



CAS P 19 18 699.3 **378469**

SECCION	CLASIFICACION
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

C-07  
C

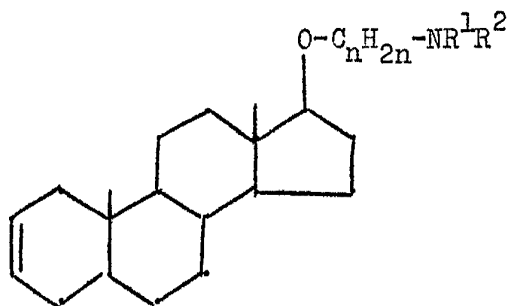
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 17-ETERES DE 2-ANDROSTENO BASICOS", a favor de la firma alemana MERCK-ANLAGEN-GESELLSCHAFT mbH., residente en 61 DARMSTADT (Alemania) - Frankfurter Strasse, 250.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha encontrado que los nuevos 17-éteres de 2-androsteno de la fórmula general I



5.

en la que

$R^1$  y  $R^2$ , pueden ser iguales o diferentes y signifi-

378469



can alquilo con 1-3 átomos de carbono, o junto con el átomo de nitrógeno significan un radical pirrolidínico, piperidínico, hexametilénico, piperacínico o morfolínico y

5. n es 2, 3 ó 4

y sus sales de adición de ácido tolerables fisiológicamente muestran con buena tolerancia sorprendente actividad antifertilizante y anti-estrógena, estrógena descendedora del nivel de colessterina así como buenas propiedades fungistáticas o bien fungicidas (antimicóticas) y bacteriostáticas o bien bactericidas.

10.

Por ejemplo, una dosis oral de 10 mg/kg del clorhidrato del 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-2-androsteno a ratas (véase metodología de Counsell et al., J. Med. Pharm. Chem.

15.

5, 720, 1224 (1962)) desciende el nivel de colessterina en el suero hasta el 29%. La misma substancia actúa por ejemplo

en forma fungistática o bien fungicida contra los siguientes microorganismos: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*,

*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Epidermophyton floccosum*,

20.

*Geotrichon*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium*,

*audouini*, *Microsporium candidum*, *Mucar*, *Nocardia asteroides*,

*Penicillium*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton*

*rubrum*.

25.

Los nuevos compuestos pueden utilizarse por ello como medicamentos, fungistáticos o bien fungicidas, bacteriostáticos o bien bactericidas y asimismo como productos

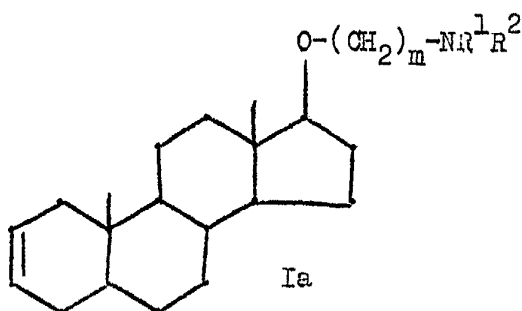


# 378469

intermedios para la preparación de otros compuestos útiles.

Son especialmente ventajosos los compuestos de las fórmulas Ia, Ib y Ic enumeradas a continuación así como de sus sales de adición de ácido tolerables fisiológicamente

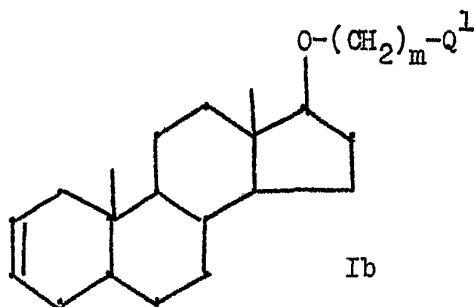
5.



10.

en la que

m es 2 ó 3.



15.

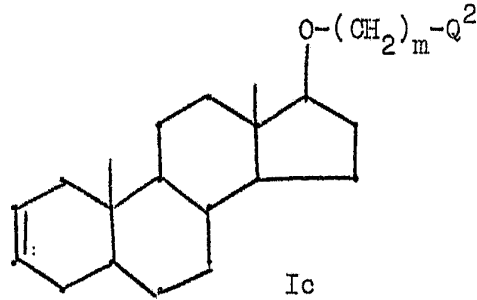
en la que

$Q^1$  significa dimetilamino, dietilamino, pirrolidino, piperidino, hexametenimino o morfolino.

378469



5.

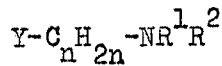
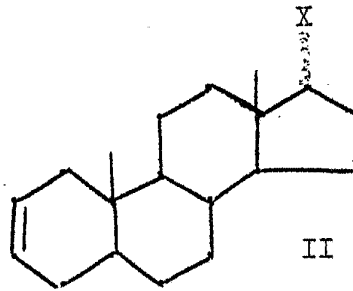


en la que

$Q^2$  significa dimetilamino o dietilamino.

El objeto de la invención son los nuevos compuestos de las fórmulas generales I, Ia, Ib y Ic y sus sales de adición de ácido tolerables fisiológicamente, así como un procedimiento para su preparación, que se caracteriza por- que se hace reaccionar un esteroide de la fórmula II con una amina de la fórmula III

15.



20.

III

378469



en la que

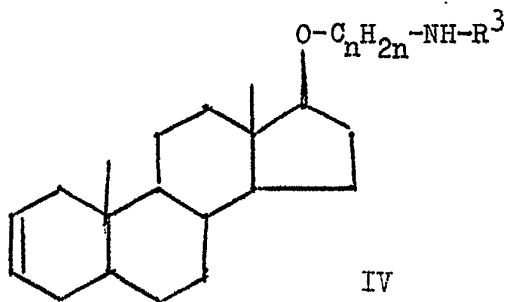
$n$ ,  $R^1$  y  $R^2$  tienen la significación arriba indicada,

ambos radicales X e Y significan grupos OH, eventualmente alterados funcionalmente, y una de las mis-

5. mas asimismo Hal y

Hal significa Cl, Br, J,

o porque se trata un compuesto de la fórmula IV



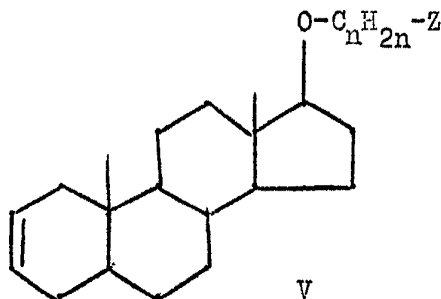
en la que

$R^3$  significa H o alquilo con 1 - 3 átomos de C y

$n$  tiene la significación arriba indicada,

con agentes alquilantes,

15. o porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula V

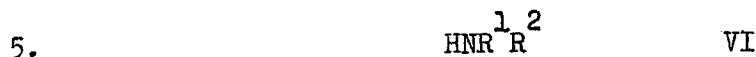


20. en la que



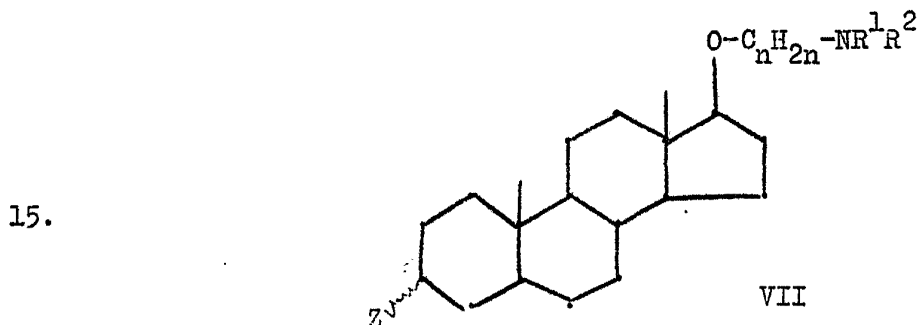
# 378469

Z significa un grupo OH eventualmente alterado funcionalmente o Hal y n y Hal tiene la significación arriba indicada, con una amina de la fórmula VI



en la que

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  tienen la significación arriba indicada, o porque un compuesto, que por lo demás corresponde a la fórmula I, en donde sin embargo está presente en lugar de átomos de hidrógeno por lo menos un grupo reducible, se trata con agentes reductores, 10. o porque se trata un compuesto de la fórmula VII



en la que

Z, n,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y Hal tienen la significación arriba indicada, se trata con agentes desdobladores de HZ, 20. y/o porque se transforma eventualmente una base de la fórmula I mediante tratamiento con un ácido, en una sal de

378469



adición de ácido tolerable fisiológicamente y/o una base de la fórmula I se libera de una de sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con una base.

