido p-toluensulfónico. Los
grupos cetales son fácilmente hendidos por ácido diluido
25 ya sea antes o después de la condensación con hidrazina.
Sin embargo, se ha encontrado que los 3,20-dioxoesteroi-
des que llevan grupos hidroxilo en las posiciones 17 y 21
pueden ser selectivamente formilados en la posición 2 sin
proteger el grupo 20-oxo mediante cetalización, particular-
mente si el grupo 21-hidroxi está eterificado con un radi-
cal tritilo o piranilo. Un grupo oxo en la posición 11 es
relativamente no reactivo y no requiere protección antes
de la reacción con hidrazina o un derivado de la misma.


30 Como una variante de la formación de cetal,
en el caso en que R'' es hidroxiacetilo y Z es OH, caracte-
5.10.67.



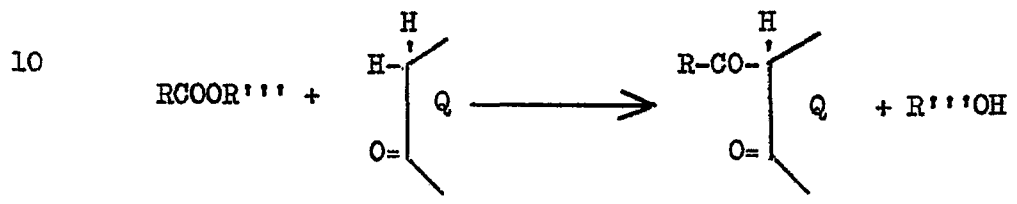
rísticas de la cortisona y hormonas corticales relaciona-
das, la cadena lateral puede protegerse contra la formila-
ción convirtiendo primeramente el compuesto en el deriva-
do 17,20;20,21-bis-metilendioxi haciendo reaccionar con
5 formaldehído en presencia de un ácido fuerte por métodos
conocidos.

Los compuestos de la invención son útiles como
intermediarios en la preparación de diferentes especies
dentro del alcance de la invención mediante la introduc-
10 ción de nuevos grupos o alteración de grupos ya presentes
en el núcleo esteroide por métodos conocidos. Por ejemplo,
un esteroide-(3,2-c)pirazol que tiene un grupo hidroxí en
la posición 17 del núcleo esteroide y un grupo carbamilo
en el anillo pirazólico (VI, VII u VIII; R' es CONH₂, R"
15 es H, Z es OH) puede oxidarse al correspondiente compues-
to 17-oxo y este último puede hacerse reaccionar con ace-
tiluro de potasio para dar el derivado 17-etinil-17-hidro-
xi (VI, VII u VIII; R" es CH≡C-, Z es OH). En otro caso,
un esteroide-(3,2-c)pirazol que tiene un radical 1-hidro-
20 xietilo en la posición 17 (VI, VII u VIII; R" es
CH₂CH(OH)-, Z es H) puede oxidarse al correspondiente com-
puesto 17-acetilado (VI, VII u VIII; R" es CH₃CO-, Z es
H). El anillo pirazólico no substituído (VI, VII u VIII;
R, R' son H) es sensible a los agentes oxidantes; por lo
25 tanto, es preferible emplear los derivados N-carbamílicos
(R' es CONH₂) si se desea oxidar alguna porción de la mi-
tad esteroide.

Los 2-hidroxiálquiliden-3-oxo-esteroides (I)
intermediarios se preparan condensando un 3-oxo-esteroide,
30 un 3-oxo- \triangle^4 -esteroide, o un 3-oxo- $\triangle^{4,6}$ -esteroide,
5.10.67.

7 OCT. 

5 con un alcanato inferior de alquilo inferior, RCOOR''',
 en donde R es hidrógeno o alquilo inferior y R''' es al-
 quilo inferior, en presencia de una base fuerte bajo con-
 diciones anhidras. La base fuerte es preferiblemente un
 alcóxido inferior de metal alcalino, una amida o un hidru-
 ro. Un grupo acilo entra en la posición 2 con la elimina-
 ción de una molécula de un alcohol como sigue:



15 En el caso en donde el radical R es alquilo
 inferior, un método alternativo y preferido está compren-
 dido por el tratamiento del 3-oxo-esteroide con un anhídri-
 do de ácido alcanónico inferior en presencia de trifluoruro
 de boro. Los esteroides que contienen un grupo hidroxilo
 en la posición 17, particularmente los 17-hidroxi-17-al-
 quil-esteroides, pueden protegerse contra la deshidrata-
 20 ción por esterificación previa.

Los esteroideo-(3,2-c)pirazoles saturados en
 la posición 5 y pertenecientes a la serie normal (unión
 anular A/B cis, serie eticolano) también son considera-
 25 dos, así como también los que pertenecen a la serie alo
 (unión anular A/B trans, serie androstano). Aunque por ana-
 logía con los procedimientos de halogenación, podría espe-
 rarse que los compuestos saturados en el anillo A de la se-
 rie eticolano (unión anular A/B cis) formaran derivados
 30 4-hidroxi-alquilidénicos más bien que derivados 2-hidro-

5.10.67.



xialquilidénicos, se ha encontrado que son estos últimos los que se producen con preponderancia. Esto se comprobó hidrogenando la doble ligadura de un Δ^4 -esteroide-(3,2-c)pirazol para producir una mezcla de esteroide-(3,2-c)pirazoles saturados de la serie androstano y etiocolano, y demostrando que el isómero etiocolano fue idéntico al producido por formación directa del pirazol a partir del derivado hidroximetilénico del compuesto etiocolano relacionado. Si el grupo hidroximetileno hubiera entrado en la posición 4, el pirazol resultante se habría fusionado a la posición 3,4- del núcleo esteroide y habría sido diferente del pirazol etiocolánico obtenido hidrogenando el compuesto Δ^4 . Por lo tanto, son útiles como materiales de partida tanto los compuestos de etiocolano como los de androstano, en la preparación de los compuestos de la invención.

Los pirazoles son sustancias débilmente básicas y formarán sales de adición con ácidos mediante adición de ácidos fuertes y sales cuaternarias de amonio mediante la adición de ésteres de ácidos fuertes.

Las sales cuaternarias de amonio de los compuestos de la invención se preparan haciendo reaccionar un esteroide-(3,2-c)pirazol con un éster de un ácido sulfónico fuerte orgánico o con un ácido inorgánico fuerte, dicho éster teniendo preferiblemente un peso molecular de menos de aproximadamente 200. Una clase particularmente preferida de ésteres, debido a su fácil obtención, está constituida por los ésteres de alqueno inferior y de arilalquilo inferior monocarbocíclico, por ejemplo, yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de etilo, bromuro de

30
5.10.67.



propilo, bromuro de butilo, bromuro de alilo, sulfato de metilo, bencensulfonato de metilo, p-toluensulfonato de metilo, cloruro de bencilo, cloruro de O-clorobencilo, y otros semejantes. La reacción del esteroideo-(3,2-c)-pirazol y el agente cuaternizador se realiza por simple mezcla de los componentes, preferiblemente en presencia de un solvente inerte orgánico, aunque puede aplicarse calentamiento para acelerar la reacción.

Las sales de adición con ácidos y cuaternarias de amonio preferiblemente tienen aniones que son farmacéu-
ticamente aceptables, es decir, los aniones que no aumentan apreciablemente la toxicidad del compuesto como un todo para los organismos animales. Tales aniones incluyen, por ejemplo, el cloruro, el bromuro, el yoduro, el sulfato o el sulfato ácido, el metansulfonato, el bencensulfonato y otros. Las sales que tienen aniones tóxicos son, no obstante, útiles porque sirven como derivados caracterizadores de los esteroideo-(3,2-c)-pirazoles, y sirven como intermediarios para las sales atóxicas cuaternarias mediante reacciones convencionales de intercambio de iones. Todas las sales de adición con ácidos, independientemente de la naturaleza de los aniones, son útiles como intermediarios en la purificación de las bases libres.

Los estudios endocrinológicos de los esteroideo-(3,2-c)-pirazoles de la invención han demostrado que poseen propiedades útiles metabólicas, hormonales o anti-hormonales. En particular, exhiben una o más de las siguientes actividades: anabólica, androgénica, inhibidora pituitaria, estrogénica, progestacional y adrenal cortical.

30
5.10.67.

346143



Los esteroideo-(3,2-c)-pirazoles de la invención, especialmente aquellos que tienen un núcleo esteroi de saturado y radicales hidroxí y alquilo inferior en la posición 17, poseen además las ventajas de ser anabólicos
5 (miotrópicos y retentores de nitrógeno) a niveles de dosis en los cuales no muestran ningún grado apreciable de propiedades de hormonas sexuales. Por ejemplo, el 17beta-hidroxi-17alfa-metilandrostando-(3,2-c)-pirazol se encontró que tiene una actividad anabólica, en las ratas, de
10 aproximadamente 35 veces la actividad de la 17alfa-metiltestosterona por administración oral, mientras que tienen una actividad androgénica de tan sólo una cuarta parte de la de la 17alfa-metiltestosterona. Los agentes anabólicos son útiles en el tratamiento de las condiciones que surgen por la pobre utilización del nitrógeno; varias enfermedades debilitadoras; condiciones de los huesos tales como fracturas, osteoporosis, osteogenesis imperfecta; enfermedades degeneradoras de las articulaciones; heridas traumáticas que acarrearán pérdida de grandes cantidades de
15 nitrógeno, tales como quemaduras severas; anemias hipocrómicas, etc.

En términos generales, los agentes anabólicos conocidos poseen un grado de moderado a elevado de actividad androgénica y su uso conduce a efectos laterales indeseables tales como virilismo e hirsutismo o velloidad.
25 Por lo tanto, la separación de estas actividades, tal como se encuentran en los compuestos de la presente invención, que tienen actividades anabólicas altas pero androgénicas bajas, es un aspecto altamente conveniente.

30
5.10.67.

Algunos de los esteroideo-(3,2-c)-pirazoles de



la invención, especialmente aquellos que tienen una doble ligadura en la posición 4,5- del núcleo esteroide y radicales hidroxil y alquilo inferior en la posición 17, además de la actividad miotrópica tienen además actividad inhibidora pituitaria y estrogénica útiles. Por ejemplo, el 17beta-hidroxi-17alfa-metil-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol se encontró que tiene un sorprendente nivel de actividad inhibidora pituitaria que no podría esperarse de su actividad androgénica baja y de su actividad estrogénica moderada. Los agentes inhibidores de la pituitaria son útiles en el tratamiento de las enfermedades endocrinológicas tales como el síndrome menopáusico, la endometriosis, el engullimiento "post-partum" del seno, la hipertrofia prostática benigna, sangrado funcional uterino, mastitis cística crónica, y supresión o terminación de los procesos de reproducción.

