

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10	ES	11	456543	10	A 1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
P 26 09	694.6	5-	3-1976		Alemania
P 26 09	695.7	5-	3-1976		Alemania
P 26 27	187.4	16-	6-1976		Alemania
P 26 27	186.3	16-	6-1976		Alemania
P 26 44	427.9	30-	9-1976		Alemania
P 26 46	043.5	8-	10-1976		Alemania

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			Co7J, A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-ANDROSTEN-3-ONAS"

71	SOLICITANTE (S)
	Schering Aktiengesellschaft

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	1 Berlin 65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14 (Alemania)

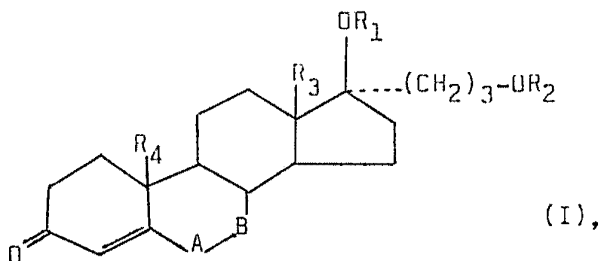
72	INVENTOR (ES)
	Dr. Rainer Philippson, Dr. Bernhard Krieger, Dr. Jorge Casals-Stenzel, Dr. Ulrich Kerb, Dr. Wolfgang Losert, Dr. Klaus Prezewowsky, Prof. Dr. Rudolf Wiechert y Dieter Bittler.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. Carlos Fernández Candelas

**POOR
QUALITY**

El invento concierne a un procedimiento para la -
preparación de nuevas 4-androsten-3-onas de la fórmula gene-
ral I



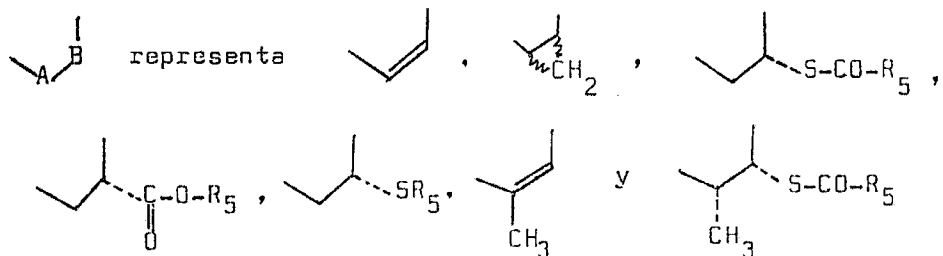
5 en donde

R_1 representa hidrógeno o un radical de ácido orgánico o --
inorgánico;

R_2 representa hidrógeno, un grupo alcohilo, un radical de áci-
do orgánico o inorgánico;

10 R_3 representa metilo o etilo;

R_4 representa hidrógeno o metilo y



teniendo R_5 el significado de un radical alcohilo inferior.

15

Como radicales de ácido entran en consideración to-
dos los que se derivan de ácidos fisiológicamente compatibles.
Como radicales de ácidos inorgánicos R_1 ó R_2 se mencionarán,

por ejemplo, los que se derivan de ácido nítrico, de ácido sulfúrico y de ácido fosfórico. Como radicales de ácidos orgánicos R_2 ó R_1 se prefieren especialmente los que se derivan de ácidos alcanoílicos con 1 a 18 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 8 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ácidos alcanoílicos monovalentes tales como los ácidos fórmico, acético, propiónico, butírico, isobutírico, α -etilbutírico, piválico, valérico, isovalérico, α -etilvalérico, trimetilacético, 2-metilbutírico, 3-etilbutírico, caproico, trietilacético. enántico o caprílico, o ácidos cíclicos, preferiblemente ácidos cicloalifáticos tales como los ácidos ciclopropilidenacético, ciclobutilcarboxílico, ciclo pentilcarboxílico, ciclo pentilacético, β -ciclo pentilpropiónico, ciclohexilcarboxílico o ciclohexilacético o también ácidos arílicos o aralcohílicos carbocíclicos tales como los ácidos benzoico, 2-, 3- ó 4-metilbenzoico.

Dado que el carácter químico del grupo acilo no es crítico para las propiedades de los compuestos de acuerdo con el invento, siempre que el grupo acilo no tenga acción tóxica o el correspondiente ácido forme con el grupo hidroxil primario un éster, son apropiados también otros ácidos carboxílicos monovalentes, divalentes y polivalentes alifáticos y aromáticos no sustituidos y sustituidos, ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos y aromáticos saturados e insaturados, con hasta 18 átomos de carbono, preferiblemente hasta 8 átomos de carbono.

Se mencionarán a modo de ejemplo los ácidos undec

cilico, dodecanoico, tetradecanoico, hexadecanoico, octadecanoico, palmítico, esteárico y β -ciclohexilpropiónico, 2.3-, 2.4-, 2.6-, 3.4- y 3.5-dimetilbenzoico, etilbenzoico, naftoico, 3-metil- α -naftoico, β -fenilpropiónico, difenilacético y α -nftilacético o ácidos alcanoílicos divalentes tales como, por ejemplo, los ácidos oxálico, maleico, fumérico, succínico, malónico, glutárico, α -metilglutárico, β -metilglutárico, β . β -dimetilglutárico, adípico, pimélico y sebácico, ácidos aromáticos divalentes, tales como los que pueden formar anhídridos internos, tales como el ácido ftálico, ácidos carbámicos, tales como los ácidos carbámico, fenilcarbámico, n-butylcarbámico, dimetilcarbámico, dietilcarbámico y alofánico ó ácidos heterocíclicos tales como los ácidos β -furylcarboxílico, pirrolcarboxílico, β -pirrolidinopropiónico, N-metilpirrolidino-2-carboxílico, 6-hidroxi-indolil-3-acético, N-metilmorfolino-2-carboxílico y pirrol-2-carboxílico, o ácidos sulfónicos con 1 a 18 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 12 átomos de carbono, tales como ácidos alcanosulfónicos, por ejemplo los ácidos metanosulfónico y etanosulfónico, y ácidos arilsulfónicos, por ejemplo los ácidos bencenosulfónico y para-tolueno-sulfónico.

Los radicales acilo de acuerdo con el invento pueden también estar sustituidos con uno o varios sustituyentes.

Se mencionarán en calidad de sustituyentes, por ejemplo, los siguientes radicales: hidroxí, halo, alcoxi, aciloxi, sulfoniloxi, amido, sulfato, nitro, mercapto y ciano, tales como por ejemplo radicales de los ácidos glicólicos.

co, láctico, cítrico, tartárico, maleico, glicérico, mannó-
nico, glucónico y salicílico, o radicales de aminoácidos ta
les como glicina, ácido aminopropiónico, diglicolaminoácido
y triglicolaminoácido, metilglicina, dimetilglicina, dietil
5 glicina, ácido para-aminosalicílico, ácido para-aminobenzoí
co, ácido etilmercaptoacético, los ácidos bencilmercaptoacé
tico, cloroacético, fluoroacético, tricloroacético, trifluo
ro acético, tioglicólico, meta-nitrobenzoico, 2.3.4-trimeto
xibenzoico, fenoxiacético y α -naftiloxiacético.