- En los compuestos de las fórmulas I, III, IV, V y VII significa el grupo  $-C_nH_{2n}-$  ventajosamente  $-(CH_2)_n-$ , en particular  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ . Pero también puede significar  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH(C_2H_5)-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH(C_2H_5)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(C_2H_5)-$ ,  $-CH(n-C_3H_7)-$  o  $-CH(iso-C_3H_7)-$ .
- 5.
- En los compuestos de las fórmulas II, III, V y VII, X, Y y Z pueden significar además de Hal y grupos OH libres, asimismo grupos OH alterados funcionalmente. Como tales se citan en primer lugar grupos OH esterificados, en especial esterificados "aptos para reacción", por ejemplo grupos OH esterificados con un ácido sulfónico (por ejemplo con 1 - 10 átomos de carbono, como ácido metan-, etan-, bencen-, p-toluen- o naftalinsulfónico) o ácido carboxílico (por ejemplo con 1 - 18, de preferencia 1 - 7 átomos de carbono, por ejemplo un ácido graso, como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valeriánico, ácido isovalerianico, ácido trimetilacético, ácido caprónico, ácido isocaprónico, ácido enántico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido caprílico, ácido laúrico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico,; además por ejemplo ácido crotónico, ácido oleico, ácido ciclohexancarboxílico, ácido ciclohexilacético y ciclohexilpropiónico, ácido benzoico, ácido
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



378469

fenilacético y fenilpropiónico, ácido picolínico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico o ácido furan-2-carboxílico).

5. En los compuestos de la fórmula II, la línea ondulada en posición 17, significa que el sustituyente X puede estar enlazado en configuración alfa o en configuración beta. Como sustituyentes de posición alfa pueden entrar en consideración en especial Cl, Br, J, así como grupos de éster de ácido sulfónico, por ejemplo p-toluensulfoniloxi; en este caso la reacción con la amina III efectúa una inversión de Walden, y se obtiene el 17-beta-éter deseado.
- 10.

15. En los compuestos de la fórmula VII, el sustituyente Z se puede hallar asimismo en posición alfa o beta; son ventajosos los compuestos de partida de la fórmula VII, en los que Z se halla en posición beta, ya que son preparados más fácilmente accesibles.

20. Los 17-éteres de 2-androsteno de la fórmula I pueden prepararse mediante reacción de los compuestos de la fórmula II y III. Convenientemente se parte para ello o de dos alcoholes o de un alcohol y un éster apto para reacción de otro alcohol.

25. Compuestos de partida ventajosos de la fórmula II son, con tal que la reacción de esterificación se efectúe sin inversión de Walden, el 2-androsten-17beta-ol conocido y sus 17-ésteres aptos para reacción, por ejemplo el 17-

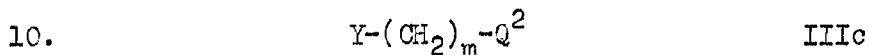
378469



metansulfonato, 17-bencensulfonato, 17-p-toluensulfonato, además el 17beta-cloro-2-androsteno, el 17beta-bromo-2-androsteno, el 17beta-yodo-2-androsteno y, caso que la reacción de eterificación se efectúe con invención de Walden, los 17alfa-epímeros correspondientes.

5.

Compuestos de partida ventajosos de la fórmula III son aquellos de las siguientes fórmulas IIIa, IIIb y IIIc:



(en las que Y, m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup> tienen la significación arriba indicada), en particular por ejemplo 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, 2-di-n-propilaminoetanol, 2-diisopropilaminoetanol, 2-pirrolidinoetanol, 2-piperidinoetanol, 2-hexametileniminoetanol, 2-morfolinoetanol, 2-piperazinoetanol, 3-dimetilaminopropanol, 3-dietilaminopropanol, 3-di-n-propilaminopropanol, 3-diisopropilaminopropanol, 3-pirrolidinopropanol, 3-piperidinopropanol, 3-hexametileniminopropanol, 3-morfolinopropanol, 3-piperazinopropanol, 1-metil-2-dimetilaminoetanol, 1-metil-2-dietilaminoetanol, 1-metil-2-morfolinoetanol, 4-dimetilaminobutanol, 4-dietilaminobutanol, 2-metil-3-dimetilaminopropanol, así como los cloruros, bromuros, yoduros, metansulfonatos, bencensulfonatos y p-toluensulfonatos correspondien-

15.

20.



378469

tes.

- Convenientemente la eterificación se realiza en presencia de un agente de condensación. Como agentes de condensación pueden utilizarse por ejemplo los hidróxidos de metales alcalinos, además formadores de alcoholato, como metales alcalinos (por ejemplo Na, K o Li en amoniaco líquido), hidróxidos de metales alcalinos (de preferencia NaH), amidas de metales alcalinos (de preferencia NaNH<sub>2</sub>) o compuestos orgánicos de metales, como CH<sub>3</sub>Li. Agentes de condensación apropiados son asimismo los aceptores de iones de halógeno, como sales de plomo o compuestos de plata, por ejemplo Ag<sub>2</sub>O, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, AgOOCCH<sub>3</sub>, AgNO<sub>3</sub>, AgClO<sub>4</sub> o AgBF<sub>4</sub>. En caso de que se parta de dos alcoholes, se utiliza como agente de condensación un agente de deshidratación, como óxido de aluminio, ácido sulfúrico o una de sus sales ácidas, por ejemplo KHSO<sub>4</sub>, ácido bórico o ácidos sulfónicos orgánicos, como ácido p-toluensulfónico. Es ventajoso realizar la reacción en presencia de un disolvente. Como disolventes pueden utilizarse hidrocarburos como ciclohexano, benceno, tolueno, xileno, o éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, además acetonitrilo, acetona, nitrometano, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico o amoniaco líquido o también mezclas de los disolventes previamente citados. En caso de que se trabaje bajo condiciones deshidratantes, es conveniente utilizar disolventes, con cuya ayuda se puede eliminar el agua formada en la reacción me-

378469



diante destilación azeotrópica, como benceno o tolueno,

5. La formación de alcoholato puede efectuarse asimismo en amoniaco líquido, a continuación se elimina el amoniaco líquido y luego la reacción se realiza en presencia de uno de los disolventes citados de alto punto de ebullición. Además es posible utilizar un exceso del compuesto III, como por ejemplo un aminoalcohol, como disolvente.