Los compuestos de la invención pueden prepararse para uso mediante su dispersión en una suspensión acuosa o su disolución en un aceite farmacéuticamente aceptable o emulsión de aceite-agua para administración parenteral; o mediante su incorporación en una tableta con excipientes para su administración oral.

Una ventaja especial de los esteroide-(3,2-c)-pirazoles de la invención reside en el hecho de que son particularmente efectivos por administración oral.

La invención también se refiere a novedosos intermediarios de la fórmula I antes expresada, en donde R representa hidrógeno o un radical alquilo inferior. Una clase preferida de intermediarios novedosos es la constituida por aquellos que tienen la fórmula IX anterior en donde R

30
5.10.67.



representa hidrógeno o un radical alquilo inferior; R" representa un radical alquilo inferior, un radical alqueno inferior, un radical alquinilo inferior, el radical acetilo, un radical acetilo cetalizado, el radical hidroxiacetilo, un radical hidroxiacetilo cetalizado, el radical 1,2-dihidroxietilo o el radical 1-hidroxietilo; X representa H₂, (H)(OH) u O; Y y Y' representan hidrógeno o el radical metilo; y Z representa hidrógeno o el radical hidroxilo, Z estando limitada a hidroxilo cuando R" representa un miembro del grupo que consiste de alquilo inferior, alqueno inferior y alquinilo inferior. También están considerados los ésteres de ácido carboxílico de los anteriores compuestos, así como también aquellos que tienen una doble ligadura en la posición 4,5- o dos dobles ligaduras, una en la posición 4,5- y la otra en la posición 6,7-. Una clase particularmente preferida de intermediarios, debido a su sencilla disponibilidad, son aquellos que tienen la fórmula IX, y los correspondientes Δ^4 -enos y $\Delta^{4,6}$ -dienos, en donde X es H₂, R" es alquilo inferior y Z es OH.

Además de ser útiles como intermediarios, los compuestos novedosos de las fórmulas I y IX también han demostrado tener actividad endocrinológica. En particular exhiben propiedades inhibitorias de la pituitaria según se miden por el manifiesto desequilibrio endócrino acarreado por la disminución de la secreción de la pituitaria de las hormonas estimuladoras de folículos y estimuladoras de células intersticiales, mientras que están casi desprovistos de propiedades estrogénicas o androgénicas.

30
5.10.67.

La estructura de los compuestos de la inven-



ción fue establecida por síntesis, sus espectros ultravioleta e infrarrojo, y por el hecho de que los valores encontrados por análisis elemental correspondían con los valores calculados para las estructuras atribuidas.

5 Los siguientes ejemplos ilustrarán adicionalmente la invención sin que esta última esté limitada por los mismos.

Ejemplo 1.

10 (a) 2-Hidroximetilen-17alfa-metilandrostan-17beta-ol-3-ona.

Una solución de 20,7 gramos de 17alfa-metilandrostan-17beta-ol-3-ona en 500 ml de benceno se añadió a metóxido de sodio (preparado disolviendo 15,0 gramos de sodio en 250 ml de metanol absoluto, concentrando la solución y secando el residuo durante una hora a 150 - 160°C. y 15 mm). A continuación se añadieron 48,8 gramos de formiato de etilo con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción se agitó durante cuatro horas más a la temperatura ambiente, se dejó reposar durante aproximadamente 15 horas, se agitó durante dos horas más y a continuación se vertió en agua. La capa bencénica se separó y la capa acuosa se extrajo con benceno. Se barbotó nitrógeno a través de la capa acuosa para eliminar el benceno, y la mezcla se filtró. Se añadieron ácido clorhídrico concentrado y hielo al filtrado hasta que la mezcla fue ácida al rojo congo, y el producto se extrajo con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío a un volumen de 80 ml, después de lo cual se separaron 14,89 gramos de 2-hidroximetilen-17alfa-metilandrostan-17beta-ol-3-ona.

15
20
25
30
5.10.67.



metilen-17alfa-metilandrostan-17beta-ol-3-ona, de punto de fusión de 179 - 183°C. (no corregido). Una muestra, cuando se recristalizó en mezcla de éter y metanol y se secó a 80°C. al vacío tuvo el punto de fusión de 185 - 190,5°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +22,3° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 282 milimicras (E, 10300).
 5 Análisis calculado para C₂₁H₃₂O₃: C, 75,86; H, 9,70.
 Encontrado: 76,10 9,53.

La 2-hidroximetilen-17alfa-metilandrostan-17beta-ol-3-ona, cuando se calienta con un equivalente molar de dietilamina, dió la sal de dietilamina en la forma de placas incoloras de punto de fusión de 114,6 - 116,4°C. (con descomposición; corregido); (alfa)_D²⁵ +16,6° (1% en cloroformo).
 10 Análisis calculado para C₂₁H₃₂O₃·(C₂H₅)₂NH: C, 74,03; H, 10,69; N, 3,45. ----- Encontrado: 74,24
 15 10,93; 3,20.

Se encontró que la 2-hidroximetilen-17alfa-metilandrostan-17beta-ol-3-ona posee una actividad inhibidora pituitaria significativa según se mide por el aumento de estrógeno inductor de atrofia testicular en las ratas, a niveles de dosis de 10 - 20 mg/kg/día.
 20

(b) 17beta-Hidroxi-17alfa-metilandrostan-3,2-c-pirazol.
(VI; R y R' son H, R'' es CH₃, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).
 25

A una solución calentada de 500 mg de 2-hidroximetilen-17alfa-metilandrostan-17beta-ol-3-ona en 40 ml de etanol al 95% se le añadieron 160 gramos de hidrato de hidrazina. La mezcla de la reacción se puso a reflujo durante tres horas, se concentró a un volumen de 20 ml, se
 30
 5.10.67.



enfrió, y el producto que se separó se recogió y se lavó con éter, dando 440 mg de punto de fusión de 144°C. (no corregido).

5 Se repitió la reacción comenzando con 3,50
gramos de 2-hidroximetilen-17alfa-metilandrostan-17beta-
ol-3-ona y 1,12 gramos de hidrato de hidrazina en 200 ml
de etanol, dando 3,33 gramos de producto crudo. Los pro-
ductos combinados se recrystalizaron en 400 ml de acetona
10 para dar 3,26 gramos de producto de punto de fusión de
146 - 148°C. (no corregido). Todo el material crudo se
combinó, se disolvió en 200 ml de etanol al 95%, se añá-
dieron 2 ml de hidrato de hidrazina y la mezcla se puso a
reflujo durante cuatro horas. La mezcla de la reacción se
concentró a sequedad y el residuo se recrystalizó dos ve-
15 ces en etanol y se secó a 150°C. durante 8 horas al vacío,
dando 17beta-hidroxi-17alfa-metilandrostan-(3,2-c)-pira-
zol, p.f. 230 - 242°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +35,7 ±0,2°
(1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 223 milimicras
(E, 4740).

20 Análisis calculado para C₂₁H₃₂N₂O:
C, 76,78; H, 9,82; N, 8,53.
Encontrado: 76,65 9,73 8,45.

Ejemplo 2.

25 17beta-Hidroxi-17alfa-metilandrostan-(3,2-c)-pirazol.
(VI; R y R' son H, R'' es metilo, X es H₂, Z es OH, Y y Y'
son metilo).

30 49,54 Gramos de 17alfa-metilandrostan-17beta-
ol-3-ona se disolvieron en 1600 ml de benceno, 400 ml del
benceno se destilaron y la solución se enfrió a la tempe-
5.10.67.



ratura ambiente. A continuación se añadieron 25,0 gramos de hidruro de sodio y 60 ml de formiato de etilo (previamente secado y destilado sobre pentóxido de fósforo), mientras se mantenía la mezcla de la reacción bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadieron lentamente 40 ml de metanol mientras la mezcla se enfriaba en un baño de hielo. La mezcla de la reacción se dejó subir a la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después se añadieron 5 ml de metanol y la mezcla se agitó durante 10 minutos y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió agua, el material sólido suspendido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se mezcló con una porción acuosa del filtrado, y este último se trató con ácido clorhídrico concentrado hasta que la mezcla se acidificó, al mismo tiempo que se le trataba con hielo simultáneamente. El producto sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío primero sobre hidróxido de potasio sólido y después sobre cloruro de calcio a 50°C. durante tres días, dando 51,6 gramos de 2-hidroximetilen-17alfa-metilandrostan-17beta-ol-3-ona, de punto de fusión de 158 - 179°C. (no corregido). Este último material se disolvió en 600 ml de metanol al 95%, la solución se filtró, y se añadieron 8,4 ml de hidrato de hidrazina al filtrado. Esta última mezcla se puso a reflujo durante 10 minutos, se concentró a un volumen de 250 ml y se enfrió, después de lo cual se separaron 47,0 gramos de 17beta-hidroxi-17alfa-metilandrostan-(3,2-c)-pirazol, p.f. 213 - 228°C. (no corregido). Por concentración de los licores madre se obtuvo una segunda cosecha de 3,69 gramos. El producto combinado tuvo

30
5.10.67.



un punto de fusión de 225 - 241°C. (no corregido) cuando se le recristalizó en etanol y se le secó sobre pentóxido de fósforo durante 31 horas a 100 - 130°C.

5 Una solución de 17beta-hidroxi-17alfa-metilandro-
drostano-(3,2-c)-pirazol en 350 ml de metanol se trató con
35 ml de ácido clorhídrico etéreo 1,11 molar. Por concen-
tración de la solución se obtuvo el clorhidrato de 17beta-
hidroxi-17alfa-metilandrostano-(3,2-c)-pirazol en forma
solvatada, p. f. 234 - 254°C. (no corregido).

10 Cuando se valoriza mediante estudios de roten-
ción de nitrógeno en la rata, se encontró que el 17beta-
hidroxi-17alfa-metilandrostano-(3,2-c)-pirazol tiene una
actividad anabólica de aproximadamente 35 veces la de la
17alfa-metiltestosterona por administración oral mientras
15 que sólo tiene una actividad androgénica de la mitad de
la 17alfa-metiltestosterona.

Ejemplo 3.

20 17beta-Hidroxi-17alfa-metilandrostano-(3,2-c)-N-acetilpi-
razol. (VI; R es H, R' es COCH₃, R'' es CH₃, X es H₂, Z es
OH, Y y Y' son CH₃).