10 Son especialmente apropiados sobre todo los ácidos
carboxílicos saturados e insaturados divalentes.

Las sales se derivan de los correspondientes hem*i*
acilatos de estos ácidos divalentes. Como cationes entran -
en consideración especialmente los metales alcalinos sodio
15 y potasio, así como también amonio. No obstante, son apr*o*--
piados también los metales alcalino-térreos divalentes tales
como calcio, entrando entonces en consideración por un equi
valente molar de calcio 2 equivalentes molares de hemiacila
to.

20 Como radicales alcoholo R_2 entran en consideración
radicales alcoholo saturados de cadena recta y ramificada,
radicales alcoholo cíclicos y radicales aralcoholo con hag-
ta 20 átomos de carbono. Grupos alcoholo apropiados son, --
por ejemplo, metilo, etilo, butilo, nonilo, undecilo y este
25 arilo, o ciclopentilo y ciclohexilo, o bencilo y trifenilm*g*
tilo.

Radicales alcoholo inferior R_5 son los que tienen

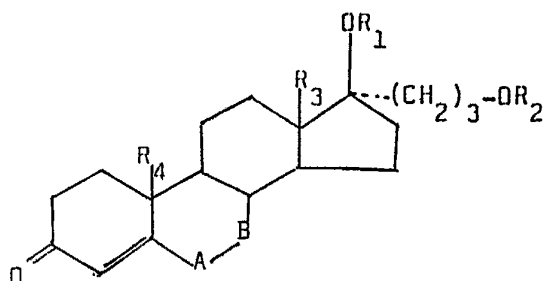
hasta 5 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario y n-pentilo.

Los compuestos que pueden ser preparados según in
vento poseen por si mismos valiosas propiedades farmacológi
cas o son productos intermedios para la preparación de medii
5 camentos reconocidamente buenos. Así, por ejemplo, la 17 α -
(3-hidroxi-propil)-17 β -hidroxi-7 α -tioacetil-4-androsten-3-
ona es apropiada ventajosamente como producto intermedio pa
ra la preparación de la conocida sustancia bloqueadora de -
10 aldosterona espirolactona (lactona de ácido 3-(17 β -hidroxi
-7 α -tioacetil-3-oxo-4-androsten-17 α -il)-propiónico).

Los compuestos según el invento son, entre otras
cosas, diuréticos del tipo de los antagonistas de aldosteron
na, es decir invierten el efecto de la desoxicorticosterona
15 sobre la segregación de sodio y potasio. Los compuestos de
acuerdo con el invento, tales como 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidro
xi-propil)-7 α -tioacetil-4-androsten-3-ona, 17 β -hidroxi-17 α -
(3-hidroxi-propil)-7 α -etiltio-4-androsten-3-ona, 17 β -acetoxi
-17 α -(3-acetoxipropil)-7 α -tioacetil -4-androsten-3-ona, 17 β -
20 hidroxi-17 α -(3-acetoxipropil)-7 α -tioacetil-6 α -metil-4-andros
ten-3-ona, sal potásica de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hemisucciniloxi
propil)-6-metil-4.6-androstadien-3-ona, y sal sódica de 17 β -
hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxipropil)-4.6-androstadien-3
-ona, se manifiestan en el modelo de ensayo de Hollmann (G.
25 Hollmann y otros, Tubuläre Wirkungen und renale Elimination
von Spirolactonen, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Phar
mak. 247 (1964)419; P. Marx, Renale Wirkungen des d-Aldoste

rons und seines Antagonisten Spironolacton, Diss. Med. Fak. FU Berlin 1966) como sorprendentemente superiores en su efecto al conocido canrenoato de potasio.

El invento concierne por lo tanto a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I



(I),

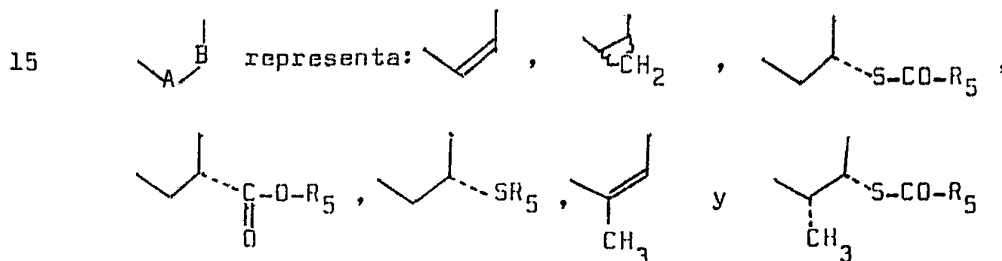
en donde

R_1 representa hidrógeno o un radical de ácido orgánico o inorgánico;

R_2 representa hidrógeno, un grupo alcoholilo, un radical de ácido orgánico o inorgánico;

R_3 representa metilo o etilo;

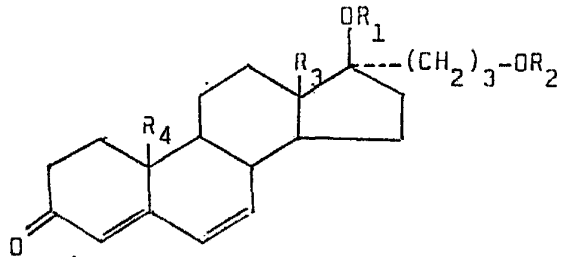
R_4 representa hidrógeno o metilo y



teniendo R_5 el significado de un radical alcoholilo inferior,

el cual procedimiento está caracterizado porque, caso de --
que A-B- represente la agrupación $-\text{CH}_2-\overset{\text{I}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{COUR}_5$, se tratan
en caliente de manera en si conocida 3-ceto-androstadienos
insaturados en $\Delta^{4.6}$ de la fórmula general II

5

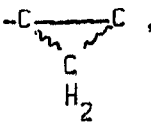


(II),

en donde R_1-R_4 tienen los significados indicados en la fór-
mula I, con cianuro de potasio en un disolvente apropiado,
siendo protegidos eventualmente grupos hidroxilo libres, de -
antemano, con grupos protectores estables frente a ácidos,
10 el 3-ceto-4.7α-aminometilidino-5-cianoandrostano resultante
se hace reaccionar en caliente en medio ácido para formar -
el correspondiente 3-ceto-4α.7α-carbonil-5-cianoandrostano,
y se lleva a reacción en caliente con un alcoholato de me--
tal alcalino o,