10. En caso de que para la reacción de eterificación se utilice un éster apto para reacción de la fórmula II (X = Hal u OH alterado funcionalmente), se produce en general la invención de Walden en la reacción, en el átomo C<sub>(17)</sub>, que lleva el grupo apto para reacción. Para la preparación del compuesto de la fórmula I se parte convenientemente de 2-androsten-17beta-ol, en caso de que se  
15. haga reaccionar el alcohol de esteroide libre de la fórmula II (X = OH) con el aminoalcohol III (Y = OH) o uno de sus ésteres aptos para reacción. En cambio si se utiliza un éster apto para reacción de la fórmula II (X = Hal u OH alterados funcionalmente), se utiliza convenientemen-  
20. te los derivados correspondiente del 2-androsten-17alfa-ol.

Fundamentalmente, se pueden utilizar para la eterificación todos aquellos procedimientos, que se describen en la literatura, por ejemplo Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Tomo 3, páginas 132 - 169.

25. Los aminoéteres terciarios de la fórmula I pueden

378469



además prepararse a partir de las aminas primarias o secundarias de base, al introducir mediante alquilación el radical todavía ausente. Así puede hacerse reaccionar por ejemplo una amina de esteroide primaria o secundaria de la fórmula IV con agentes de alquilación, por ejemplo haluros alquílicos.

5. Como aminas de esteroide típicas de la fórmula IV se citan: 17beta-(2-aminoetoxi)-2-androsteno, 17beta-(2-metilaminoetoxi)-2-androsteno, 17beta-(2-etilaminoetoxi)-2-androsteno, 17beta-(2-n-propilaminoetoxi)-2-androsteno, 17beta-(2-isopropilaminoetoxi)-2-androsteno, 17beta-(3-aminopropoxi)-2-androsteno, 17beta-(1-metil-2-aminoetoxi)-2-androsteno, 17beta-(4-aminobutoxi)-2-androsteno, 17beta-(2-metil-3-aminopropoxi)-2-androsteno.

10. Agentes de alquilación apropiados son por ejemplo, el cloruro, bromuro, y yoduro metílico, el sulfato dimetílico, el cloruro, bromuro y yoduro etílico, el sulfato dietílico, el cloruro, bromuro y yoduro n-propílico, el cloruro, bromuro y yoduro isopropílico, el 1,4-diclorobutano, el 1,4-dibromobutano, el 1,4-diyodobutano, el 1,5-dicloropentano, el 1,5-dibromopentano, el 1,5-diyodopentano, el 1,6-diclorohexano, el 1,6-dibromohexano, el 1,6-diyodohexano, la bis-(2-cloroetil)-amina, la bis-(2-bromoetil)-amina, la bis-(2-yodoetil)-amina, el éter bis-(2-cloroetílico), el éter bis-(2-bromoetílico), el éter bis-(2-yodoetílico).

15. También son utilizables como agentes de alquilación los

378469



- alcoholes libres, por ejemplo el metanol, el etanol, el propanol, el isopropanol, el 1,4-butandiol, el 1,5-pentandiol, el 1,6-hexandiol, la dietanolamina, el dietilenglicol, así como sus ésteres aptos para reacción, como sus metansulfonatos, bencensulfonatos, p-toluensulfonatos.
- 5.

- Para la preparación de las aminas de esteroide terciarias de la fórmula I puede asimismo invertirse partiendo de aminas alifáticas secundarias correspondientes de la fórmula VI y éstas se alquilan con un hidroxialcoxi-esteroide de la fórmula V ( $Z = OH$ ) o bien uno de sus derivados aptos para reacción.
- 10.

- Esteroides característicos de la fórmula V son el 17beta-(2-hidroxietoxi)-2-androsteno, el 17beta-(3-hidroxipropoxi)-2-androsteno, el 17beta-(4-hidroxibutoxi)-2-androsteno, el 17beta-(1-metil-2-hidroxietoxi)-2-androsteno, el 17beta-(2-metil-3-hidroxipropoxi)-2-androsteno, así como los ésteres correspondientes aptos para reacción, por ejemplo el 17beta-(2-cloroetoxi)-2-androsteno, el 17beta-(2-bromoetoxi)-2-androsteno, el 17beta-(2-yodoetoxi)-2-androsteno, el 17beta-(2-p-toluensulfoniloxietoxi)-2-androsteno.
- 15.
- 20.

- Aminas típicas de la fórmula VI son la dimetilamina, la dietilamina, la di-n-propilamina, la diisopropilamina, la N-metil-N-etilamina, la N-metil-N-n-propilamina, la N-metil-N-isopropilamina, la N-etil-N-n-propilamina, la N-etil-
- 25

POOR  
QUALITY

378469



-N-isopropil-amina, la N-n-propil-N-isopropil-amina, la pirrolidina, la piperidina, la hexametilenimina, la piperazina y la morfolina.

- En estas alquilaciones se utiliza convenientemente
5. una amina secundaria en exceso, una amina primaria convenientemente aproximadamente en la dosis calculada. En caso de que se alquile con un haluro, sulfato o éster de ácido sulfónico, puede adicionarse para tratar el ácido formado, una base fuerte, como NaOH o KOH,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  o  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , una sal
10. de plata, hidruro de metal alcalino o amida de metal alcalino. Como agentes de condensación son apropiadas asimismo las sales neutras y las sales amónicas, como LiBr, NaBr,  $\text{NaNO}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$  o sales de cobre. En caso de que se utilice bromuro o cloruro puede acelerarse la
15. reacción mediante adición de NaJ o KJ. Como disolventes pueden utilizarse por ejemplo hidrocarburos, como benceno, tolueno, éter de petróleo, cetonas como acetona o alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol. En casos particulares puede asimismo trabajarse sin disolvente, por ejemplo cuando
20. se utiliza una amina de la fórmula VI en exceso. Las temperaturas reaccionales necesarias se encuentran entre aproximadamente  $-30$  y aproximadamente  $+160^\circ$ .

- Si se utiliza para la alquilación de las aminas de esteroide de la fórmula IV, los alcoholes libres, puede ser
25. conveniente calentar la amina de esteroide con un exceso de alcohol en presencia de níquel Raney. Además las ami-

378469



5. nas de esteroide pueden alquilarse al hacerlas reaccionar con un aldehído, por ejemplo formaldehído, de preferencia con formaldehído acuoso al 30-37%, en presencia de ácido fórmico, ventajosamente a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición, convenientemente a aproximadamente 100°; a 100° son precisos tiempos reaccionales entre unas 4 y 24 horas.

10. Fundamentalmente pueden utilizarse para la preparación de las aminas terciarias de la fórmula I todos aquellos procedimientos de alquilación que se describen en la literatura por ejemplo Houben-Weyl, loc. cit., páginas 108-112 y 618-639.

15. Según la invención se puede además preparar los nuevos compuestos al partir de aquellos esteroides, que corresponden a la fórmula I, pero que en lugar de átomos de hidrógeno contienen por lo menos un grupo reducible, por ejemplo pueden contener los compuestos de partida en posición vecina al átomo de oxígeno o átomo de nitrógeno situado en las cadenas laterales, un grupo carbonílico o tiocarbonílico.
- 20.