25 Una mezcla de 8 gramos de 17beta-hidroxi-17al-
fa-metilandrostano-(3,2-c)-pirazol (ejemplos 1 y 2) y 6
ml de anhídrido acético en 80 ml de piridina se dejaron
reposar a la temperatura ambiente durante aproximadamente
15 horas. La mezcla de la reacción se vertió en 1 litro de
agua helada y el precipitado resultante se recogió por
filtración. El producto sólido se recristalizó dos veces
en etanol y se secó durante 18 horas a 30°C. y durante 24
30 horas al vacío y a la temperatura ambiente, para dar 17be
5.10.67.

7 OCT.



5 ta-hidroxi-17alfa-metilandrostando-(3,2-c)-N-acetilpirazol,
p.f. 111,5 - 115,5°C. (con descomposición; corregido), con
teniendo una mol de etanol de cristalización; (alfa)_D²⁵
+43,1 ± 0,1° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en
258 milimicras (E, 19000).

Análisis calculado para C₂₃H₃₄N₂O₂:

C, 72,07; H, 9,68; N, 6,73.

Encontrado: 72,40 9,78 6,72.

10 Cuando se ensayó para averiguar su actividad
miotrópica y retentora de nitrógeno en la rata, el 17beta
-hidroxi-17alfa-metilandrostando-(3,3-c)-N-acetilpirazol
exhibió actividades anabólica y androgénica aproximadamen
te iguales a las del 17beta-hidroxi-17alfa-metilandrosta
no-(3,2-c)-pirazol. También exhibió una importante activi
15 dad estrogénica.

Ejemplo 4.

20 17beta-Hidroxi-17alfa-metilandrostando-(3,2-c)-1'-metilpi-
razol. (VI; R es H, R' y R'' son CH₃, X es H₂, Z es OH, Y
y Y' son CH₃).

25 Una solución de 1,52 gramos de sulfato de me-
tilhidrazina y 1,97 gramos de acetato de sodio fundido en
80 ml de agua se añadieron a una solución de 3,33 gramos
de 2-hidroximetilen-17alfa-metilandrostando-17beta-ol-3-ona
30 (ejemplo 1, parte a) en 400 ml de etanol al 95%. La mez-
cla se calentó sobre un baño de vapor durante 30 minutos
y a continuación se diluyó con 700 ml de acetato de etilo
y 500 ml de agua. La mezcla se sacudió bien y la capa de
acetato de etilo se separó y se lavó con agua. El agua a
su vez se lavó con acetato de etilo y los extractos en

30
5.10.67.



acetato de etilo, combinados, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en 300 ml de acetón con un pequeño contenido de metanol y la solución se concentró a un volumen de 150 ml, después de lo cual se obtuvieron, en dos cosechas, 1,72 gramos de 17beta-hidroxi-17alfa-metilandrostando-(3,2-c)-1'-metilpirazol, p.f. 234 - 248°C. (no corregido), y 0,48 gramos, p.f. 223 - 248°C. (no corregido). Después de recristalizaciones sucesivas en acetato de etilo y metanol y secando a 90°C. al vacío durante 8 horas, se obtuvo una muestra con el punto de fusión de 249,5 - 259°C. (corregido); $(\alpha)_D^{25} +39,0 \pm 0,12$ (1% en etanol al 95%); máximo ultravioleta en 231 milimicras, (E, 7050).

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{34}N_2O$:
C, 77,14; H, 10,01; O, 4,67
Encontrado: 77,44 9,90 4,90.

Una mezcla de 1,85 gramos de 17beta-hidroxi-17alfa-metilandrostando-(3,2-c)-1'-metilpirazol y 10 ml de yoduro de metilo en 10 ml de metanol se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 63 horas. La mezcla a continuación se calentó a 100°C. durante una hora, se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo se recristalizó repetidamente en metanol y finalmente en acetonitrilo. Se obtuvo así la sal metilyoduro de 17beta-hidroxi-17alfa-metilandrostando-(3,2-c)-1'-metilpirazol en la forma de prismas voluminosos incoloros, p. f. 282,4 - 291,2°C. (con descomposición; corregido); $(\text{Alfa})_D^{25} +35,8 + 0,42$ (0,5% en metanol).

5.10.67.

346143



Análisis: Calculado para $C_{23}H_{37}N_2O$:

C, 57,01; H, 7,70; N, 26,20

Encontrado: 57,09 7,67 25,87.

Ejemplo 5.

5

17beta-Hidroxi-17alfa-metilandrostan-(3,2-c)-N-fenilpirazol. (VI; R es H, R' es C_6H_5 , R'' es CH_3 , X es H_2 , Z es OH, Y y Y' son CH_3 .)

Se preparó este producto, y tuvo un punto de fusión indefinido, comenzando en 99,5°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +55,0 + 0,2° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 262 milimicras (E, 14000).

Ejemplo 6.

15 (a) 2-Hidroximetilenandrostan-17beta-ol-3-ona. Se preparó este producto; punto de fusión indefinido, comenzando en 199,5°C (corregido); (alfa)_D²⁵ +48,7 + 0,2° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 277 milimicras (E, 11100); máximo infrarrojo (celda de bromuro de potasio) en 2,96, 20 6,02, 6,39, 6,82 y 6,92 micras.

(b) 17beta-Hidroxiandrostan-(3,2-c)-pirazol (VI; R, R' y R'' son H, X es H_2 , Z es OH, Y y Y' son CH_3 .)

Se preparó este producto. Tuvo un punto de fusión de 127,5 - 128,5°C. (con descomposición; corregido); (alfa)_D²⁵ +55,1 ± 0,2° (1% en cloroformo).

Ejemplo 7.

17beta-Propionoxiandrostan-(3,2-c)-pirazol. (VI; R, R' y R'' son H, X es H_2 , Z es $OCOC_2H_5$, Y y Y' son CH_3 .)

30
5.10.67.

Una solución de 1,00 gramo de 2-hidroximetile-



nandrostan-17beta-ol-3-ona (ejemplo 6, parte a) en 100 ml de ácido propiónico se calentó a 70°C. Se añadieron 0,76 gramos de sulfato de hidrazina y la mezcla de la reacción se agitó durante dos horas. Se añadieron 50 ml más de ácido propiónico y la mezcla se agitó durante 72 horas a 70°C. Después de este período, se añadieron 100 ml de agua y la mezcla se agitó hasta que la disolución fue completa. A continuación se añadieron 200 ml más de agua y la mezcla de la reacción se enfrió y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se lavaron con solución de bicarbonato de sodio al 10% (400 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se disolvió en 3 ml de éter, se añadió 1 ml de pentano y la solución se enfrió en hielo para dar 0,83 gramos de 17beta-propionoxiandrostando-(3,2-c)-pirazol, de punto de fusión de 82 - 100°C., que a continuación se resolidificó y se refundió a 170 - 178°C. (no corregido). Una muestra, cuando se recristalizó en una mezcla de éter y pentano y a continuación en éter, y se secó al vacío a 45°C. durante 8 horas, tuvo el punto de fusión de 181 - 195°C. (corregido), $(\alpha)_D^{25} +40,2 \pm 0,1^{\circ}$ (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 223 milimicras (E, 4900).

Análisis: Calculado para $C_{23}H_{34}N_2O_2$:

C, 74,55; H, 9,25; O, 8,64.

Encontrado: 74,45 9,28 8,30.

Ejemplo 8.

(a) 17alfa-Etil-2-hidroximetilenandrostan-17beta-ol-3-ona:

Se preparó este compuesto y se utilizó directamente para preparar:

30
5.10.67.

346143



(b) 17alfa-Etil-17beta-hidroxiandrostano-(3,2-c)-pirazol.
(VI; R y R' son H, R'' es C₂H₅, X es H₂, Z es OH, Y y Y'
son CH₃).

Punto de fusión de 249 - 251,5°C. (corregido);
5 (alfa)_D²⁵ +32,7 ± 0,2° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 224 milimicras (E, 5100).

Ejemplo 9.

(a) 2-Hidroximetilen-4-androsten-17beta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto a partir de 25 gramos de testosterona, 7,5 gramos de hidruro de sodio y 25 ml de formiato de etilo en 500 ml de benceno seco, de conformidad con el procedimiento manipulativo descrito anteriormente en el ejemplo 2. Se obtuvieron así 21,63 gramos de 2-hidroximetilen-4-androsten-17beta-ol-3-ona en forma cristalina.
15

(b) 17beta-Hidroxi-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol.(VII; R, R' y R'' son H, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

Se preparó este producto a partir de 2,5 gramos de 2-hidroximetilen-4-androsten-17beta-ol-3-ona y 1,7 gramos de hidrato de hidrazina en 80 ml de metanol de conformidad con el procedimiento de manipulación descrito anteriormente en el ejemplo 5. El producto crudo se recristalizó en metanol y se secó durante 16 horas a 120°C., dando 17beta-hidroxi-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol, p.f. 227 - 240°C. (no corregido) con reblandecimiento previo.
20

(c) N-carboxiamida de 17beta-hidroxi-4-androsteno-(3,2-c)pirazol. (VII; R es H, R' es CONH₂, R'' es H, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

Se disolvieron 5 gramos de 17beta-hidroxi-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol (según se obtuvo en la parte b
30
5.10.67.



anterior), en 200 ml de metanol y se añadieron 50 ml de agua hasta que comenzó la precipitación. Se añadieron 10 ml de metanol y la solución se calentó hasta que el esteroide estuvo completamente redisolto. La solución se enfrió y se añadieron 15 ml de ácido clorhídrico etéreo con-
 5 teniendo 0,016 moles de ácido clorhídrico, seguidos por 1,3 gramos de cianato de potasio en aproximadamente 3 ml de agua. El producto deseado precipitó inmediatamente, y se recogió por filtración y se recristalizó tres veces en
 10 metanol, dando N-carboxiamida de 17beta-hidroxi-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol, p.f. 221,5 - 228°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +83,4 ± 0,1° (1% en piridina); máximos ultravioletas en 236 y 280 milimicras (E, 8500 y 23600, respectivamente).

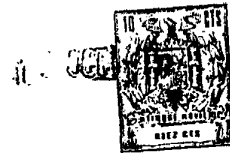
15 Análisis: Calculado para C₂₁H₂₉N₃O₂:
C, 70,95; H, 8,22; N, 11,82.
Encontrado: 71,08 8,37 12,19.

Ejemplo 10.