15

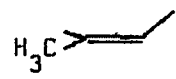
porque, caso de que -A-B- represente la agrupación
 $-\text{CH}_2-\overset{\text{I}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{SCOR}_5$, se hacen reaccionar 3-cetoandrostadienos in-
saturados en $\Delta^{4.6}$ de la fórmula general II con un ácido -
tioalcanoico en un disolvente orgánico prótico o en mezclas
de tales disolventes, eventualmente en presencia de un induc-
20 tor de disolución o,


porque, caso de que -A-B- represente la agrupación ,

se someten a metilación 3-cetoandrostadienos insaturados en $\Delta^{4.6}$ de la fórmula general II de manera en si conocida - con metiluro de dimetilsulfoxonio en dimetilsulfóxido en ca
5 lidad de disolvente o,

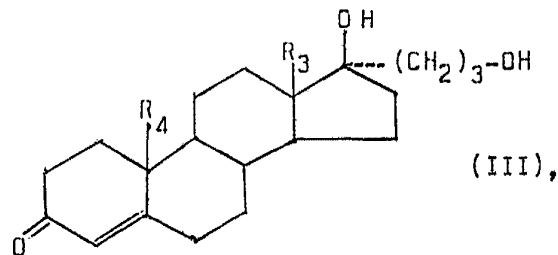
porque, caso de que -A-B- represente la agrupación $-\text{CH}_2-\overset{\text{I}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{SR}_5$, teniendo R_5 los significados arriba indicados,

se hacen reaccionar 3-cetoandrostadienos insaturados en $\Delta^{4.6}$ correspondientes de la fórmula general II con un alcoholmer
10 captano en un disolvente básico o,

porque, caso de que A-B represente la agrupación 

o  S-CO-R_5 se hacen reaccionar de manera en si

conocida 4-androsten-3-onas de la fórmula general III



15 en donde

R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados, por enami
nación o preparación de enoléter para formar el compuesto
 $\Delta^{3.5}$, se hace reaccionar por adición formaldehido, se sepa

ra agua del compuesto 6-hidroximetilénico obtenido, el 6-exo metilen-esteroide así obtenido se isomeriza con ciclohexeno en presencia de un catalizador de metal noble para formar - el 6-metil- Δ^6 -esteroide y eventualmente se hace reaccionar
5 por adición un ácido tioalcanoico con el doble enlace Δ^6 ; o porque, caso de que R_1 y/o R_2 represente un radical de ácido, eventualmente, de modo en si conocido, 4-androsten-3-onas de la fórmula general II, en donde R_1 y R_2 representan hidrógeno y R_3 , R_4 , R_5 y -A-B tienen los significados arriba
10 ba indicados se esterifican o se esterifican con adición de un catalizador de esterificación, eventualmente se saponifican parcialmente los ésteres obtenidos y en caso deseado se esterifican con el ácido a fin de cuentas deseado y eventualmente se transforma en una de sus sales.

15 Una forma de realización especial del procedimiento según el invento, en el caso de que R_2 represente el radical de un ácido divalente, consiste en que se transforman el hemiacilato en la sal de amonio, de metal alcalino o de metal alcalino-térreo.

20 Para la preparación de los compuestos según el invento, que en posición 7a contienen un grupo alcohiloxycarbonylo, se disuelve el 3-cetoandrostadieno insaturado en $\Delta^{4.6}$ convenientemente en un disolvente práctico apropiado, y se le hace reaccionar con un cianuro de metal alcalino, tal como
25 cianuro de potasio. Disolventes apropiados son alcoholes, - tales como metanol o etanol, eventualmente en presencia de un inductor de disolución tal como acetato de etilo. La uti

lización de calor acelera la reacción, que está terminada en pocas horas a temperaturas de reflujo. El 3-ceto-4.7a-(amino metilidín)-5-ciano-androstano así obtenido es extraído y calentado en una solución acuosa débilmente ácida, no debiendo la temperatura exceder de 80-100°C. Para la acidificación es apropiado en sí cualquier ácido fuertemente dissociable, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido perclórico. Después del enfriamiento se separa el correspondiente 3-ceto-4a.7a-carbonil-5-ciano-androstano, que después de la separación es calentado con un alcoholato de metal alcalino, tal como, por ejemplo, etilato de sodio, - siendo preparado el alcoholato convenientemente de modo directo en la mezcla de reacción por reunión de un metal alcalino tal como sodio o potasio con un alcohol inferior R_5OH , teniendo R_5 los significados arriba indicados.

Para la preparación de los compuestos de acuerdo con el invento, que en posición 7a contienen la agrupación $S-CO-R_5$ teniendo R_5 los significados arriba indicados, se disuelve el material de partida de la fórmula general II en un disolvente prático o en una mezcla de tales disolventes, se añade a esto un ácido tioalcanoico de la fórmula general $HS-COR_5$, teniendo R_5 los significados arriba indicados, y la mezcla de reacción se calienta a temperaturas por encima de la temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Disolventes apropiados o mezclas de tales disolventes son metanol, acetona y tetrahidrofurano. In ductores de disolución eventualmente utilizados, tales como

diisopropiléter, benceno y heptano, no perturban el transcurso de la reacción.

Para la preparación de los compuestos según el invento que en posición 6.7 tienen una agrupación metileno, el 3-cetoandrostadieno insaturado en $\Delta^{4.6}$ se somete convenientemente a metilénación con metiluro de dimetilsulfoxonio. Para ello, el $\Delta^{4.6}$ -esteroide es añadido lentamente, bajo atmósfera de un gas protector tal como nitrógeno o argon, o bien a una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio con hidruro de sodio en un aceite mineral y dimetilsulfóxido o bien a una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio e hidróxido de sodio en dimetilsulfóxido. La reacción está terminada a 20-40°C después de 10-30 horas. El producto de reacción es sometido a extracción, y, por cromatografía, se separa y purifica el compuesto 6 β .7 β -metilénico del compuesto 6.7 α -metilénico.

Caso de que sea conveniente proteger grupos hidroxilo libres, se pueden introducir grupos nitriloxi, por ejemplo de acuerdo con el procedimiento de la DT-OS 1.618.998.

Caso de que los compuestos según el invento contengan grupos hidroxilo esterificados, por ejemplo grupos protectores, que habían sido dispuestos durante el procedimiento de preparación, los enlaces éster pueden ser hidrolizados según métodos en sí conocidos. Grupos éster de nitrato son reducidos convenientemente con zinc en solución en ácido acético para formar el grupo hidroxilo.