25. Tales ésteres, o tioésteres o bien amidas o tioamidas de esteroide se pueden reducir por ejemplo mediante tratamiento con un borano, de preferencia con diborano, para formar los productos finales deseados. El borano se autoengendra en general en la solución reaccional, al utilizar por ejemplo como agente de reducción una mezcla

378469



- de  $\text{BF}_3$  (por ejemplo en forma del eterato) con  $\text{LiAlH}_4$  o  $\text{NaBH}_4$ . Sin embargo también es posible hacer pasar el borano en la solución reaccional, que contenga en forma conveniente todavía  $\text{BF}_3$  ulterior. La reducción del borano se realiza ventajosamente en presencia de un disolvente, por ejemplo de un éter, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano o éter dimetílico de dietilenglicol; las temperaturas reaccionales se encuentran aproximadamente entre  $-30$  y  $+150^\circ$ .
- 5.
10. Las amidas de ácido, que contienen en posición vecina al átomo N un grupo carbonílico, por ejemplo compuestos del tipo de las amidas del ácido 2-androsten-17beta-iloxiacético, del ácido 3-(2-androsten-17beta-iloxi)-propionico o del ácido 4-(2-androsten-17beta-iloxi)-butírico, por ejemplo del 17beta-dimetilaminocarbonilmetoxi-2-androsteno,
15. o también los derivados N-acílicos de 17beta-(omega-N-alquilaminoalcoxi)-2-androstenos, por ejemplo 17beta-(2-N-formil-N-etil-aminoetoxi)-2-androsteno, pueden reducirse asimismo con hidruros de metal complejo, en especial
20.  $\text{LiAlH}_4$ , convenientemente en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo de un éter, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, un éter glicólico, como éter dimetílico de etilenglicol, o en mezclas de estos disolventes, Se trabaja a temperaturas entre unos  $-30^\circ$  y la temperatura
25. de ebullición del disolvente de preferencia entre 0 y  $100^\circ$ .

Además es posible reducir un 2,3-episulfuro, por

17  
378469



- ejemplo 2alfa,3alfa-epitio-17beta-(2-dietilamino-etoxi)-androstano, con  $\text{LiAlH}_4$ , de preferencia en éter o tetrahidrofurano, para formar el 2-androsteno correspondiente de la fórmula I. Se alcanza asimismo una reducción de un
5. 2,3-episulfuro con zinc y ácido acético. Además, puede reducirse un éter de tioenol de la 3-cetona de base, por ejemplo 3-bencilmercapto-17beta-(2-dietilaminoetoxi)-2-androsteno, mediante varias horas de ebullición con níquel Raney en acetona para formar el 2-androsteno de
10. la fórmula I.

- Los esteroides de la fórmula VII utilizados además como material de partida pueden poseer en posición 3 o un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo hidroxilo libre o alterado funcionalmente. El grupo hidroxilo se puede presentar por ejemplo como grupo de éster o como grupo de éter fácilmente desdoblable, (grupo de éter de tipo acetal) por ejemplo como grupo de éter tetrahidropiránilico. Entre los ésteres son ventajosos los ésteres de
15. ácido sulfónico de los androstan-3-oles 17-substituidos de base (en los cuales el radical de ácido sulfónico posee de preferencia 1-10 átomos de C), por ejemplo, los metansulfonatos, etansulfonatos, bencensulfonatos y especialmente los p-toluensulfonatos; pero también ésteres de
20. ácido carboxílico (en los que el radical de ácido carboxílico posee de preferencia 1-18, en especial 1-7, átomos de C), por ejemplo los formiatos, acetatos, propionatos o benzoatos, además xantogenatos y carbonatos son apropia-
- 25.

378469



dos para la reacción de eliminación.

- La introducción de un doble enlace en posición 2(3) bajo desdoblamiento de HZ se alcanza a temperaturas entre 0 y 300°, de preferencia entre 20 y 200°. Aun cuando el desdoblamiento ya se puede producir mediante simple calentamiento (por ejemplo del 3-xantogenato, 3-carbonato o 3-benzoato), es conveniente adicionar reactivos, que favorezcan el desdoblamiento. Como tales son apropiados, cuando se utilizan los alcoholes VII (Z = OH) como materias de partida, agentes deshidratantes, por ejemplo ácidos o bien ácidos Lewis, como ácido sulfúrico, ácido polifosfórico, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, ácido oxálico, ácido trifluoracético, ácido p-toluensulfónico, ácido bencensulfónico, además sulfóxido dimetílico, disulfato potásico o yodo.
5. Si se utiliza ésteres VII (Z = OH esterificados) o haluro VII (Z = Hal) como materias de partida es ventajoso adicionar una base para la formación del ácido HZ desdoblado, por ejemplo piridina, colidina, lutidina, quinolina, N,N-dimetilanilina, trietilamina, NaOH, o KOH.
10. También son apropiadas como catalizadores para el desdoblamiento, las sales de reacción neutra, como LiCl, LiBr.
- 15.
- 20.

- La reacción puede efectuarse con o sin presencia de un disolvente adicional; como disolventes se utilizan por ejemplo los hidrocarburos, como benceno, tolueno, xileno; los hidrocarburos halogenados, como cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno;
- 25.

378469



los sulfóxidos, como sulfóxido dimetílico; las amidas, como dimetilformamida. También puede utilizarse como disolvente un exceso del agente de eliminación, por ejemplo de la base adicionada.

5. Una forma de realización especialmente ventajosa de esta variante de procedimiento es el calentamiento de 3beta-p-toluensulfonato VII ( $Z = \text{beta-p-C}_7\text{H}_7\text{SO}_2\text{-O-}$ ) con colidina en exceso; esta reacción precisa de 1 a 12 horas aproximadamente para concluir.
  
10. Además es posible transformar una base de la fórmula I con un ácido en la sal de adición de ácido correspondiente. Para esta reacción pueden entrar en consideración aquellos ácidos, que producen sales tolerables fisiológicamente. Así son apropiados los ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos, o heterocíclicos, mono o polibásicos, como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácidos aminocarboxílicos, ácido sulfamínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido beta-hidroxietansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalinmono- y -disulfónicos,
  
- 15.
  
- 20.
  
- 25.



# 378469

ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos, como ácido clorhídrico, o ácido bromhídrico, o ácidos fosfóricos, como ácido ortofosfórico.

Por último se puede liberar una base de la fórmula

5. I de una de sus sales de adición de ácido, al tratar la misma, ventajosamente, en solución acuosa, con una base fuerte, como NaOH o KOH.

10. Los nuevos compuestos pueden utilizarse en la medicina humana o veterinaria en mezcla con vehículos para medicamentos, sólidos, líquidos y/o semilíquidos. Como sustancias de vehículo pueden entrar en consideración aquellas materias orgánicas o inorgánicas, que son apropiadas para la aplicación parentérica, entérica o tópica y que no entran en reacción con los nuevos compuestos,
15. como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, lactosa, almidones, estearato magnésico, talco, vaselina, colessterina. Para la aplicación parentérica se utilizan en especial soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantados.
20. Para la aplicación entérica son apropiadas las tabletas, grageas, soluciones, jarabes y jugos, para la aplicación tópica unguentos, cremas o polvo. Las elaboraciones indicadas pueden esterilizarse eventualmente o tratarse con materias auxiliares, como
25. agentes de conservación, de estabilización o reticulantes, sales para influir la presión osmótica, sustancias

378469



tampón, materias colorantes, gustativas y/o aromáticas.

Los nuevos compuestos se administran convenientemente en forma oral en una dosificación unitaria de 2 a 300 mg.

5. EJEMPLO 1

- 12,3 gramos de 2-androsten-17beta-ol se disuelven en 90 cc de dimetilformamida absoluta y 120 cc de tolueno absoluto y se trata bajo agitación con 72 cc de suspensión al 20% de NaH en aceite de parafina (punto de ebullición 360°). Después de 15 minutos se adiciona 13 cc de cloruro 2-diisopropilamino-etílico en 30 cc de tolueno absoluto y la mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se filtra, el residuo se lava con benceno y lo filtrado y el líquido de lavado se concentran. El residuo se fija en 500 cc de éter de petróleo (punto de ebullición 40-60°) y se trata con 100 cc de éter saturado con ácido clorhídrico. El clorhidrato de 17beta-(2-diisopropilaminoetoxi)-2-androsteno con ello precipitado se succiona, se lava con éter y recristaliza en acetona. Punto de fusión 191-194°.