20 17beta-Hidroxi-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol. (VII; R, R' y R'' son H, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

Una mezcla de 1,1 gramos de N-carboxiamida de 17beta-hidroxi-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol (ejemplo 9, parte c), 1,0 ml de ácido clorhídrico concentrado y 55 ml
 25 de etanol al 95% se puso a reflujo durante cuatro horas. La mezcla de la reacción se enfrió, se añadió 1 ml de hidróxido de amonio concentrado y la mezcla se dejó reposar durante 10 minutos. A continuación se agregó agua y el etanol se eliminó por concentración al vacío. La suspensión acuosa remanente se filtró para dar 1,0 gramo de 17beta-hi

30
 5.10.67.



droxi-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol, p.f. 276 - 277°C. (no corregido). Por recristalización en metanol y secado a 110°C. al vacío se obtuvo una muestra con un punto de fusión de 275 - 276,5°C. (corregido); $(\alpha)_D^{25} +147,6 \pm 0,12$ (1% en piridina); máximo ultravioleta en 260 milimicras (E, 10970).

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{28}N_2O$:

C, 76,88; H, 9,03; N, 8,97.

Encontrado: 76,86; 8,75 9,37.

10

Ejemplo 11.

17-Oxo-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol-N-carboxiamida.

Una mezcla de 8,0 gramos de N-carboxiamida de 17beta-hidroxi-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol (ejemplo 9) y 500 ml de ácido acético glacial se agitó hasta que se efectuó una disolución parcial. La mezcla a continuación se enfrió a 14°C. en un baño de agua, y se añadió una solución de 3,2 gramos de óxido crómico en 8 ml de agua y 24 ml de ácido acético glacial gota a gota durante un período de 10 minutos, La mezcla de la reacción se agitó durante cinco y media horas, se añadió un volumen igual de agua y el sólido que se separó se recogió por filtración, se lavó con agua y se disolvió en cloroformo. La solución clorofórmica se filtró, se concentró a un pequeño volumen, y se añadió éter para provocar la cristalización del producto. Se obtuvieron así 4,83 gramos de N-carboxiamida de 17-oxo-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol, de punto de fusión de 270 - 271°C. (no corregido).

5.10.67.

346143



Ejemplo 12.

17-Oxo-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol.

5 Se preparó este producto. Punto de fusión, 258,6 - 263,8°C. (corregido); $(\alpha)_D^{25} +199,1 \pm 0,2^\circ$ (1% en etanol al 95%); máximo ultravioleta en 261 milimicras (E, 11300).

Ejemplo 13.

10 (a) 2-Hidroximetilen-17alfa-metil-4-androsten-17beta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto con un punto de fusión de 178,5 - 180°C. (corregido); $(\alpha)_D^{23} +14,0^\circ$ (1% en cloroformo); máximos ultravioleta en 252 y 307 milimicras (E, 12000 y 6030, respectivamente).

15 (b) 17beta-Hidroxi-17alfa-metil-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol. (VII; R y R' son H, R'' es CH₃, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

20 Se preparó este compuesto; p. f. 248 - 258,5°C. (corregido); $(\alpha)_D^{25} +132,6 \pm 0,2^\circ$ (1% en piridina); máximo ultravioleta en 261 milimicras (E, 10500); máximos infrarrojo en 3,12, 3,43, 6,12, 6,65, 6,89 y 7,28 micras.

Ejemplo 14.

25 (a) 2-Hidroximetilen-17alfa-etil-4-androsten-17beta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto y se utilizó directamente sin ulterior purificación para preparar:

(b) 17beta-Hidroxi-17alfa-etil-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol. (VII; R y R' son H, R'' es C₂H₅, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

30 Punto de fusión, 284,5 - 290,5°C. (corregido);
5.10.67.



(α)_D²⁵ +102,1 \pm 0,2° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 261 milimicras (E, 10561).

Ejemplo 15.

5 (a) 2-Hidroximetilen-17alfa-vinil-4-androsten-17beta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto y se utilizó para preparar:

(b) 17beta-Hidroxi-17alfa-vinil-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol. (VII; R y R' son H, R'' es CH=CH₂, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

10

Punto de fusión, 247 - 259,5°C. (corregido);
(α)_D²⁵ +101,2 \pm 0,2° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 260 milimicras (E, 10600).

Ejemplo 16.

15

(a) 17alfa-Etinil-2-hidroximetileno-4-androsten-17beta-ol-3-ona.

A una solución de 14,2 gramos de 17alfa-etinil-4-androsten-17beta-ol-3-ona en 300 ml de piridina seca se le añadieron 23 ml de formiato de etilo seco y a continuación una solución de etóxido de sodio en etanol (a partir de 2,1 gramos de sodio y 35 ml de etanol absoluto). La mezcla de la reacción se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 42 horas y a continuación se vertió sobre hielo y agua. Se añadieron 218 ml de ácido acético glacial y el producto gomoso se separó y se disolvió en éter. La solución etérea se lavó con una solución de 30 gramos de hidróxido de potasio en 1,5 litros de agua, y la capa acuosa se enfrió a 5°C. y se acidificó con ácido clorhídrico 6N. El producto precipitado se recogió por filtra-

20

25

30

5.10.67.



ción y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo a 60°C., dando 13,5 gramos de 17alfa-etinil-2-hidroximetilen-4-androsten-17beta-ol-3-ona.

5 (b) 17alfa-Etinil-17beta-hidroxi-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol. (VII; R, y R' son H, R'' es C≡CH, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

10 Este producto se preparó a partir de 5,0 gramos de 17alfa-etinil-2-hidroximetilen-4-androsten-17beta-ol-3-ona y 0,77 gramos de hidrato de hidrazina de conformidad con el procedimiento de manipulación descrito anteriormente en el ejemplo 5. El producto resultante se recrystalizó en metanol y en acetona acuosa y se secó al vacío a 115°C. durante 24 horas, dando 17alfa-etinil-17beta-hidroxi-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol, p.f. 239,6 - 246,6°C. (corregido);
15 (alfa)_D²⁵ +29,0 ± 0,1° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 261 milimicras (E, 10700). Tiene bandas infrarrojas en 3,10 y 4,77 micras, características de una ligadura acetilénica.

20 Análisis: Calculado para C₂₂H₂₈ON₂: C, 78,53; H, 8,39. Encontrado: C, 78,51; H, 8,35.

Ejemplo 17.

(a) 2-Hidroximetilen-4-pregnen-20beta-ol-3-ona. - Se preparó este compuesto y se utilizó para preparar:
25 (b) 20beta-Hidroxi-4-pregnen-3,2-c)-pirazol. (VII; R y R' son H, R'' es CH(OH)CH₃, X es H₂, Z es H, Y y Y' son CH₃).

30 Punto de fusión, 262,5 - 269°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +114,9 ± 0,1° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 260 milimicras (E, 11.000).
5.10.67.

- 34 - 346143



Ejemplo 18.

N-Carboxiamida de 20beta-hidroxi-4-pregneno-(3,2-c)-pirazol. (VII, R es H, R' es H₂NCO, R'' es CH(OH)CH₃, X es H₂, Z es H, Y y Y' son CH₃).

5 Punto de fusión, 219,8 - 232,2°C. (corregido);
(alfa)_D²⁵ +54,4 ± 0,3° (0,5% en cloroformo).

Análisis: Calculado para C₂₇H₃₃N₃O₂:

C, 72,02; H, 8,67; N, 10,96.

Encontrado: 71,82 8,51 11,14.

10

Ejemplo 19.

(a) N-Carboxiamida de 20-oxo-4-pregneno-(3,2-c)-pirazol. (VII; R es H, R' es H₂NCO, R'' es COCH₃, X es H₂, Z es H, Y y Y' son CH₃).

15 Punto de fusión, 226,4 - 234,4°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +156,4 ± 0,2° (0,5% en cloroformo); máximos ultravioleta en 225, 236, 242 y 279 milimicras (E, 7.150, 8.000, 8.000 y 21.700, respectivamente).

(b) 20-oxo-4-pregneno-(3,2-c)-pirazol. (VII; R y R' son H, R'' es COCH₃, X es H₂, Z es H, Y y Y' son CH₃).

20

Este producto se preparó a continuación del anterior. Punto de fusión, 259,6 - 269,6°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +233,9° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 261 milimicras (E: 13.000).

25

Análisis: Calculado para C₂₂H₃₀N₂O:

C, 78,06; H, 8,93; N, 8,28.

Encontrado: 78,01 8,66 8,00.

Se encontró que el 20-oxo-4-pregneno-(3,2-c)-pirazol tiene una actividad progestacional aproximadamente de 4 a 8 veces mayor que la de la 17-etinilttestosterona

30
5.10.67.



cuando se administra oralmente, según se mide por medio de la respuesta endometrial en el conejo.

Ejemplo 20.

5 (a) 2-Hidroximetilen-17alfa-metil-4,6-androstadien-17beta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto, con punto de fusión de 117 - 123°C. (no corregido).

(b) 17beta-Hidroxi-17alfa-metil-4,6-androstadieno-(3,2-c)-pirazol, (VIII; R y R' son H, R'' es CH₃, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

10 Se preparó este compuesto a continuación; p.f. 279 - 284°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ -126,1 ± 0,1° (1% en piridina); máximos ultravioleta en 226, 232, 297 y 308 milimicras (E: 9.194, 8.244, 24.329 y 18.355, respectivamente).

15

Ejemplo 21.

(a) 2-Hidroximetilen-4,6-androstadien-17beta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto; p. f. 80 - 100°C. (no corregido).

20

(b) 17beta-Hidroxi-4,6-androstadieno-(3,2-c)-pirazol. (VII; R, R' y R'' son H, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

25 Se preparó este compuesto; p. f. 272,8 - 277,0°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ -137,2 ± 0,1° (1% en etanol); máximos ultravioleta en 220, 225, 232, 296 y 300 milimicras (E: 7.600, 8.500, 7.800, 22.000 y 16.600 respectivamente).

Ejemplo 22.

(a) 2-Hidroximetilen-4,4+17alfa-trimetil-5-androsten-17beta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto y se utilizó para

30
5.10.67.



preparar:

(b) 17beta-Hidroxi-4,4,17alfa-trimetil-5-androsteno-(3,2-c)-pirazol.

Punto de fusión de 270,4 - 276,0°C. (corregido);

5 (alfa)_D²⁵ -55,0 ± 0,2° (1% en etanol al 95%); máximo ultravioleta en 223 milimicras (E: 5.300).

Ejemplo 23.

10 (a) 2-Hidroximetilen-17alfa-metil-19-norandrostan-17beta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto; p.f. 206,2 - 210,6°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +96,1 ± 0,1° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 283 milimicras (E: 7.800).