Para la preparación de los compuestos según el

invento, que en posición 7 α tienen un grupo alcoholítico, el material de partida de la fórmula II es hecho reaccionar en un disolvente apropiado con el correspondiente alcoholmercaptano. Disolventes apropiados son especialmente bases orgánicas, tales como piridina, piperidina, colidina y lutidina. La mezcla de reacción es calentada convenientemente a temperaturas por encima de la temperatura ambiente, siendo posibles ciertamente temperaturas más bajas, pero éstas conducen a tiempos de reacción indeseablemente largos, mientras que se pueden utilizar perfectamente temperaturas hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. Para la preparación de los compuestos según el invento, que tienen una agrupación 6-metil- Δ^6 o una agrupación 6 α -metil-7 α -alcoholítico, se isomeriza la agrupación 3-ceto- Δ^4 en compuestos de la fórmula general III o bien por enaminación o bien por enol eterificación para formar la agrupación 3-enamino- ó 3-enoléter - $\Delta^{3.5}$.

Para la enaminación se calienta el esteroide de partida, por ejemplo, con pirrolidina o morfolina en un disolvente apropiado tal como metanol, cloruro de metileno o benceno, eventualmente con adición de ácido para-toluenosulfónico.

Para la preparación de enoléter o enol eterificación se calienta convenientemente el esteroide de partida, por ejemplo, con acetondimetilcetal, ortoésteres de ácido fórmico o alcohol bencílico en un disolvente apropiado tal como benceno, dimetilformamida o dioxano en presencia de ácido para-tolueno sulfónico o ácido sulfúrico. También es posible la formación

de los correspondientes tioenoléteres con monotioglicol o ben-
cilmercaptano en piridina/etanol.

Con las 3.5-dienaminas o los 3-alcoxi-3.5-dienos,
así formados, se hace reaccionar por adición formaldehído. -
5 Para ello se añade formaldehído a la temperatura ambiente, len-
tamente, al $\Delta^{3.5}$ -esteroide disuelto en un disolvente apropia-
do. Disolventes apropiados son alcoholes alifáticos, tales -
como metanol y etanol, hidrocarburos aromáticos tales como -
benceno y tolueno, así como hidrocarburos cicloalifáticos ta-
10 les como ciclohexano.

A continuación se separa agua del compuesto 6-hidro-
ximetílico así formado. Para ello se trata el esteroide 6-hi-
droximetílico, en un disolvente prótico, con un ácido. Es --
apropiada por ejemplo la combinación de dioxano o tetrahidro-
15 furano y ácido clorhídrico o ácido para-toluenosulfónico o -
bien cloruro de ácido metanosulfónico en piridina, eventual-
mente con adición de bromuro de litio bajo acción de calor.

El esteroide 6-exometilénico así obtenido es isome-
rizado a continuación para formar el 6-metil- Δ^6 -esteroide.
20 Para ello, el esteroide 6-exometilénico se calienta durante
largo tiempo, por ejemplo, con ciclohexeno en presencia de -
un catalizador de metal noble tal como paladio. A la tempera-
tura de ebullición la reacción está terminada ya después de
algunas horas. Una adición de acetato de sodio o de potasio
25 acorta la reacción, que convenientemente se lleva a cabo en
un disolvente prótico tal como metanol o etanol.

Caso de que el compuesto de acuerdo con el invento

deba tener un grupo alcanoilto, el 6-metil- Δ^6 -esteroide -
es hecho reaccionar con el correspondiente tioácido en un di-
solvente prático tal como metanol o etanol, eventualmente --
con adición de agua, no llevándose la temperatura demasiado
5 por encima de la temperatura ambiente, pero manteniéndose --
por debajo de la temperatura de ebullición del disolvente.

Si se debe esterificar un grupo hidróxi libre, tal
como el grupo hidroxí primario en el radical 17 α -propilo, --
también en este caso se pueden utilizar métodos en sí conoci-
10 dos. La esterificación se lleva a cabo preferiblemente con el
correspondiente halogenuro de alcohol. Como halogenuros son
apropiados los cloruros, bromuros y preferiblemente yoduros.
El compuesto hidroxílico es disuelto, por ejemplo, en un di-
solvente polar y es calentado, en presencia de una base con
15 el agente de alcoholación, a temperaturas entre la temperatu-
ra ambiente y 100°C. Como bases son apropiadas, por ejemplo,
óxido de bario, hidruro de sodio, carbonato de potasio, y al-
coholatos de metales alcalinos tales como etilato de sodio.
Como disolventes polares entran en consideración dimetilfor-
20 mamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, dioxano, cetonas,
tales como acetona y metilisobutilcetona, así como alcoholes,
tales como etanol, butanol y butanol terciario.

La esterificación del grupo hidroxí primario o del
grupo hidroxipropilo primario se efectúa según métodos en sí
25 conocidos. Un método apropiado es, por ejemplo, la reacción
con un anhídrido de ácido o un halogenuro de ácido en presen-
cia de una amina terciaria, tal como por ejemplo piridina, -

colidina, trietilamina o 4-dimetilamina-piridina, a la temperatura ambiente o a una superior. El grupo hidroxí primario puede también ser esterificado con el anhídrido de ácido utilizando un ácido fuerte tal como ácido para-toluenosulfónico o con el correspondiente ácido y anhídrido de ácido trifluoroacético a la temperatura ambiente.

Si se debe esterificar parcialmente un grupo hidroxí libre, tal como el grupo hidroxí primario junto al radical 17 α -propilo, también en este caso se pueden utilizar métodos en sí conocidos. Es especialmente apropiada la esterificación con una sal de metal pesado del correspondiente ácido, tal como por ejemplo acetato de plomo o etoxiacetato de plomo, en presencia del correspondiente anhídrido de ácido, tal como por ejemplo anhídrido de ácido acético o anhídrido de ácido etoxiacético, a temperaturas alrededor de la temperatura ambiente.

Para la preparación de los compuestos según el invento, en los cuales R₁ y/o R₂ significa un radical de ácido, se hacen reaccionar o bien 17 β -hidroxí-17 α -(3-hidroxipropil) - Δ^4 -3-cetoesteroides ya sustituidos en el anillo B o bien los $\Delta^{4,6}$ -3-cetoesteroides con un anhídrido de ácido alcanóico, esterificándose primero el grupo hidroxí primario y luego, sólo después de un tiempo de reacción prolongado o a temperatura elevada, se esterifica el grupo 17 β -hidroxí terciario. Para ello se disuelve convenientemente el esteroide de partida en un disolvente básico tal como piridina, piperidina, trietilamina, colidina o lutidina, y se añade a esto el

correspondiente anhídrido de ácido. No obstante, es favorable para la esterificación también la adición de un catalizador de esterificación tal como dimetilaminopiridina.

El grupo hidroxí primario está esterificado ya después de breve tiempo, a saber después de 2 a 5 horas, mientras que la esterificación del grupo hidroxí terciario exige tiempos de reacción más largos. Naturalmente, la reacción puede ser acelerada por calentamiento, por ejemplo por calentamiento hasta la temperatura de ebullición, acortándose a pocas horas el tiempo de reacción.