Análogamente se obtienen con

- cloruro 2-dimetilaminoetílico
- cloruro 2-dietilaminoetílico
- cloruro 2-di-n-propilaminoetílico
- cloruro 2-pirrolidinoetílico

378469



- cloruro 2-piperidinoetílico
- cloruro 2-hexametileniminoetílico
- cloruro 2-morfolinoetílico
- cloruro 2-piperazinoetílico
- 5. cloruro 3-dimetilaminopropílico
- cloruro 3-dietilaminopropílico
- cloruro 3-di-n-propilaminopropílico
- cloruro 3-diisopropilaminopropílico
- cloruro 3-pirrolidinopropílico
- 10. cloruro 3-piperidinopropílico
- cloruro 3-hexametileniminopropílico
- cloruro 3-piperazinopropílico
- cloruro 1-metil-2-dimetilaminoetílico
- cloruro 1-metil-2-dietilaminoetílico
- 15. cloruro 1-metil-2-morfolinoetílico
- cloruro 4-dimetilaminobutílico
- cloruro 4-dietilaminobutílico
- cloruro 2-metil-3-dimetilaminopropílico

o con los bromuros o bien yoduros correspondientes:

- 20. 17beta-(2-dimetilaminoetoxi)-2-androsteno; clorhidrato punto de fusión 219-221°
- 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-2-androsteno; clorhidrato, punto de fusión 235-236°
- 17beta-(2-di-n-propilaminoetoxi)-2-androsteno
- 25. 17beta-(2-pirrolidinoetoxi)-2-androsteno
- 17beta-(2-piperidinoetoxi)-2-androsteno

378469



- 17beta-(2-hexametileniminoetoxi)-2-androsteno;  
clorhidrato, punto de fusión 200-202°
- 17beta-(2-morfolinoetoxi)-2-androsteno; clorhidrato,  
punto de fusión 228-230°
5. 17beta-(2-piperazinoetoxi)-2-androsteno  
17beta-(3-dimetilaminopropoxi)-2-androsteno  
17beta-(3-dietilaminopropoxi)-2-androsteno; clorhi-  
drato, punto de fusión 198-200°
10. 17beta-(3-di-n-propilaminopropoxi)-2-androsteno  
17beta-(3-diisopropilaminopropoxi)-2-androsteno  
17beta-(3-pirrolidinopropoxi)-2-androsteno  
17beta-(3-piperidinopropoxi)-2-androsteno  
17beta-(3-hexametileniminopropoxi)-2-androsteno  
17beta-(3-piperazinopropoxi)-2-androsteno
15. 17beta-(1-metil-2-dimetilaminoetoxi)-2-androsteno  
17beta-(1-metil-2-dietilaminoetoxi)-2-androsteno  
17beta-(1-metil-2-morfolinoetoxi)-2-androsteno  
17beta-(4-dimetilaminobutoxi)-2-androsteno  
17beta-(4-dietilaminobutoxi)-2-androsteno
20. 17beta-(2-metil-3-dimetilaminopropoxi)-2-androsteno.

EJEMPLO 2

- 2,74 gramos de 2-androsten-17beta-ol se disuelven en 100 cc de xileno absoluto y se trata con 14,4 cc de una suspensión de NaH al 20% en aceite de parafina, que se deslíe con 50 cc de xileno absoluto. Se hierve durante 90 minutos bajo N<sub>2</sub>, se enfría a temperatura ambiente y se
- 25.

378469



- introduce en forma de porciones bajo agitación 6 gramos de bromuro 2-bromoetil-dietil-amónico. Luego se hierve durante 150 minutos, tras el enfriado se vierte en 200 cc de agua helada, la mezcla se trata con 200 cc de cloroformo y se extrae. El extracto se lava con agua, se seca, se concentra, se fija en 100 cc de éter de petróleo y se trata con 20 cc de ácido clorhídrico etérico, con lo cual se obtiene clorhidrato de 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-2-androsteno. Punto de fusión 235-236°.
- 5.
10. En lugar del xileno puede también utilizarse en calidad de disolvente, ciclohexano, benceno, tolueno o dioxano, con lo cual se alargan los tiempos de ebullición en correspondencia cada uno al punto de ebullición del disolvente.
15. EJEMPLO 3
- 30 cc de amoniaco líquido se tratan con pequeños pedazos de potasio hasta que permanece el color azul. Luego, se adiciona una traza de nitrato de hierro (III) y otros 500 mg de potasio y se agita durante 30 minutos a -70°. Se introduce 2,7 gramos de 2-androsten-17beta-ol y se agita durante otros 30 minutos. El amoniaco se expulsa mediante una corriente de nitrógeno, el residuo se fija en 15 cc de dioxano absoluto y se trata a temperatura ambiente y en forma de gotas con una solución de 1,8 gramos de bromuro 2-dietilaminoetilico en 5 cc de dioxano ab-
- 20.
- 25.

378469



5. soluto. Se hierve durante 10 minutos bajo nitrógeno, se deslíe con 30 cc de dioxano, el KBr se filtra y lo filtrado se concentrará hasta sequedad. El producto bruto se disuelve en éter de petróleo y se trata con ácido clorhídrico etérico. Se obtiene clorhidrato de 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-2-androsteno, punto de fusión 235-236°.

10. En lugar del bromuro 2-dietilaminoetílico se puede utilizar asimismo dosis equivalentes de yoduro 2-dietilaminoetílico o del metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato o 2-naftalinsulfonato del 2-dietilaminoetanol.

#### EJEMPLO 4

15. Una mezcla de 2,7 gramos de 2-androsten-17beta-ol, 1,2 gramos de 2-dietilaminoetanol, 2,66 gramos de monohidrato de ácido p-toluensulfónico y 150 cc de tolueno absoluto se hierven durante 3 horas en el separador de agua. Se deja enfriar, la solución se lava con solución de NaHCO<sub>3</sub> y agua, se seca con sulfato sódico, se concentra y se obtiene 20. 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-2-androsteno; clorhidrato, punto de fusión 235-236°.

Análogamente se obtiene a partir del 2-androsten-17beta-ol y los aminoalcoholes correspondientes, los 17-éteres de 2-androsteno básicos citados en el Ejemplo 1.



378469

EJEMPLO 5

- En una solución hirviente de 2 gramos de p-toluen-sulfonato de 2-androsten-17alfa-ol (obtenible mediante reducción de 2-androsten-17-ona con  $\text{NaBH}_4$ , separación cromatográfica de los epímeros y esterificación con sulfocloruro p-toluénico/piridina) en 100 cc de benceno se adiciona a
5. gotas bajo agitación y paso de nitrógeno, 30 gramos de 2-dimetilaminoetanol y luego se hierve todavía durante 1 1/2 horas. Tras el enfriado, se deslíe con éter y se lava con agua. Del residuo de la solución seca se obtiene 17beta-(2-
10. dimetilaminoetoxi)-2-androsteno; clorhidrato, punto de fusión 219-221°

Análogamente se obtiene con los aminoalcoholes correspondientes, los 17-éteres de 2-androsteno básicos citados en el ejemplo 1.

15. EJEMPLO 6

- A una mezcla de 6 gramos de 2-dietilaminoetanol y 200 cc de xileno seco se adiciona 1,2 gramos de hidruro sódico y la suspensión se calienta bajo nitrógeno hasta ebullición durante 1 hora. En la mezcla hirviente se introduce a gotas bajo agitación una solución de 2 gramos de
20. 17alfa-bromo-2-androsteno (obtenible a partir de p-toluen-sulfonato de 2-androsten-17beta-ol con KBr en tetrahidrofurano) en 50 cc de xileno seco y se hierve todavía durante 7 horas. Tras el enfriado se adiciona cuidadosamente

378469



algo de metanol, luego se deslie con éter y se trata con agua. La elaboración usual produce 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-2-androsteno; clorhidrato, punto de fusión 235-236°.