15 (b) 17beta-Hidroxi-17alfa-metil-19-norandrostano-(3,2-c)-pirazol. (VI; R y R' son H, R'' es CH₃, X es H₂, Z es OH, Y es H, Y' es CH₃).

Este compuesto se preparó a continuación; p. f. 140,4 - 152,4°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +90 ± 0,1° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 224 milimicras (E: 4.800).

20

Ejemplo 24.

(a) 2-Acetil-17beta-acetoxiandrostan-3-ona.

25 Una mezcla de 9,6 gramos (0,16 moles) de ácido acético glacial y 50 ml de dicloruro de etileno (dicloroetano) se enfrió en un baño de hielo, y se hizo pasar trifluoruro de boro gaseoso hacia adentro de la solución hasta que estuvo saturada. Con adición continua de trifluoruro de boro, se añadió una solución de 11,60 gramos (0,04 moles) de androstan-17beta-ol-3-ona y 12,2 gramos (11,4 ml, 0,12 moles) de anhídrido acético en 75 ml de dicloro-

30
5.10.67.



tano. La mezcla de la reacción se agitó durante 30 minutos en el baño de hielo y a la temperatura ambiente durante tres horas, y después se vertió en una solución de 30 gramos de acetato de sodio trihidratado en 200 ml de

5 agua. El solvente orgánico se destiló, y el residuo se puso a reflujo durante 45 minutos y se diluyó con agua. El producto sólido se recogió por filtración, se suspendió en 200 ml de metanol conteniendo 23 ml de solución al 35% de hidróxido de sodio con agitación, 25 ml de agua se añadieron, y la solución se dejó reposar durante una hora.

10 La solución se acidificó con ácido acético glacial, el metanol se eliminó al vacío, y se añadió agua para precipitar un producto gomoso. Este último se separó, se secó y se disolvió en 25 ml de anhídrido acético y 20 ml de piridina. La solución se conservó a la temperatura ambiente durante la noche y después se calentó durante una hora sobre un baño de vapor. La mezcla de la reacción se añadió a ácido sulfúrico diluido y frío, y el producto se recogió, se lavó, se disolvió en metanol caliente, y la solución se filtró. Se añadió agua al filtrado al punto de turbidez, y el producto que se separó por enfriamiento se

15 recogió y se secó a 70°C.; rendimiento 11,59 gramos, p.f. 132-158°C. (no corregido)* Este último se disolvió en n-hexano y se cromatografió sobre alúmina. La fracción levigada con éter (20%) en n-pentano se recrystalizó en acetona y se secó al vacío a 110°C. durante 8 horas, dando

20 6,98 gramos de 2-acetil-17beta-acetoxiandrostan-3-ona, p.f. 183,0 - 184,6°C. (corregido); $(\alpha)_D^{25} +39,4 \pm 0,2^\circ$ (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 290 milimicras (E: 9.100).

25

30
5.10.67.

346143



Análisis: Calculado para $C_{23}H_{34}O_4$:

C, 73,76; H, 9,15.

Encontrado: 73,80 9,55.

Se aisló de la mezcla de reacción anterior, como un subproducto, 2-acetil-3,17beta-diacetoxi-2-andros-
5 teno, el acetato enólico de 2-acetil-17beta-acetoxiandros-
tan-3-ona, obtenido en la forma de agujas incoloras de
punto de fusión de 169,6 - 177,4°C. (corregido); $(\alpha)_D^{25}$
+59,2 \pm 0,2 \pm (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en
10 240 milimicras (E: 8.850).

Análisis: Calculado para $C_{25}H_{36}O_5$:

C, 72,08; H, 8,71.

Encontrado: 72,15 8,63.

(b) 17beta-Acetoxiandrostan-(3,2-c)-5'-metilpirazol.(VI;
15 R es CH₃, R' es H, R'' es H, X es H₂, Z es OCOCH₃, Y y Y'
son CH₃).

Se preparó este compuesto a partir de 3,00
gramos de 2-acetil-17beta-acetoxiandrostan-3-ona y 0,45
gramos de hidrato de hidrazina en 50 ml de etanol de con-
20 formidad con el procedimiento de manipulación descrito an-
teriormente en el ejemplo 5. El producto se recrystalizó
en acetato de etilo y en etanol acuoso y se secó al vacío
durante 8 horas a 120 - 125°C., dando 17beta-acetoxiandros-
tano-(3,2-c)-5'-metilpirazol, p. f. 254,0 - 262,8°C. (co-
25 rregido); $(\alpha)_D^{25}$ +41,7 \pm (1% en cloroformo); máximo ultra-
violeta en 224 milimicras (E: 5.300).

Análisis: Calculado para $C_{23}H_{34}N_2O_2$:

C, 74,55; H, 9,25; N, 8,64.

Encontrado: 74,25 9,06 8,90

El 17beta-acetoxiandrostan-(3,2-c)-5'-metilpi

30
5.10.67.



razol se saponificó para dar 17beta-hidroxiandrostano-(3, 2-c)-5'-metilpirazol, p. f. 236,4 - 240,6°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +60,1° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 225 milimicras (E: 5.400).

5

Análisis: Calculado para C₂₁H₃₂N₂O:

C, 76,78; H, 9,82; N, 8,5.

Encontrado: 76,84 9,52 8,4.

Ejemplo 25.

10

(a) 2-(n-Butiril)androstan-17beta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto; p.f. 130,8 - 132,8°C. (corregido); prismas incoloros en metanol; (alfa)_D²⁵ +55,8 ± 0,1° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 290 milimicras (E: 9.470).

15

(b) 17beta-Hidroxiandrostano-(3,2-c)-5'-(n-propil)-pirazol. (VI; R es (CH₂)₂CH₃, R' y R'' son H, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

Continuadamente, se preparó este compuesto; p. f. 169,4 - 172,0°C. (corregido), agujas en acetato de etilo; (alfa)_D²⁵ +56,5 ± 0,2° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 224 milimicras (E: 5.800).

20

Ejemplo 26.

25

(a) 2-Hidroximetilen-4,4-dimetil-5-androsten-17beta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto y se utilizó para preparar:

(b) 4,4-Dimetil-17beta-hidroxi-5-androsteno-(3,2-c)-pirazol.

Punto de fusión, 231,0 - 233,6°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ -20,1 ± 0,4° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 224 milimicras (E: 5.500).

30

5.10.67.



Análisis: Calculado para $C_{22}H_{32}ON_2$:

C, 77,60; H, 9,47; N, 8,20.

Encontrado: 78,17 9,69 8,40.

Ejemplo 27.

5

(a) 2-Hidroximetilen-4,4,17alfa-trimetilandrostan-17beta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto; p. f. 150 - 154°C. (no corregido).

10

(b) 4,4,17alfa-Trimetil-17beta-hidroxiandrostan-(3,2-c)-pirazol.

A continuación se preparó este compuesto; p. f. 269,2 - 274,6°C. (corregido) cuando se recrystalizó en metanol; (alfa)_D²⁵ +4,7 ± 0,1° (1% en etanol al 95%); máximo ultravioleta en 223 milimicras (E: 4.930).

15

Ejemplo 28.

(a) 2-Hidroximetilen-6alfa,17alfa-dimetil-4-androsten-17beta-ol-3-ona.- Este compuesto se preparó y se utilizó para preparar:

20

(b) 6alfa,17alfa-Dimetil-17beta-hidroxi-4-androsten-(3,2-c)-pirazol.

Punto de fusión 170,0 - 178,6°C. (con descomposición; corregido); máximo ultravioleta en 262 milimicras (E: 9.200).

25

Ejemplo 29.

(a) 20-Etilenglicol-cetal de Alopregnan-3beta-ol-20-ona.

Una mezcla de 27,4 gramos (0,086 moles) de alopregnan-3beta-ol-20-ona, 33 mililitros de etilenglicol, 700 ml de benceno y 1 gramo de ácido p-toluensulfónico,

30
5.10.67.



se puso a reflujo durante 78 horas con un separador de agua en el sistema. La mezcla de la reacción a continuación se enfrió y se sacudió con 100 ml de solución 2N de hidróxido de sodio, y la mezcla resultante se filtró para recoger 20,5 gramos de 20-etilenglicol-cetal de alopregnan-3beta-ol-20-ona, de punto de fusión de 166 - 169°C. (no corregido). Cuando este último se recristalizó en acetona, el compuesto se obtuvo en la forma de placas incoloras de punto de fusión de 172,5 - 175° (no corregido).

10 (b) 20-Etilenglicol-cetal de alopregnano-3,20-diona.

Se añadieron 26,6 gramos de óxido crómico en pequeñas porciones a 425 ml de piridina a 25 - 30°C. A esta mezcla se le añadió de una sola vez una solución de 19,5 gramos (0,054 moles) de 20-etilenglicol-cetal de alopregnan-3beta-ol-20-ona en 250 ml de piridina. La mezcla de la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con 1 litro de benceno caliente y se filtró. El sólido filtrado se lavó con 500 ml de benceno caliente, y los filtrados combinados se lavaron con cuatro porciones de 500 ml de agua seguidas por una porción de 200 ml de solución saturada de cloruro de sodio. El solvente orgánico a continuación se concentró al vacío, y el residuo se trituró con 50 ml de metanol. La filtración de la mezcla y la concentración del filtrado a un volumen de 20 ml dió una pequeña cantidad adicional de producto sólido. El producto sólido combinado se recristalizó en acetato de etilo utilizando carbón activado para propósitos de decoloración, para dar 12,6 gramos de 20-etilenglicol-cetal de alopregnano-3,20-diona en la forma de hojas y placas, p.f. 190 - 191,5°C. (no corregido).

30
5.10.67.



(c) 20-Etilenglicol-cetal de 2-hidroximetilenalopregnano-3,20-diona.

Este producto se preparó a partir de 2,45 gramos de 20-etilenglicol-cetal de alopregnano-3,20-diona, 20 ml de formiato de etilo y metóxido de sodio (a partir de 0,33 gramos de sodio y 15 ml de metanol) en 70 ml de piridina de conformidad con el procedimiento de manipulación descrito anteriormente en el ejemplo 16, parte (a). Se obtuvieron así 2,64 gramos de 20-etilenglicol-cetal de 2-hidroximetilenalopregnano-3,20-diona, utilizados en la siguiente reacción sin purificación ulterior.