No obstante, el procedimiento de acuerdo con el invento puede ser realizado también esterificando primero el grupo hidroxí primario con uno de los ácidos y luego esterificando a continuación el grupo hidroxí terciario con el otro ácido. La esterificación del grupo hidroxí primario se puede efectuar también por simple calentamiento del compuesto 17 α -(3-hidroxipropílico) con el correspondiente ácido tioalcanoico, tal como ácido tioacético, ácido tiopropiónico o ácido tiobutírico.

El procedimiento de acuerdo con el invento se puede llevar a cabo también, partiendo de esteroides insaturados en $\Delta^{4.6}$ de la fórmula general II, con R_1 y $R_2 = H$, preparando primero el diéster, saponificando el grupo acilo primario según métodos en sí conocidos y haciendo reaccionar por adición un ácido tioalcanoico.

La saponificación se lleva a cabo convenientemente en condiciones suaves, tales como con lejía de potasa metanó

lica en frío.

No obstante, también es posible esterificar el grupo 23-hidroxi primario simultáneamente con la introducción - del grupo 7-aciltio. Para ello la reacción con el deseado --
5 tioácido se lleva a cabo en caliente sin utilizar otro disolvente.

Caso de que el grupo 23-hidroxi primario hubiera - sido esterificado con un ácido divalente, el hemiacilato pug de ser transformado en la deseada sal de metal alcalino por
10 ejemplo por reacción con una solución metanólica de metilato de potasio o sodio. Para la preparación de la sal amónica se utiliza convenientemente una solución de amoníaco en metanol.

Los productos de reacción según el invento son se-
parados, según métodos en sí conocidos, tales como precipita
15 ción, filtración o extracción, y son purificados por ejemplo por cromatografía y/o por recristalización.

El 3-ceto-androstadieno insaturado en $\Delta^{4.6}$, utili
zado como material de partida, puede obtenerse, por ejemplo,
preparando primero según el procedimiento de la DT-OS
20 2.327.448. a partir de 3-ceto-4-androsten-17-ona, el 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-
propil)-4-androsteno e introduciendo a con-
tinuación el doble enlace Δ^6 por ejemplo de acuerdo con el
procedimiento descrito por Agnello (Agnello y otros, J. Amer.
Soc. 82 (1960)4293).

25 El material de partida 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-
propil)-18-metil-4.6-estradien-3-ona puede ser preparado del
siguiente modo:

Una suspensión de 6,85 g de butilato terciario de potasio en 32 ml de tetrahydrofurano absoluto es mezclada con 50 g de 3-metoxi-18-metil-1.3.5(10)-estratrien-17-ona -- (C. Rufer y otros, Liebigs. Ann. Chem. 752, 1.(1971) y se aña
5 de gota a gota una solución de 1,7 ml de alcohol propargíli-
co en 3,5 ml de tetrahydrofurano, de manera que la temperatu-
ra interior no exceda de 35°C. Se agita posteriormente duran-
te 3 horas a 35°C, y luego la mezcla de reacción se acidifi-
ca con 13 ml de ácido sulfúrico al 20% hasta que se haya lle-
10 gado a pH = 3, y se agita posteriormente a reflujo durante -
10 minutos. La mezcla de reacción es añadida luego a hielo/
agua y el precipitado es separado por filtración. Se recoge
en acetato de etilo, se lava con agua, se seca y se concentra
por evaporación. Se obtienen 5,5 g de 17β-hidroxi-17α-(3-hidro-
15 xi-propinil)-3-metoxi-18-metil-1.3.5(10)-estratrieno.

Se agita una solución de 5 g de 17β-hidroxi-17α-(3-
-hidroxipropinil)-3-metoxi-18-metil-1.3.5(10)-estratrieno en
50 ml de tetrahydrofurano con 500 mg de Pd/CaCO₃ (al 5%) ba-
jo hidrógeno a la temperatura ambiente y a presión normal, -
20 hasta la terminación de la absorción de hidrógeno. Luego se
separa del catalizador por filtración y el producto filtrado
se concentra por evaporación. Se obtienen 4,8 g de 17β-hidro-
xi-17α-(3-hidroxipropil)-3-metoxi-18-metil-1.3.5(10)-estra-
trieno.

25 Una solución de 5 g de 17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-
propil)-3-metoxi-18-metil-1.3.5(10)-estratrieno en 200 ml de
tetrahydrofurano absoluto se mezcla con 450 ml de amoníaco li

quido a -60°C y a continuación se añaden 5 g de litio en pequeños trozos. La solución de color azul es agitada durante 2,5 horas a -60°C y luego es descompuesta por adición gota a gota de etanol hasta la decoloración. A continuación se deja evaporar el amoníaco, el residuo se recoge en éter, se lava a neutralidad con una solución de cloruro de sodio, se seca y se concentra por evaporación. El residuo es disuelto en 150 ml de metanol y 65 ml de cloruro de metileno y se calienta durante 1 hora a ebullición con 15 ml de ácido clorhídrico 3 n. Después de desdoblar el enoléter la solución es concentrada, el residuo es recogido en cloruro de metileno, y la solución es lavada a neutralidad con solución de bicarbonato de sodio, es secada y es concentrada por evaporación. Se obtienen 2 g de 17β -hidroxi- 17α -(3-hidroxiopropil)- 18 -metil-4-estren-3-ona. Una solución de 2 g de 17α -(3-hidroxiopropil)- 18 -metil- 17β -hidroxi-4-estren-3-ona, 1,35 g de clorani lo y 0,03 g de ácido para-toluenosulfónico en 200 ml de xileno es calentada a ebullición durante 1 hora. Después de ello se concentra por evaporación en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en gradientes sobre SiO_2 . Se obtienen 140 mg de 17β -hidroxi- 17α -(3-hidroxiopropil)- 18 -metil-4.6-estradien-3-ona como sustancia amorfa. $\text{UV} : \lambda_{\text{max}} 285 = 22.000$ (en metanol).

El compuesto de partida 17β -hidroxi- 17α -(3-hidroxiopropil)-4.6-estradien-3-ona se puede preparar del siguiente modo:

A 900 ml de amoníaco líquido se añade a -60°C una

solución de 10 g de 17 α -(3-hidroxipropil)-3-metoxi-1.3.5(10)-estradien-17 β -ol (G. E. Arth. y otros; J. Med. Chem. 6, - 618(1963)) en 400 ml de tetrahidrofurano absoluto. A continuación se añaden 10 g de litio en pequeños trozos. Luego se
5 agita durante 2,5 horas a -60°C, después de lo cual, por lenta adición de etanol, se decolora la solución, y se deja evaporar amoníaco con agitación. El residuo se recoge en éter, se lava a neutralidad con una solución de cloruro de sodio, se seca y se concentra por evaporación. El residuo
10 es disuelto en 300 ml de metanol y 130 ml de cloruro de metileno y se calienta a ebullición durante 1 hora con 30 ml de ácido clorhídrico 3 n. Después de concentrar la solución, se recoge en cloruro de metileno, se lava a neutralidad con solución de bicarbonato de sodio y con agua, se seca y se
15 concentra por evaporación. Se obtienen 7,1 g de 17 α -(3-hidroxipropil)-17 β -hidroxi-4-estren-3-ona de punto de fusión 166-167°C (isopropiléter/cloruro de metileno). U.V: $\Sigma_{241} = 17.100$ (en metanol).