EJEMPLO 7

5. A una mezcla de 5 gramos de ácido fórmico al 90% y 3,8 gramos de solución de formaldehído acuosa al 35% se adiciona bajo refrigeración, 6,3 gramos de 17beta-(2-aminoetoxi)-2-androsteno (obtenible a partir de 2-androsten-17beta-ol mediante reacción con 2-cloroetano en presencia de NaH
10. para formar 17beta-(2-hidroxi-etoxi)-2-androsteno, reacción con  $\text{SOCl}_2$ /piridina para formar 17beta-(2-cloroetoxi)-2-androsteno y calentamiento del mismo con  $\text{NH}_3$  etanólico a 160° en autoclave). En lento calentamiento se establece una generación de anhídrido carbónico. A continuación se calienta
15. todavía durante 12 horas al baño de vapor. Tras adición de 2 cc de ácido clorhídrico se destila ácido fórmico y formaldehído. Mediante cristalización en acetona se obtiene el clorhidrato de 17beta-(2-dimetilaminoetoxi)-2-androsteno, punto de fusión 219-221°
20. Análogamente se obtiene a partir de 17beta-(3-aminopropoxi)-2-androsteno (obtenible mediante cianoetilación de 2-androsten-17beta-ol y subsiguiente reducción) en 17beta-(3-dimetilaminopropoxi)-2-androsteno y a partir del 17beta-(4-aminobutoxi)-2-androsteno (obtenible mediante reac-
25. ción del derivado Na de 2-androsten-17beta-ol con nitrilo



378469

de ácido 4-bromobutírico y reducción subsiguiente) el 17beta-(4-dimetilaminobutoxi)-2-androsteno.

EJEMPLO 8

5. 0,3 gramos de 17beta-(2-etilaminoetoxi)-2-androsteno (obtenible mediante reacción del compuesto Na del 2-androsten-17beta-ol con dietilacetal de bromoacetaldehído, hidrólisis con ácido clorhídrico diluido para formar 17beta-formilmetoxi-2-androsteno, reacción con etilamina para formar base de Schiff y reducción con  $\text{NaBH}_4$ ) se calienta al
10. baño de vapor durante 18 horas junto con 0,35 gramos de ácido fórmico al 90% y 0,3 gramos de formalina al 35%. La mezcla reaccional se deslíe con agua, se lleva a un pH de 3 con ácido clorhídrico y se sacude con éter. La fase acuosa se trata luego con lejía de sosa hasta reacción alcalina y se extrae con éter. Tras el secado y evaporado se
15. obtiene 17beta-(2-N-metil-N-etilaminoetoxi)-2-androsteno. Para la preparación del clorhidrato se disuelve 0,1 gramo de la base libre en un poco de metanol, y la solución se trata con ácido clorhídrico etérico en exceso.

20. EJEMPLO 9

25. 0,4 gramos de 17beta-(2-etilaminoetoxi)-2-androsteno bruto se hierven durante 5 horas en 8 cc de etanol con 0,12 gramos de bromuro etílico. Se concentra, el residuo se cromatografía en óxido de aluminio básico y se eluye con benceno/cloroformo el 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-

378469



-2-androsteno; clorhidrato, punto de fusión 235-236°.

- Análogamente se obtiene a partir de 17beta-(2-aminoe  
toxi)-2-androsteno o bien 17beta-(3-aminopropoxi)-2-andros-  
teno mediante reacción con la dosis calculada de yoduro me-  
tálico, sulfato dietílico, bromuro n-propílico, yoduro iso-  
propílico, 1,4-dibromobutano, 1,5-dibromopentano, 1,6-di-  
bromohexano o bien éter bis-(2-bromoetilico), los aminoé-  
teres correspondientes del 2-androsteno-17beta-ol.

EJEMPLO 10

10. Una solución de 3 gramos de 17beta-(2-clorcetoxi)-2-  
androsteno (obtenible mediante reacción del compuesto Na  
del 2-androsten-17beta-ol con 1-bromo-2-cloroetano) en 150  
cc de etanol se calienta durante 16 horas a 100° en el tubo  
cerrado a la lámpara con un exceso quintuple la dietilamina.  
15. Luego se concentra, el residuo se trata con agua y se ex-  
trae con éter. El extracto se lava con agua, se seca so-  
bre sulfato sódico, se evapora el éter y se cromatografía  
sobre gel síliceo. Con cloroformo se eluye el 17beta-(2-die-  
tilaminoetoxi)-2-androsteno; clorhidrato, punto de fusión  
20. 235-236°.

- Análogamente se obtiene a partir de 17beta-(2-bromo-  
etoxi)-2-androsteno o bien 17beta-(3-bromopropoxi)-2-andros-  
teno o a partir de los compuestos cloro-, yodo- o p-toluen-  
sulfoniloxi correspondientes, mediante reacción con dimeti-  
lamina, dietilamina, di-n-propilamina, diisopropilamina, pi-  
25.



rrolidina, piperidina, hexametenimina, morfolina o piperacina, los éteres básicos correspondientes del 2-androsten-17beta-ol.

#### EJEMPLO 11

5. 5 gramos de 17beta-(2-cloroetoxi)-2-androsteno se disuelven en 50 cc de dioxano y tras adición de 10 cc de dietilamina se calienta en el tubo durante 5 horas a 100°. Luego se deja enfriar, se deslíe con 500 cc de agua, se elabora como en el Ejemplo 10 y se obtiene el clorhidrato de
10. 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-2-androsteno, punto de fusión 235-236°.

#### EJEMPLO 12

15. 3 gramos de 17beta-pirrolidinocarbonilmetoxi-2-androsteno (obtenible a partir de 2-androsten-17beta-ol y pirrolidida de ácido cloroacético en presencia de NaH) en 45 cc de éter absoluto se adiciona a gotas a 0° en una suspensión de 700 mg de  $\text{LiAlH}_4$  en 30 cc de éter absoluto. Se hierve durante 3 horas, se descompone bajo refrigeración de hielo con 10 cc de agua, la preparación se adiciona a
20. 60 cc de solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con éter. Tras evaporado del éter se obtiene 17beta-(2-pirrolidinoetoxi)-2-androsteno.



378469

EJEMPLO 13

- 2 gramos de 17beta-dietilaminocarbonilmetoxi-2-androsteno (obtenible a partir de 2-androsten-17beta-ol y dietilamida de ácido cloroacético) se disuelven en 70 cc
5. de dioxano absoluto y se adiciona a una suspensión de 1 gramo de  $\text{LiAlH}_4$  en 35 cc de dioxano absoluto. Tras 18 horas de ebullición se destruye el exceso en  $\text{LiAlH}_4$  con dioxano acuoso, la mezcla se hierve con 0,8 cc de lejía de sosa al 20% y se trata con un poco de agua. La sal precipitada
10. se filtra, se lava con dioxano, el 17beta-(2-dietilaminocetoxi)-2-androsteno bruto aislado a partir de la fase orgánica se disuelve en metanol y precipita con ácido clorhídrico etérico como clorhidrato; punto de fusión 235-236°. La base libre se obtiene de nuevo mediante adición de lejía de sosa ln hasta reacción fuertemente alcalina y a
15. continuación precipita con agua.