Una solución de 2,5 gramos de 20-etilenglicol-cetal de 2-hidroximetilenalopregnano-3,20-diona y 2 ml de ácido clorhídrico 2N en 50 ml de etanol se calentó a 50°C. durante 15 minutos y se calentó a la ebullición durante dos minutos. La solución se concentró después y el residuo se recristalizó en cloruro de metileno - éter - pentano (mezcla 1:1:2) y finalmente en una mezcla de cloruro de metileno y pentano para dar 2-hidroximetilenalopregnano-3,20-diona, p.f. 198,6 - 203,2°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +137,2 ± 0,1° (1% en cloroformo).

Análisis: Calculado para C₂₂H₃₂O₃:

C, 76,70; H, 9,36.

Encontrado: 76,41 9,23.

(d) 20-Etilenglicol-cetal de 20-oxoalopregnano-(3,2-c)-pirazol.

Este compuesto se preparó a partir de 2,56 gramos de 20-etilenglicol-cetal de 2-hidroximetilenalopregnano-3,20-diona y 0,50 gramos de hidrato de hidracina en 20 ml de etanol, de conformidad con el procedimiento de mani-

30
5.10.67.

346143



pulación descrito anteriormente en el ejemplo 5. Se obtuvieron así 2,1 gramos de 20-etilenglicol-cetal de 20-oxoalopregnano-(3,2-c)-pirazol.

5 (e) 20-Oxoalopregnano-(3,2-c)-pirazol, (VI; R y R' son H, R'' es COCH₃, X es H₂, Z es H, Y y Y' son CH₃).

El 20-etilenglicol-cetal de 20-oxoalopregnano-(3,2-c)-pirazol obtenido en la parte (d) anterior, se suspendió en 60 ml de etanol y se añadieron con agitación 3 ml de ácido clorhídrico 2N. Después de que el sólido se
10 hubo disuelto (aproximadamente 2 minutos), se agregaron 4 ml de agua y la solución se dejó reposar durante 20 minutos. La solución a continuación se hizo básica con hidróxido de amonio diluido y se añadieron 125 ml de agua. El producto sólido se recogió por filtración y se recristalizó dos veces en etanol para dar 1,4 gramos de 20-oxoalopregnano-(3,2-c)-pirazol en forma de hojas incoloras de punto de fusión de 250 - 263,8°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +135,9 ± 0,1° (1% en cloroformo).

20 Análisis: Calculado para C₂₂H₃₂N₂O:
C, 77,60; H, 9,47; N, 8,23.
Encontrado: 77,94 9,44 8,16.

Ejemplo 30.

25 17alfa,21-Dihidroxi-11,20-dioxo-4-pregneno-(3,2-c)-pirazol. (VII; R y R' son H, R'' es COCH₂OH, X es O, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

(a) Sin protección del grupo 20-oxo.

30 2,0 Gramos (0,005 moles) de 21-acetoxi-4-pregnen-17alfa-ol-3,11,20-triona (acetato de cortisona) y 1,0
5.10.67. gramos de hidruro de sodio en 100 ml de piridina se hicie



ron reaccionar de conformidad con el procedimiento de ma-
nipulación descrito anteriormente en el ejemplo 16, parte
(a), llevándose a cabo todas las operaciones bajo una at-
mósfera de nitrógeno. En el procedimiento, el grupo 21-ace-
5 toxi se saponificó para dar 1,3 gramos de 2-hidroximetilen-
-4-pregneno-17alfa,21-diol-3,11,20-triona; máximos ultra-
violeta a 246 y 293 milimicras (E: 8.000 y 4.300 respecti-
vamente), característicos del agrupamiento 2-hidroximeti-
len- \triangle^4 -3-oxo.

10 1,3 Gramos de 2-hidroximetilen-4-pregneno-17
alfa, 21-diol-3,11,20-triona y 0,2 gramos de hidrato de
hidrazina en 100 ml de metanol se hicieron reaccionar de
conformidad con el procedimiento de manipulación descrito
en la parte correspondiente del ejemplo 5. Se obtuvieron
15 así 0,7 gramos de 17alfa,21-dihidroxi-11,20-dioxo-4-preg-
neno-(3,2-c)-pirazol, p.f. superior a 320°C.; máximo ul-
travioleta en 260 milimicras. El compuesto dio una prueba
de Tollens positiva y una prueba de trifeniltetrazolio
también positiva, características de la cadena lateral
20 cetol.

(b) Mediante protección del grupo 20-oxo como el derivado
17,20;20,21-bis-metilendioxi.

1.- Derivado 17,20;20,21-bismetilendioxi de la
2-hidroximetilen-4-pregneno-17alfa,21-diol-3,11,20-triona.

25 Se preparó a partir de 10,0 gramos de derivado
17,20;20,21-bismetilendioxi de la 4-pregneno-17alfa-21-
diol-3,11,20-triona, 15 ml de formiato de etilo y 1,3 gra-
mos de hidruro de sodio de conformidad con el procedimien-
to de manipulación descrito anteriormente en el ejemplo 2.
30 Se obtuvieron así 8,9 gramos de derivado 17,20;20,21-bis-

5.50.67.



Se preparó este compuesto; p.f. 194 - 211°C.
(no corregido); $(\alpha)_D^{25} +136,0 \pm 0,2^\circ$ (1% en cloroformo);
máximo ultravioleta en 232 milimicras (E: 6.507).

Análisis: Calculado para $C_{23}H_{34}N_2O$:

5 C, 77,92; H, 9,67; N, 7,90.

Encontrado: 78,10 9,69 7,81.

(b) Se preparó la sal metilioduro de 20-oxoalopregnano-
(3,2-c)-1'-metilpirazol en la forma de agujas amarillas
de punto de fusión de 277,6 - 295,8°C. (con descomposición;
10 corregido); $(\alpha)_D^{25} +97,1 \pm 0,1^\circ$ (0,5% en metanol).

Ejemplo 32.

17alfa-Metil-17beta-hidroxiandrostando-(3,2-c)-2'-metilpi-
razol. (VI; R es H, R' y R'' son CH₃, X es H₂, Z es OH, Y
15 y Y' son CH₃).

Una mezcla de 8,52 gramos de 2-hidroximetilen
-17 alfa-metilandrostando-17beta-ol-3-ona y 2,31 gramos de
semicarbazida de metilo ($H_2NCON(CH_3)NH_2$) se calentó en so-
lución n-butanólica durante 4 horas en un baño de vapor.
20 A continuación se agregaron 5 ml de agua y la mezcla se
puso a reflujo durante 18 horas y se concentró al vacío.
El residuo se disolvió en dicloruro de metileno, y la so-
lución se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y
se concentró a sequedad. El residuo se trituroó con éter,
25 y el producto cristalino resultante se calentó en una at-
mósfera de nitrógeno durante 6 horas a 205°C. para efec-
tuar la ciclización. El producto resultante se disolvió en
benceno y se cromatografió sobre una columna de alúmina.
La columna se levigó con benceno conteniendo cantidades
cada vez mayores de éter. El producto cristalino se aisló

30
5.10.67.

77 OCT. 1967



de los levigantes conteniendo 20% de éter y se recristalizó en acetona para dar 17alfa-metil-17 beta-hidroxiandrostano-(3,2-c)-2'-metilpirazol, p. f. 186,6 - 198,0°C. (correcto); (alfa)_D²⁵ +38,2° (1% en etanol); máximos ultravioleta en 229 y 270 milimicras (E: 4.932 y 100, respectivamente).

Análisis: Calculado para C₂₀H₃₄N₂O:

C, 77,14; H, 10,01; N, 8,18.

Encontrado: 77,24 10,17 8,09.

10

Ejemplo 33.

17beta-Propionoxiandrostando-(3,2-c)-N-propionilpirazol.

(VI; R es H, R' es CH₂CH₂CO, R'' es H, X es H₂, Z es OH,

Y y Y' son CH₃).

15

Se preparó este compuesto; p. f. 178 - 181°C. (no corregido), después de dos recristalizaciones en éter.

20

Se obtuvo 17beta-acetoxi-17alfa-metilandrostando-(3,2-c)-N-acetilpirazol poniendo a reflujo durante 30 minutos una mezcla de 2,05 gramos de 17beta-hidroxiandrostando-(3,2-c)-pirazol con 20,0 ml de anhídrido acético. El producto tuvo un máximo ultravioleta en 258 milimicras (E: 12.500).

Ejemplo 34.

25

(a) 2-Hidroximetilen-17alfa-metileticolan-17beta-ol-3-ona.

A 4,8 gramos (0,2 moles) de hidruro de sodio suspendidos en 75 ml de benceno se le añadieron 3,2 gramos (0,1 moles) de metanol. Después de que la reacción cesó, la mezcla se calentó a ebullición, se enfrió, y se

30
5.10.67.



trató con una mezcla de 20,8 gramos (0,068 moles) de 17alfa-metiletiocolan-17beta-ol-3-ona, 75 ml de benceno, y 21 ml de formiato de etilo. La mezcla se agitó vigorosamente durante 4 horas, se mezcló con 200 ml de agua, y las
5 capas se separaron. La capa acuosa se lavó con éter y a continuación se acidificó con ácido clorhídrico. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó, dando 17,8 gramos de 2-hidroximetilen-17alfa-metiletiocolan-17beta-ol-3-ona, adecuada para su uso en la reacción siguiente. Una muestra se purificó adicionalmente mediante
10 cromatografía en 100 gramos de gel de sílice en un volumen mezclado de partes iguales de éter y pentano. El sólido resultante se recrystalizó en éter, dando agujas incoloras, p. f. 205,6 - 211,6°C. (corregido); $(\alpha)_D^{25} +0,3 + 0,2^\circ$ (1% en cloroformo); máximos ultravioleta en 285 y
15 347 milimicras (E: 7.200 y 1,500, respectivamente).

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{32}O_3$:

C, 75,86; H, 9,70.

Encontrado: 75,69 9,74.

20 (b) 17beta-Hidroxi-17alfa-metiletiocolano-(3,2-c)-pirazol.
(VI; R y R' son H, R'' es CH₃, X es H₂, Z es OH, Y y Y'
son CH₃).

Este compuesto se preparó a partir de 2,0 gramos de 2-hidroximetilen-17alfa-metiletiocolan-17beta-ol-3-ona y 2 gramos de hidrato de hidrazina en 25 ml de etanol,
25 de conformidad con el procedimiento de manipulación descrito anteriormente en el ejemplo 5. El producto se recrystalizó en acetato de etilo para dar 17alfa-hidroxi-17alfa-metiletiocolano-(3,2-c)-pirazol en la forma de hojue
las incoloras, p. f. 271,4 - 279,6°C. (corregido); $(\alpha)_D^{25}$

30
5.10.67.



-23 ± 4° (1,19% en cloroformo).