Una solución de 4,0 g de 17 α -(3-hidroxipropil)-
20 17 β -hidroxi-4-estren-3-ona, 3,3 g de cloranilo y 0,05 g de ácido para-toluenosulfónico en 400 ml de xileno es calentada a ebullición durante 1 hora. Después de ello se concentra por evaporación en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en gradientes sobre gel de sílice. Se obtienen 350 g
25 de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-4.6-estradien-3-ona de punto de fusión 193-194,5°C (en acetona/hexano). UV: $\Sigma_{284} = 26.900$ (en metanol).

Los compuestos de la fórmula general I según el -
invento, farmacológicamente activos, pueden ser utilizados
según métodos en sí conocidos de la ciencia galénica para -
formar medicamentos, especialmente para la administración -
5 por vía oral.

La dosificación de un compuesto según el invento
se encuentra en el caso de un hombre en 20-500 mg/día.

El compuesto de acuerdo con el invento 17 α -(3-hidro
xipropil)-17 β -hidroxi-7 α -tioacetil-4-androsten-3-ona es apro
10 piado especialmente como producto intermedio para la prepa
ración de la conocida espironolactona. Para ello, se oxida
la 17 α -(3-hidroxiopropil)-17 β -hidroxi-7 α -tioacetil-4-andros
ten-3-ona, de acuerdo con métodos en sí conocidos con ácido
crómico, con lactonización, para formar la espironolactona,
15 para lo que se expone el siguiente ejemplo:

0,5 g de 17 α -(3-hidroxiopropil)-17 β -hidroxi-7 α -tio
acetil-4-androsten-3-ona son suspendidos a 0°C en 10 ml de
acetona. A esta suspensión se añaden gota a gota lentamente
0,52 ml de reactivo de Jones, de manera que la temperatura
20 no exceda de 5°C. Se agita durante 1 hora a 0-5°C. El reac
tivo de Jones en exceso es destruído con metanol, las sales
crómicas precipitadas son separadas por filtración, el pro
ducto filtrado es concentrado hasta sequedad y es cristali
zado por adición de metanol. Después de filtrar con succión
y secar, se obtienen 0,38 g de lactona de ácido 3-(17 β -hidro
25 xi-7 α -tioacetil-3-oxo-4-androsten-17 α -il)-propiónico de pun
to de fusión 202-205°C.

Los siguientes ejemplos deben explicar el procedimiento según el invento.

EJEMPLO 1.

1 g de 17 α -(3-hidroxipropil)-17 β -hidroxi-4.6-androstadien-3-ona es disuelto en 5 ml de metanol y a esto se añaden en caliente 0,43 ml de ácido tioacético. A continuación, la mezcla de reacción es mantenida a ebullición durante 1 hora. Después de ello se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo es cristalizado con acetona. Los cristales son filtrados con succión y secados. Se obtienen 0,75 g de 17 α -(3-hidroxipropil)-17 β -hidroxi-7 α -tioacetil-4-androsten-3-ona de punto de fusión 187-192°C. UV: $\epsilon_{239} = 18.400$.

EJEMPLO 2.

a) 49 ml de anhídrido de ácido acético son enfriados a -10°C y mezclados gota a gota con 29,5 ml de ácido nítrico (D = 1,51); a esta mezcla se añaden gota a gota lentamente, con agitación, 10 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-4.6-androstadien-3-ona disueltos en 200 ml de cloroformo, de manera que la temperatura no suba por encima de -5°C. La mezcla de reacción es agitada durante 20 minutos a -5°C hasta -10°C y a continuación es vertida en hielo/agua.

La fase en cloroformo es separada, la fase acuosa es extraída con cloruro de metileno, los extractos orgánicos reunidos son lavados a neutralidad y concentrados por evaporación en vacío. Se obtiene 17 β -nitriloxil-17 α -(3-

nitriloxipropil)-4.6-androstadien-3-ona.

b) 6,5 g de 17 β -nitriloxi-17 α -(3-nitriloxipropil)-4.6-an--
drostadien-3-ona son mezclados en 65 ml de metanol, 8 ml -
de acetato de etilo y 20 ml de agua con 5 g de cianuro de
5 potasio y son calentados a reflujo durante 6 horas. A con--
tinuación se concentra en vacío, el residuo se mezcla con
agua y se neutraliza con ácido clorhídrico diluido. El pro
ducto precipitado es filtrado con succión, lavado con agua,
secado, suspendido en cloruro de metileno y extraído varias
10 veces con ácido clorhídrico 6 n. El extracto en ácido clo
rídrico es neutralizado con hidróxido de sodio al tiempo -
que se enfría con hielo, el precipitado separado es filtra
do con succión, lavado con agua y secado.

Se obtienen 3,4 g de 4.7 α -(aminometilidin)-5-ciano-17 β -nitri
15 loxi-17 α -(3-nitriloxipropil)-5 β -androstan-3-ona bruta.

c) El producto bruto así obtenido es calentado en 100 ml de
ácido clorhídrico 1 n durante 6 horas con agitación sobre
un baño de vapor. La mezcla de reacción es enfriada, el -
4 α ,7 α -carbonil-5-ciano-17 β -nitriloxi-17 α -(3-nitriloxipropil)
20 -5 β -androstan-3-ona formada es filtrada con succión, lava
da con agua y secada en vacío.

d) 2,1 g de sodio son disueltos en 200 ml de etanol, se añ
den 3 g de 4 α ,7 α -carbonil-5-ciano-17 β -nitriloxi-17 α -(3-ni
triloxipropil)-5 β -androstan-3-ona y se calienta durante 23
25 horas a reflujo. La solución es concentrada en vacío, ve
tida sobre hielo y acidificada con ácido sulfúrico. El pro
ducto precipitado es filtrado con succión, lavado con agua,

secado y recristalizado en metanol.

Se obtienen 1,7 g de éster etílico de ácido 17 β -nitriloxi-17 α -(3-nitriloxipropil)-3-oxo-4-androsten-7 α -carboxílico - de punto de fusión 178-180°C.