Análogamente, a partir de

- 17beta-dimetilaminocarbonilmetoxi-2-androsteno
- 17beta-di-n-propilaminocarbonilmetoxi-2-androsteno
20. 17beta-diisopropilaminocarbonilmetoxi-2-androsteno
- 17beta-pirrolidinocarbonilmetoxi-2-androsteno
- 17beta-piperidinocarbonilmetoxi-2-androsteno
- 17beta-hexametileniminocarbonilmetoxi-2-androsteno
- 17beta-morfolinocarbonilmetoxi-2-androsteno
25. 17beta-piperazincarbonilmetoxi-2-androsteno
- 17beta-(2-dimetilaminocarboniletoxi)-2-androsteno

378469



- 17beta-(2-dietilaminocarboniletoxi)-2-androsteno
- 17beta-(2-di-n-propilaminocarboniletoxi)-2-androsteno
- 17beta-(2-diisopropilaminocarboniletoxi)-2-androsteno
- 17beta-(2-pirrolidinocarboniletoxi)-2-androsteno
- 5. 17beta-(2-piperidinocarboniletoxi)-2-androsteno
- 17beta-(2-hexametileniminocarboniletoxi)-2-androsteno
- 17beta-(2-morfolinocarboniletoxi)-2-androsteno
- 17beta-(2-piperazinocarboniletoxi)-2-androsteno

10. son obtenibles con  $\text{LiAlH}_4$ , los aminoéteres correspondientes del 2-androsten-17beta-ol.

EJEMPLO 14

- Una solución de 10 cc de eterato de trifluoruro de boro y 500 mg de 17beta-(2-N-acetil-N-etilaminoetoxi)-2-androsteno (obtenible mediante acetilación de (2-etilamino-
15. etoxi)-2-androsteno) en 25 cc de tetrahidrofurano se adiciona en el término de 30 minutos bajo nitrógeno a una suspensión enfriada con hielo de 400 mg de  $\text{LiAlH}_4$  en 25 cc de tetrahidrofurano. Se agita durante otra hora bajo refrigeración de hielo y luego se hierve durante 1 hora. Tras el
20. enfriado se adiciona acetato etílico y 50 cc de ácido clorhídrico 2n, luego se agita, se regula alcalinamente con  $\text{NaHCO}_3$  y se extrae con cloroformo. Se concentra, se disuelve en éter de petróleo, se adiciona ácido clorhídrico etérico y se obtiene clorhidrato de 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-
25. -2-androsteno, punto de fusión 235-236°.

378469



EJEMPLO 15

- 2 gramos de éster (2-androsten-17beta-ilico) de ácido morfolinoacético (obtenible a partir de ácido morfolinoacético y 2-androsten-17beta-ol en presencia de dicitclohexil carbodiimida) se disuelven en 100 cc de tetrahydrofurano, que contiene 21 gramos de eterato de trifluoruro de boro, y en el curso de 30 minutos y bajo agitación a 0° bajo N<sub>2</sub> se adiciona a gotas a una mezcla de 0,37 gramos de NaBH<sub>4</sub> en 25 cc de éter dimetílico de dietilenglicol. Se deja reposar durante 3 horas bajo refrigeración y a continuación se hierve todavía durante 1 hora. Tras el enfriado se adiciona un poco de metanol, se acidula con ácido clorhídrico diluido y se deslíe con agua. Tras la extracción con éter, lavado hasta neutralidad y secado se cromatografía el residuo en óxido de aluminio. La elución con éter de petróleo da 17beta-(2-morfolinoetoxi)-2-androsteno. Clorhidrato, punto de fusión 228-230°.
- 5.
- 10.
- 15.

- Análogamente se obtienen a partir de
- éster (2-androsten-17beta-ilico) de ácido dimetilaminoacético
20. éster (2-androsten-17beta-ilico) de ácido dietilaminoacético
- éster (2-androsten-17beta-ilico) de ácido di-n-propilaminoacético
- éster (2-androsten-17beta-ilico) de ácido diisopropilaminoacético
- 25.

378469



- éster (2-androsten-17beta-ílico) de ácido pirrolidino-  
acético
- éster (2-androsten-17beta-ílico) de ácido piperidino-  
acético
5. éster (2-androsten-17beta-ílico) de ácido hexametilenni-  
noacético
- éster (2-androsten-17beta-ílico) de ácido piperazinoacé-  
tico
- éster (2-androsten-17beta-ílico) de ácido 3-(dimetilami-  
no)-propiónico
10. éster (2-androsten-17beta-ílico) de ácido 3-(diethylamino)-  
propiónico
- éster (2-androsten-17beta-ílico) de ácido 3-(di-n-pro-  
pilamino)-propiónico
15. éster (2-androsten-17beta-ílico) de ácido 3-(diisopropil-  
amino)-propiónico
- éster (2-androsten-17beta-ílico) de ácido 3-(pirrolidi-  
no)-propiónico
- éster (2-androsten-17beta-ílico) de ácido 3-(piperidino)-  
propiónico
20. éster (2-androsten-17beta-ílico) de ácido 3-(hexametil-  
nimino)-propiónico
- éster (2-androsten-17beta-ílico) de ácido 3-(morfolino)-  
propiónico
25. éster (2-androsten-17beta-ílico) de ácido 3-(piperazino)-  
propiónico
- los 17-éteres básicos correspondientes del 2-androsten-  
-17beta-ol.

378469



EJEMPLO 16

- 15,2 gramos de 3-p-toluensulfonato de 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-androstan-3beta-ol (obtenible mediante reacción de éter androstan-3beta,17beta-diol-3-tetrahidropiránflico con NaH y cloruro 2-dietilaminoetílico para formar el éter 3-tetrahidropiránflico de 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-androstan-3beta-ol, desdoblamiento con ácido sulfúrico para formar el 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-androstan-3beta-ol y esterificación con cloruro de ácido p-toluensulfónico en piridina) se hierven durante 5 horas en 300 cc de colidina. Seguidamente la colidina se destila bajo presión reducida, el residuo se fija en éter y se sacude con lejía de sosa 2N. Luego, la fase de éter se trata con 100 cc de éter saturado con ácido clorhídrico. Se obtiene clorhidrato de 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-2-androsteno, punto de fusión 235-236<sup>o</sup> (en acetona).

Análogamente se obtiene a partir de los ésteres de ácido 3-p-toluensulfónico de

- 17beta-(2-dimetilaminoetoxi)-androstan-3beta-ol  
17beta-(2-di-n-propilaminoetoxi)-androstan-3beta-ol  
17beta-(2-diisopropilaminoetoxi)-androstan-3beta-ol  
17beta-(2-pirrolidinoetoxi)-androstan-3beta-ol  
17beta-(2-piperidinoetoxi)-androstan-3beta-ol  
17beta-(2-hexametileniminoetoxi)-androstan-3beta-ol  
17beta-(2-morfolinoetoxi)-androstan-3beta-ol  
17beta-(2-piperazinoetoxi)-androstan-3beta-ol

378469



- 17beta-(3-dimetilaminopropoxi)-androstan-3beta-ol
- 17beta-(3-dietilaminopropoxi)-androstan-3beta-ol
- 17beta-(3-di-n-propilaminopropoxi)-androstan-3beta-ol
- 17beta-(3-diisopropilaminopropoxi)-androstan-3beta-ol
- 5. 17beta-(3-pirrolidinopropoxi)-androstan-3beta-ol
- 17beta-(3-piperidinopropoxi)-androstan-3beta-ol
- 17beta-(3-hexametileniminopropoxi)-androstan-3beta-ol
- 17beta-(3-piperazinopropoxi)-androstan-3beta-ol
- 17beta-(1-metil-2-dimetilaminoetoxi)-androstan-3beta-ol
- 10. 17beta-(1-metil-2-dietilaminoetoxi)-androstan-3beta-ol
- 17beta-(1-metil-2-morfolinoetoxi)-androstan-3beta-ol
- 17beta-(4-dimetilaminobutoxi)-androstan-3beta-ol
- 17beta-(4-dietilaminobutoxi)-androstan-3beta-ol
- 17beta-(2-metil-3-dimetilaminopropoxi)-androstan-3beta-ol
- 15. ol

mediante calentamiento con colidina, los 17-éteres básicos correspondientes de 2-androsteno.