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{32}N_2O$:

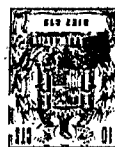
C, 76,78; H, 9,82; N, 8,53.

Encontrado: 76,76 9,87 8,73.

5 Una solución de 2,0 gramos de 17beta-hidroxi-
17alfa-metil-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol en 200 ml de
ácido acético glacial se hidrogenó en presencia de 1,0
gramo de catalizador de óxido de platino. El catalizador
se eliminó a continuación mediante filtración y el filtra
10 do se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 100
ml de metanol, se hizo básico con hidróxido de amonio con
centrado y nuevamente se concentró al vacío. Este residuo
se recristalizó en acetato de etilo para dar 0,7 gramos
de producto, p. f. 260 - 265°C. (no corregido), que no se
15 deprimió mediante mezcla con una muestra de 17beta-hidroxi
-17alfa-metil-eticolano-(3,2-c)-pirazol preparada según
se describió anteriormente. Los espectros ultravioleta e
infrarrojo de las muestras preparadas por los dos métodos
alternativos fueron idénticos. Esto comprobó que el grupo
20 hidroximetileno había entrado a la posición 2 de la 17alfa
-metiletiocolan-17beta-ol-3-ona en la parte (a) anterior.

Ejemplo 35.

(a) 6alfa,17alfa-Dimetilandrostan-17beta-ol-3-ona.- Se pre
25 paño este compuesto, p. f. 181,6 - 184,6°C. (corregido);
(alfa)_D²⁵ +10,3 ± 0,2° (1% en cloroformo).
(b) 2-Hidroximetilen-6alfa,17alfa-dimetilandrostan-17beta-
ol-3-ona.- Se preparó este compuesto; p. f. 198 - 199,8°C.
(corregido) cuando se recristalizó en acetona; (alfa)_D²⁵
30 +54,3 ± 0,1° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en
5.10.67.



285 milimicras (E: 9.200).

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{34}O_3$:

C, 76,26; H, 9,89.

Encontrado: C, 75,93; H, 9,63.

5 (c) 6alfa,17alfa-Dimetil-17beta-hidroxiandrostano-(3,2-c)-pirazol.

Se preparó este compuesto; p. f. 156,0 -
174,0°C. (con descomposición; corregido); $(\alpha)_D^{25} +44,8$
 $\pm 0,1^\circ$ (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 225 mili-
10 micras (E: 4.900).

Ejemplo 36.

(a) 2-Hidroximetilen-17alfa-vinilandrostan-17beta-ol-3-ona.-

Se preparó este compuesto y se utilizó para preparar:

15 (b) 17beta-Hidroxi-17alfa-vinilandrostan-(3,2-c)-pirazol.
(VI; R y R' son H, R'' es CH=CH₂, X es H₂, Z es OH, Y y Y'
son CH₃).

Punto de fusión superior a 300°C. (corregido);
20 $(\alpha)_D^{25} +24,5 \pm 0,8^\circ$ (1% en cloroformo); máximo ultravio-
leta en 224 milimicras (E: 7.100).

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{32}N_2O$:

C, 77,60; H, 9,47; N, 8,23; O, 4,70

Encontrado: 77,52 9,70 8,00 4,50

Ejemplo 37.

25

(a) 2-Hidroximetilen-17alfa-etil-19-norandrostan-17beta-
ol-3-ona.- Se preparó este compuesto; p. f. 77 - 115°C.
(no corregido), y se utilizó directamente en la siguiente
reacción sin mayor purificación.

5.10.67.

346143



(b) 17alfa-Etil-17beta-hidroxi-19-norandrostando-(3,2-c)-pirazol. (VI; R y R' son H, R'' es C₂H₅; X es H₂, Z es OH, Y es H, Y' es CH₃).

5 Se preparó este compuesto; p. f. 149,2 - 150,4°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +93,0 ± 0,1° (1% en piridina).

Ejemplo 38.

(a) 2-Hidroximetilenpregnano-3,20-diona.

10 Se preparó metóxido de sodio; p. f. 139,8 - 146,0°C. cuando se recristalizó en metanol; (alfa)_D²⁵ +114,2 ± 0,3° (1% en cloroformo).

(b) 20-Oxopregnano-(3,2-c)-pirazol. (VI; R y R' son H, R'' es COCH₃, X es H₂, Z es H, Y y Y' son CH₃).

15 Se preparó este compuesto; p. f. 231,2 - 253,0°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +91,6 ± 0,1° (1% en cloroformo).

Ejemplo 39.

20 (a) 2-Hidroximetilen-17alfa-etinilandrostando-17beta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto y se utilizó para preparar:

(b) 17alfa-Etinil-17beta-hidroxiandrostando-(3,2-c)-pirazol. (VI; R y R' son H; R'' es C≡CH, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

25 Punto de fusión 237,4 - 242,0°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +12,4 ± 0,1° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 223 milimicras (E: 5.100).

Análisis: Calculado para C₂₂H₃₀N₂O

30 C, 78,06; H, 8,93; N, 8,28.

10.67. Encontrado: 77,87 9,20 8,37
346143



Ejemplo 40.

(a) 2-Hidroximetilen-17alfa-alil-4-androsten-17beta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto y se utilizó para preparar:

- 5 (b) 17alfa-Alil-17beta-hidroxi-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol. (VII; R y R' son H; R'' es $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, X es H_2 , Z es OH, Y y Y' son CH_3).

Punto de fusión 239,8 - 248,2°C. (corregido);
10 (alfa) $_{\text{D}}^{25}$ +93,7 ± 0,1° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 260 milimicras (E: 10.500).

Ejemplo 41.

- (a) 5alfa,16alfa-Epoxi-17alfa-propinilandrostano-3beta,17beta-diol-3-acetoxi.- Se preparó este compuesto; p. f. 15 244,6 - 250,6°C. (corregido); (alfa) $_{\text{D}}^{25}$ -111,3 ± 0,1° (1% en cloroformo).

(b) 6beta-Metil-17alfa-propinilandrostano-3beta,5alfa,17beta-triol.- Se preparó este compuesto; p. f. 212 - 213,5°C. (no corregido) cuando se recristalizó en acetato de etilo.

- 20 (c) 6beta-Metil-17alfa-propinilandrostano-5alfa,17beta-diol-3-ona.- Se preparó este compuesto; p. f. 249,2 - 256,2°C. (corregido) cuando se recristalizó en acetato de etilo; (alfa) $_{\text{D}}^{25}$ -43,7° (1% en cloroformo).

(d) 6alfa-Metil-17alfa-propinil-4-androsten-17beta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto; p. f. 90 - 110°C. (no corregido).

(e) 2-Hidroximetilen-6alfa-metil-17alfa-propinil-4-androsten-17beta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto; p. f. 89 - 93°C. (no corregido).

5.10.67.

346143



(f) 17beta-Hidroxi-6alfa-metil-17alfa-propinil-4-androste-
no-(3,2-c)-pirazol.

5 Se preparó este compuesto; p. f. indefinido
comenzando en 160,4°C. (corregido); $(\alpha)_D^{25} +3,6 \pm 0,9^\circ$
(1% en cloroformo).

Ejemplo 42.

10 (a) 2-Hidroximetilen-17alfa-etil-4,6-androstadien-17beta-
ol-3-ona- Se preparó este compuesto y se utilizó para
preparar:

(b) 17beta-Hidroxi-17alfa-etil-4,6-androstadieno-(3,2-c)-
pirazol. (VIII; R y R' son H, R'' es C₂H₅, X es H₂, Z es
OH, Y y Y' son CH₃).

15 Punto de fusión superior a 300°C. (corregido);
 $(\alpha)_D^{25} -55,4 \pm 0,1^\circ$ (1% en piridina); máximos ultravio-
leta en 220, 225, 232, 288, 297 y 308 milimicras (E:
7.500; 8.500, 7.700, 8.400, 21.800 y 16.400, respectiva-
mente).

Ejemplo 43.

20 17beta-Hidroxi-17alfa-metilandrostando-(3,2-c)-N-(4-cloro-
fenoxiacetil)-pirazol. (VI; R es H, R' es 4-ClC₆H₄CCH₂CO,
R'' es CH₃, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

25 Se preparó este compuesto; p. f. 164,8 -
167,6°C.(corregido); $(\alpha)_D^{25} +35 \pm 0,2^\circ$ (1% en cloroformo);
máximos ultravioleta en 228, 260 y 287 milimicras
(E: 14.000, 18.300 y 1.700, respectivamente).

Ejemplo 44.

30 17beta-Hidroxi-17alfa-metil-4-androsteno-(3,2-c)-N-acetil-
5.10.67.



pirazol. (VII; R es H, R' es COCH₃, R'' es CH₃, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

Se preparó este compuesto; p. f. 92,0 - 100,2°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +67,1 ± 0,2° (1% en cloroformo); máximos ultravioleta en 237, 256 y 289 milimicras (E: 7.400; 6.300 y 22.100, respectivamente). La muestra analítica se secó a 125°C. al vacío sobre pentóxido de fósforo.

Ejemplo 45.

17beta-Hidroxi-17alfa-metilandrostando-(3,2-c)-N-propionilpirazol. (VI; R es H, R' es COCH₂CH₃, R'' es CH₃, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

Se preparó este compuesto; p. f. indefinido comenzando en 121,8°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +43,5° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 258 milimicras (E: 18.800).

Ejemplo 46.

(a) 17alfa-Propil-4-androsten-17beta-ol-3-ona. - Se preparó este compuesto; p. f. 114,6 - 116,0°C. (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 241 milimicras (E = 16.800).

(b) 2-Hidroximetilen-17alfa-propil-4-androsten-17beta-ol-3-ona. - Se preparó este compuesto y se utilizó para preparar:

(c) 17beta-Hidroxi-17alfa-propil-4-androsten-3,2-c-pirazol. (VII; R y R' son H, R'' es CH₂CH₂CH₃, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

Punto de fusión 223,0 - 233,4°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +89,5° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 260 milimicras (E: 9.816).

30
5.10.67.

346143



Ejemplo 47.

(a) 2-Hidroximetilen-17alfa-propargil-4-androsten-17beta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto y se utilizó para preparar:

5 (b) 17beta-Hidroxi-17alfa-propargil-4-androstano-(3,2-c)-pirazol. (VII; R y R' son H, R'' es CH₂C≡CH, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

Punto de fusión 130,4 - 140,6°C. (corregido);
10 (alfa)_D²⁵ +75,4° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 261 milimicras (E: 9.714).

Ejemplo 48.