5 e) Para la reducción del éster de nitrato así obtenido se agitan 1,6 g del mismo en 10 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de ácido acético glacial con 3,5 g de polvo de zinc durante 10 minutos a 0-5°C. El polvo de zinc es separado por filtración, el producto filtrado es concentrado en vacío y
10 vertido en hielo/agua. El éster etílico de ácido 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-
xi-17 α -(3-hidroxi-
propil)-3-oxo-4-androsten-7 α -carboxílico precipitado es filtrado con succión y recristalizado en -- acetona-hexano. Punto de fusión 152-153,5°C.

EJEMPLO 3.

15 La 4 α ,7 α -carbonil-5-ciano-17 β -nitriloxi-17 α -(3-nitriloxipropil)-5 β -androstan-3-ona es hecha reaccionar -- análogamente al Ejemplo 2 c) con metilato de sodio para -- formar el éster metílico de ácido 17 β -nitriloxi-17 α -(3-nitriloxipropil)-3-oxo-4-androsten-7 α -carboxílico, y los gru
20 pos protectores se eliminan por reducción.

Se obtiene éster metílico de ácido 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-
propil)-3-oxo-4-androsten-7 α -carboxílico.

EJEMPLO 4.

1 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-
25 propil)-7 α -acetiltio-4-androsten-3-ona es mezclado en 20 ml de dimetil-- formamida con 1,2 g de etoxiacetato de plomo divalente y 10 ml de anhídrido de ácido etoxiacético y se deja reposar

a la temperatura ambiente durante 68 horas. Después de ello se precipita en hielo/agua, se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Recristalizando dos veces en acetona-hexano se obtienen 790 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-etoxiacetoxipropil)-7 α -acetiltio-4-androsten-3-ona de punto de fusión 130-131°C.

EJEMPLO 5.

1 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-4.6-androstadien-3-ona es calentado a reflujo durante 1,5 horas - en 8 ml de metanol con 1 ml de ácido tiopropiónico. Después de ello se concentra por evaporación en vacío y el residuo es recristalizado en acetona-hexano. De este modo se obtiene 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-7 α -propioniltio-4-androsten-3-ona de punto de fusión 165-167°C.

EJEMPLO 6.

1,8 g de yoduro de trimetilsulfoxonio y 2,8 g de hidróxido de sodio son agitados en 32 ml de dimetilsulfóxido durante 15 minutos bajo protección con gas argón. A continuación se incorpora 1 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-4.6-androstadien-3-ona y se agita bajo argón adicionalmente durante 24 horas a 35°C. Se vierte en hielo/agua en ácido acético, se filtra con succión el producto precipitado y se disuelve en cloruro de metileno. El extracto en cloruro de metileno es lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio y concentrado por evaporación en vacío. El residuo es purificado por cromatografía en columna en el sistema -

cloroformo-metanol (9:1). Después de recristalización en acetona se obtienen 530 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-propil)-6 β .7 β -metilen-4-androsten-3-ona. UV: $263 \mu\text{m} = 18.300$, punto de fusión 170-172°C.

5 EJEMPLO 7.

1 g de 17 β -nitrioxi-17 α -(3-nitrioxipropil)-4.6-androstadien-3-ona es calentado a reflujo durante 1,5 horas en 10 ml de metanol y 2 ml de ácido tioacético. Después de ello se concentra por evaporación en vacío y el residuo es
10 recristalizado en acetona-hexano. Se obtienen 850 mg de 7 α -acetiltio-17 β -nitrioxi-17 α -(3-nitrioxipropil)-4-androsten-3-ona de punto de fusión 178-179°C.

EJEMPLO 8.

Una solución de 1 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-propil)-18-metil-4.6-estradien-3-ona en 5 ml de metanol es
15 calentada sobre un baño de vapor durante 1/2 hora con 1 ml de ácido tioacético. La mezcla de reacción es concentrada bajo nitrógeno y el residuo es recogido en acetato de etilo. La solución es lavada con solución de bicarbonato y --
20 con agua y es concentrada por evaporación. Se obtienen 0,35 g de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-propil)-18-metil-4-estren-3-ona de punto de fusión 188-190°C (en metanol). UV $\Sigma_{238} = 19.900$ (en metanol).

EJEMPLO 9.

25 De acuerdo con el Ejemplo 8, a partir de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-propil)-18-metil-4.6-estradien-3-ona, por reacción con el ácido tiopropiónico se obtiene la 17 β -

hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-18-metil-7 α -propioniltio-4-
estren-3-ona de punto de fusión 179-188°C (en metanol).

EJEMPLO 10.

A una solución de 3 g (13,8 milimoles) de yoduro
5 de trimetil-sulfoxonio en 60 ml de dimetilsulfóxido se añaden
330 mg (13,8 milimoles) de hidruro de sodio como sus-
pensión al 50% en aceite mineral. La solución se agita ba-
jo nitrógeno a la temperatura ambiente, hasta que esté ter-
minado el desprendimiento de hidrógeno. Después de ello, -
10 se añaden 3 g (0,87 milimoles) de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidro-
xiopropil)-18-metil-4.6-estradien-3-ona y se agita bajo ni-
trógeno a la temperatura ambiente hasta que ya no pueda de-
tectarse el material de partida mediante cromatografía en
capa delgada. Para el tratamiento se añade la mezcla de --
15 reacción a hielo/agua en ácido acético y se extrae con ace-
tato de etilo. Después de evaporar el disolvente, el resi-
duo es purificado por cromatografía en gradientes sobre --
gel de sílice. Se eluyen en primer término 790 mg de 17 β -
hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-18-metil-6 α .7 α -metilen-4-es-
20 tren-3-ona y después de ello 180 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-
hidroxiopropil)-18-metil-6 β .7 β -metilen-4-estren-3-ona.

EJEMPLO 11.

Una solución de 400 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidro-
xi-17 α -(3-hidroxiopropil)-18-metil-4-estren-3-ona en 3 ml -
25 de piridina es mezclada con 200 mg de cloruro de propionilo-
xiacetilo y es dejada reposar a la temperatura ambiente du-
rante 24 horas. Después de ello se añade la mezcla de reac-

ción a hielo/agua y se separa el precipitado por filtración. El residuo es disuelto en cloruro de metileno, lavado, seca do y concentrado por evaporación. Se obtienen 320 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-18-metil-17 α -(3-propioniloxi-acetoxi
5 propil)-4-estren-3-ona.

EJEMPLO 12.

A una solución de 800 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi
hidroxipropil)-18-metil-6 β ,7 β -metilen-4-estren-3-ona en 5 ml de piridina se añaden 400 mg de cloruro de ácido acetoxi
10 xiacético y se deja reposar a la temperatura ambiente duran te 20 horas. Luego se añade la mezcla de reacción a hielo/ agua y se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 11. Se obtienen 730 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-acetoxi
xiacetiloxipropil)-18-metil-6 β ,7 β -metilen-4-estren-3-ona.