- En lugar del p-toluensulfonato pueden utilizarse asimismo los compuestos 2-cloro-, 2-bromo o 2-yodo correspondientes o los metansulfonatos o bencensulfonatos correspondientes.
- 20.

EJEMPLO 17

- 0,8 cc de una solución uno molar de terdibutilato potásico se añade a una solución de 410 mg de 3alfa-cloro-
- 25. 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-androstano (obtenible a partir



378469

5. de tosilato de 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-androstan-3beta-ol y KCl en tetrahidrofurano) en 20 cc de tercibutanol. Se hierve durante 16 horas, se elabora y cromatografía el producto bruto en  $Al_2O_3$  básico. Se eluye con benceno el 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-2-androsteno. Clorhidrato, punto de fusión 235-236°.

EJEMPLO 18

10. Se hierve durante 9 horas una solución de 1 gramo del metansulfonato de 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-androstan-3beta-ol, 1 gramo de acetato potásico y 20 cc de ácido acético y luego se concentra hasta sequedad. Se extrae con éter, la solución etérica se seca sobre sulfato sódico, se concentra y el residuo se hierve durante 2 horas con 20 cc de KOH etanólico al 5%. El producto bruto obtenido después de
15. la elaboración se cromatografía en  $Al_2O_3$  básico, con lo cual se eluye con benceno como producto principal el 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-2-androsteno; clorhidrato, punto de fusión 235-236°. Además se obtiene una dosis escasa de 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-androstan-3alfa-ol.

20. EJEMPLO 19

1 gramo de bencensulfonato de 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-androstan-3beta-ol se disuelve en 30 cc de benceno y se adsorbe en 100 gramos de  $Al_2O_3$  básico. Todavía se adiciona 10 cc de benceno sobre la columna y se deja reposar

378469



5. cerrado durante 18 horas a temperatura ambiente. La elución con 300 cc de benceno da como producto principal el 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-2-androsteno. Además se origina algo de 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-androstan-3alfa-ol y 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-androstan-3beta-ol.

EJEMPLO 20

10. 100 mg de 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-androstan-3beta-ol se dejan reposar durante la noche a temperatura ambiente con 1 cc de piridina y 0,11 cc de POCl<sub>3</sub>. Se descompone bajo refrigeración con agua, se extrae con éter, se separa, se lava la capa etérica con agua, se seca y concentra. El 17beta-(2-dietilaminoetoxi)-2-androsteno bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> básico. Clorhidrato, punto de fusión 235-236°.
15. Análogamente se obtiene a partir de los androstan-3beta-oles 17beta-substituidos indicados en el Ejemplo 16, los 2-androstenos 17beta-substituidos correspondientes.

378469

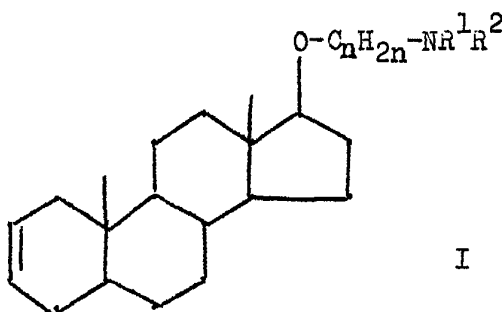


REIVINDICACIONES

=====

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente alemana nº P 19 18699.3 del 12 de Abril de 1.969.

5. 1. Procedimiento para la preparación de 17-éteres de 2-androsteno básicos de la fórmula general I



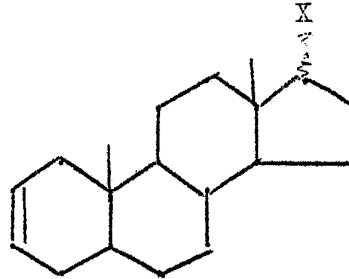
10. en la que  
 $R^1$  y  $R^2$  pueden ser iguales o diferentes y significan alquilo con 1 - 3 átomos de carbono o junto con el átomo de nitrógeno, un radical pirrolidínico, piperidínico, hexametenimínico, piperazínico o morfolínico y
15. n es 2, 3 ó 4,  
 y sus sales de adición de ácido tolerables fisiológicamente,

378469

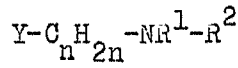


caracterizado porque se hace reaccionar un esteroide de la fórmula II con una amina de la fórmula III

5.



II



III

en la que

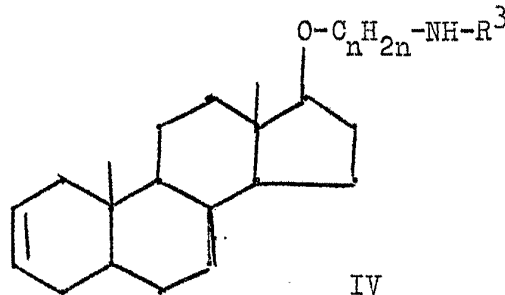
n, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen la significación arriba indicada

10. los dos radicales X e Y significan grupos OH eventualmente alterados funcionalmente, y uno de los mismo asimismo Hal y

Hal significa Cl, Br, J,

o porque se trata un compuesto de la fórmula IV

15.



IV

378469

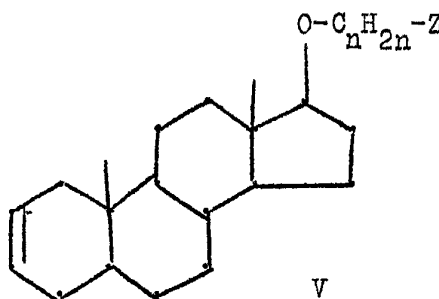


en la que

$R^3$  significa H o alquilo con 1 - 3 átomos de carbono y

n tiene la significación arriba indicada,

5. se trata con agentes alquilantes,  
o porque un compuesto de la fórmula V

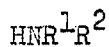


en la que

Z significa un grupo OH eventualmente alterado funcionalmente o Hal y

n y Hal tienen la significación arriba indicada

15. se hace reaccionar con una amina de la fórmula VI



VI

en la que

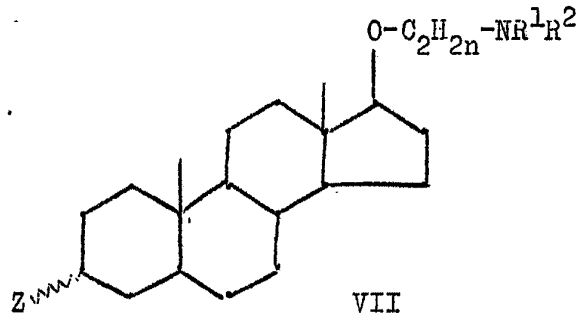
$R^1$  y  $R^2$  tienen la significación arriba indicada,

20. o porque un compuesto, que por lo demás corresponde a la fórmula I, en el que sin embargo en lugar de átomos de hidrógeno está presente por lo menos un grupo reducible, se trata con agentes reductores

378469



o porque un compuesto de la fórmula VII



en la que

Z, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y Hal tienen la significación arriba indicada,

se trata con agentes desdobladores de HZ,

10. y/o porque se transforma eventualmente una base de la fórmula I mediante tratamiento con un ácido en una sal de adición de ácido tolerable fisiológicamente y/o una base de la fórmula I se libera de una de sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con una base.

15. 2. Procedimiento para la preparación de 17-éteres de 2-androsteno básicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 42 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 11 de Abril de 1.970

p.a.

JAIMESERN

P. P.