15 17beta-Hidroxi-17alfa-metil-4-androsteno-(3,2-c)-1-metil-pirazol. (VII; R es H, R' y R'' son CH₃, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

Se preparó este compuesto. Punto de fusión de 175,2 - 193,2°C. (corregido), (alfa)_D²⁵ +103,6° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 272 milimicras (E: 10.400).

20

Ejemplo 49.

17beta-Hidroxi-17alfa-metil-4-androsteno-(3,2-c)-1-metil-pirazol-metilyoduro.

25 Se preparó este compuesto; p. f. 257,8 - 261,6°C. (con descomposición; corregido); (alfa)_D²⁵ +13,3° (0,5% en metanol).

Ejemplo 50.

30 (a) 2-Hidroximetilen-19-norandrostano-17beta-ol-3-ona.-
5.10.67. Se preparó este compuesto y se utilizó para preparar:



(b) 17beta-Hidroxi-19-norandrostando-(3,2-c)-pirazol. (VI; R, R' y R'' son H, X es H₂, Z es OH, Y es H, Y' es CH₃).

Punto de fusión indefinido, comenzando en 141,6°C. (corregido).

5

Ejemplo 51

(a) 2-Hidroximetilen-17alfa-propilandrostando-17beta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto y se utilizó para preparar:

10 (b) 17beta-Hidroxi-17alfa-propilandrostando-(3,2-c)-pirazol. (VI; R y R' son H; R'' es CH₂CH₂CH₃, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

15 Punto de fusión de 217,6 - 220,8°C. (corregido); (alfa)_D²⁵ +35,2° (1% en cloroformo); máximo ultravioleta en 224 milimicras (E: 4.800).

Ejemplo 52.

20 (a) Derivado 17,20;20,21-bismetilendioxi de la 2-hidroximetilen-4-pregнено-11beta,17alfa,21-triol-3,20-diona.- Se preparó este compuesto y se utilizó para preparar:

(b) Derivado 17,20;20,21-bismetilendioxi del 11beta,17alfa,21-trihidroxi-20-oxo-4-pregнено-(3,2-c)-pirazol.

25 Punto de fusión 210 - 240°C. (no corregido).
La cromatografía sobre gel de sílice y la recristalización en una mezcla de etanol y acetato de etilo dio una muestra que tuvo un punto de fusión de 301 - 304°C. (no corregido).

Ejemplo 53.

30 (a) Derivado 17,20;20,21-bismetilendioxi de la 2-hidroximetil-
5.10.67.

17 OCT 1967



metilen-9-fluoro-4-pregneno-11beta,17alfa,21-triol-3,20-
diona.- Se preparó este compuesto con un punto de fusión
de 150 - 170°C.

5 (b) Derivado 17,20;20,21-bismetilendioxi del 9-fluoro-11be-
ta,17alfa,21-trihidroxi-20-oxo-4-pregneno-(3,2-c)-pirazol.

Se preparó este compuesto; p. f. 220 - 260°C.
(no corregido).

Ejemplo 54.

10 (a) 2-Hidroximetilen-4-androsteno-11beta,17beta-diol-3-
ona.- Se preparó este compuesto; p. f. 168 - 190°C. (no
corregido); máximos ultravioleta en 251 y 307 milimicras
(E: 11.700 y 5.200, respectivamente).

15 (b) 11beta,17beta-Dihidroxi-4-androsteno-(3,2-c)-pirazol.
(VII; R, R' y R'' son H, X es (H)(OH), Z, es OH, Y y Y' son
CH₃).

Se preparó este compuesto, p. f. 233,2 -
246,0°C. (corregido); máximo ultravioleta en 262 milimi-
cras (E: 10.700).

20

Ejemplo 55.

(a) 2-Hidroximetilen-17alfa-metil-19-nor-4-androsten-17be-
ta-ol-3-ona.- Se preparó este compuesto; máximo ultravio-
leta en 246 milimicras (E: 10.800).

25 (b) 17alfa-Metil-17beta-hidroxi-19-nor-4-androsteno-(3,2-
c)-pirazol. (VII; R y R' son H, R'' es CH₃, X es H₂, Z es
OH, Y es H, Y' es CH₃).

Se preparó este compuesto; p. f. 111,0 - 126°C.
(con descomposición; corregido); (alfa)_D²⁵ +0,2° (1% en clo-
roformo).

30
5.10.67.

340143



Ejemplo 56.

(a) 2-Hidroximetilen-17alfa-propinilantrostan-17beta-ol-ona.- Se preparó este compuesto y se utilizó para preparar:

5 (b) 17beta-Hidroxi-17alfa-propinilandrostano-(3,2-c)-pirazol. (VI; R y R' son H, R'' es C≡CCH₃, X es H₂, Z es OH, Y y Y' son CH₃).

Punto de fusión indefinido, comenzando en 143,2°C. (corregido), (alfa)_D²⁵ -29,6° (1% en piridina),
10 -29,3° (1% en dimetilformamida); máximo ultravioleta en 224 milimicras (E: 5.400).

Ejemplo 57.

15 5,6-Epoxi-17beta-hidroxi-17alfa-metilandrostan-(3,2-c)-pirazol.

Se preparó este compuesto, que se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo y metanol; p. f. 253 - 258°C. (no corregido). Otra recrystalización en metanol dio una muestra que tiene un punto de fusión de 259,5 -
20 264°C. (no corregido), solidificándose parcialmente y re-fundiéndose por encima de los 300°C.; máximo ultravioleta en 238 milimicras (E: 18.300).

N O T A

Los puntos de invención propia, no nueva, pe-
24 ro no establecida, practicada ni divulgada en España, que
5.10.67.

17 OCT 1968



se presentan para que sean objeto de esta Patente de Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

5 1.- Un procedimiento para preparar un esteroi
de con un compuesto de pirazol fusionado en sus posicio-
nes 3- y 4- con las posiciones 3- y 2-, respectivamente,
del núcleo esteroide, dicho esteroide teniendo de 17 a
aproximadamente 23 átomos de carbono excluyendo los radi-
cales éster, o sus sales ácidas de adición o cuaternarias
de amonio, caracterizado porque se hace reaccionar un
10 2-(1-hidroxi~~al~~quilideno)-3-oxo-esteroide con una hidrazi-
na o una hidrazina monosustituída por un radical inerte
bajo las condiciones de la reacción, si se desea, introdu-
ciendo un N-sustituyente en el compuesto obtenido a par-
tir de la reacción con una hidrazina no sustituida, y,
15 si se desea, introduciendo nuevos sustituyentes o alteran-
do sustituyentes presentes en el núcleo esteroide y, si
se desea, obteniendo sales ácidas de adición o cuaterna-
rias de amonio de los compuestos básicos obtenidos.

20 2.- Un procedimiento según la reivindicación
1, en el cual el compuesto preparado tiene la fórmula (VI
de la memoria), en donde R es hidrógeno o un radical al-
quilo inferior; R' es hidrógeno, un radical alquilo infe-
rior, un arilo monocarbocíclico, un alcanóilo inferior,
el radical carbamilo o el radical guanilo; R'' es hidróge-
25 no, un alquilo inferior, un alquenilo inferior, un alqui-
nilo inferior, el radical acetilo, un acetilo cetalizado,
un hidroxiacetilo, un hidroxiacetilo cetalizado, el radi-
cal 1,2-dihidroxietilo o el radical 1-hidroxietilo; X es
H₂, (H)(OH) u O; Y y Y' son hidrógeno o el radical metilo;
30 y Z es hidrógeno o el radical hidroxilo, estando limitado

5.10.67.



Z a hidroxilo cuando R" es hidrógeno, un radical alquilo inferior, un alquenilo inferior o un alquinilo inferior; o un éster de ácido carboxílico derivado de un ácido carboxílico que tiene de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono y que tiene un peso molecular menor de aproximadamente 200, de dicho compuesto, si se desea, dicho compuesto teniendo una doble ligadura en la posición 4,5- (Fórmula VII) o teniendo dos dobles ligaduras, una en la posición 4,5- y la otra en la posición 6,7- (Fórmula VIII); y el esteroide tiene la fórmula (IX de la memoria) en donde R, R", X, Z, Y y Y' y la colocación de cualesquiera dobles ligaduras en el núcleo esteroide son idénticos a la anterior selección, y la hidrazina tiene la fórmula R'NHNH₂, en donde R' es idéntica a la selección anterior.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se prepara 17beta-hidroxi-17alfa-metilandrostan-(3,2-c)-pirazol haciendo reaccionar 2-hidroximetileno-17alfa-metilandrostan-17beta-ol-3-ona con hidrazina.

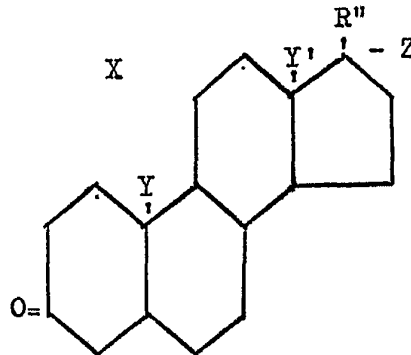
4.- Un procedimiento para preparar un esteroide que tiene la fórmula (IX de la memoria) en donde R es hidrógeno o un radical alquilo inferior; R" es un radical alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, acetilo, un acetilo cetalizado, el hidroxiacetilo, un hidroxiacetilo cetalizado, el 1,2-dihidroxietilo o el 1-hidroxietilo; X es H₂, (H)(OH) u O; Y y Y' son hidrógeno o el radical metilo; y Z es hidrógeno o el radical hidroxilo, estando Z limitado a hidroxilo cuando R" es un radical alquilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior; o un éster de ácido carboxílico derivado de un ácido carboxílico que tiene de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono

5.10.67.

346143



y que tiene un peso molecular menor a aproximadamente 200,
de dicho esteroide, si se desea, estando una doble ligadura
presente en la posición 4,5- o estando presentes dobles
ligaduras en la posición 4,5- y en la posición 6,7-, ca-
5 racterizado dicho procedimiento porque se condensa un com-
puesto que tiene la fórmula:



si se desea, estando una doble ligadura presente en la
posición 4,5- o estando dobles ligaduras presentes en las
posiciones 4,5- y 6,7-, con un alcanato inferior de al-
10 quilo inferior, RCOOR'''' , en donde R es hidrógeno o un ra-
dical alquilo inferior, y R'''' es un radical alquilo infe-
rior, en presencia de una base fuerte y bajo condiciones
anhídras.

15 5.- Un procedimiento para preparar un este-
roide.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de sesenta y dos hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

17 OCT 1967

346143

Alberto de Euzkadi
Por Euzkadi

G.D.S.
5.10.67.