15 EJEMPLO 13.

Se disuelven 250 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi
propil)-18-metil-4-estren-3-ona en 2 ml de - piridina, se añade 1 ml de anhídrido de ácido acético y se deja reposar durante 20 horas a la temperatura ambiente. -
20 Después de ello la carga de reacción es precipitada en hig lo/agua, la sustancia es recogida con cloruro de metileno, la solución es lavada, secada y concentrada por evaporación. Se obtienen 180 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-acetoxi
xiaciloxipropil)-18-metil-4-estren-3-ona.

25 EJEMPLO 14.

Tal como se describe en el Ejemplo 13, se hace - reaccionar 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi
propil)-18-metil-6 β ,7 β -

metilen-4-estren-3-ona con anhídrido de ácido acético para formar 17 β -hidroxi-17 α -(3-acetoxipropil)-18-metil-6 β .7 β -metilen-4-estren-3-ona.

EJEMPLO 15.

5 A una solución de 5 g de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-
-17 α -(3-hidroxi-
propil)-18-metil-4-estren-3-ona en 50 ml de
dimetilformamida absoluta se añaden 15 ml de yoduro de me-
tilo y 18 g de óxido de bario pulverizado. Con vigorosa --
agitación se hace transcurrir la reacción a alrededor de -
10 40°C. Después de 6 horas la mezcla de reacción se recoge -
en cloruro de metileno y se separa del residuo por filtra-
ción. La fase orgánica es lavada, secada y concentrada por
evaporación. El residuo es purificado por cromatografía en
gradientes. Se obtienen 2,3 g de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-
15 17 α -(3-metoxipropil)-18-metil-4-estren-3-ona.

EJEMPLO 16.

 Una solución de 1,4 g de trifenilclorometano en
5 ml de piridina absoluta es mezclada con 1,62 g de 7 α -ace-
tiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-
propil)-18-metil-4-estren-
20 -3-ona y es dejada reposar durante 3 días a la temperatura
ambiente. Luego se vierte la mezcla de reacción en hielo/-
agua, se separa por filtración el precipitado, y se lava a
neutralidad con agua. El residuo es purificado por cromato-
grafía en gradientes. Se obtienen 1,25 g de 7 α -acetiltio-
25 17 β -hidroxi-18-metil-17 α -(3-trifenilmetoxipropil)-4-estren-
-3-ona.

EJEMPLO 17.

Una solución de 1 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi
propil)-4.6-estradien-3-ona es calentada bajo nitrógeno so
bre baño de vapor durante 1/2 hora en 5 ml de metanol con
5 1 ml de ácido tioacético. La mezcla de reacción es concen-
trada por evaporación bajo nitrógeno y el residuo es recp-
gido en acetato de etilo. La solución es lavada con solu--
ción de bicarbonato y con agua, y es concentrada por evapo
ración. Se obtienen 0,4 g de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -
10 (3-hidroxi-propil)-4-estren-3-ona de punto de fusión 177-
179 $^{\circ}$ C (en acetona/hexano). UV: $\epsilon_{238} = 19.000$ (en metanol).

EJEMPLO 18.

De acuerdo con el Ejemplo 17, a partir de 17 β -hi
droxi-17 α -(3-hidroxi-propil)-4.6-estradien-3-ona y ácido -
15 tiopropiónico se obtiene la 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-prog-
pil)-7 α -propioniltio-4-estren-3-ona de punto de fusión 164-
175 $^{\circ}$ C (en acetona/hexano) UV: $\epsilon_{237} = 18.800$ (en metanol).

EJEMPLO 19.

A una solución de 2 g (9,2 milimoles) de yoduro
20 de trimetilsulfoxonio en 40 ml de dimetilsulfóxido absoluto
se añaden 220 mg (9,2 milimoles) de hidruro de sodio como
suspensión al 50% en aceite mineral. La solución se agita
a la temperatura ambiente bajo nitrógeno hasta que esté --
terminado el desprendimiento de hidrógeno. Después de ello
25 se añaden 2 g (7 milimoles) de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-
propil)-4.6-estradien-3-ona y se agita a la temperatura am
biente bajo nitrógeno hasta que ya no pueda detectarse el

material de partida mediante cromatografía en capa delgada. Para el tratamiento, la carga de reacción es vertida en hielo/aqua en ácido acético y es extraída con acetado de etilo. Después de evaporar el disolvente, el residuo es purificado por cromatografía en gradientes sobre gel de sílice. Se aislan primeramente 850 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-propil)-6 α ,7 α -metilen-4-estren-3-ona, y luego la descada 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-propil)-6 β .7 β -metilen-4-estren-3-ona (190 mg).

10 EJEMPLO 20.

Una solución de 800 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-propil)-4-estren-3-ona en 5 ml de piridina es mezclada con 400 mg de cloruro de propioniloxiacetilo y es dejada reposar durante 24 horas a la temperatura ambiente. Después de ello se vierte la mezcla de reacción en hielo/aqua y se separa por filtración el precipitado. El precipitado es disuelto en cloruro de metileno, lavado, secado y concentrado por evaporación. Se obtienen 650 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-propioniloxiacetiloxi-propil)-4-estren-3-ona.

20

EJEMPLO 21.

A una solución de 850 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-propil)-6 β .7 β -metilen-4-estren-3-ona en 5 ml de piridina se añaden 450 mg de cloruro de ácido acetoxiacético y se deja reposar a la temperatura ambiente durante 20 horas. Luego se vierte la mezcla de reacción en hielo/aqua y se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo

25

20. Se obtienen 530 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-acetoxiacetiloxipropil)-6 β .7 β -metilen-4-estren-3-ona.

EJEMPLO 22.

Se disuelven 500 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-
5 17 α -(3-hidroxipropil)-4-estren-3-ona en 2 ml de piridina,
se añade 1 ml de anhídrido de ácido acético y se deja reposar a la temperatura ambiente durante 20 horas. Después de
ello, la mezcla de reacción se precipita en hielo/agua, la sustancia se recoge con cloruro de metileno, la solución -
10 se lava, se seca y se concentra por evaporación. Se obtienen
375 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-acetoxipropil)-4-
-estren-3-ona. Punto de fusión 77-80°C (pentano/isopropiléter) UV: $\epsilon_{237} = 19.000$ (en metanol).

EJEMPLO 23.

15 Tal como se describe en el Ejemplo 22, se hace reaccionar 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-6 β .7 β -metilen
-4-estren-3-ona con anhídrido de ácido acético para formar
17 β -hidroxi-17 α -(3-acetoxipropil)-6 β .7 β -metilen-4-estren-3-ona.

20 EJEMPLO 24.

Una solución de 500 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-
-17 α -(3-hidroxipropil)-4-estren-3-ona en 5 ml de dimetilformamida absoluta es mezclada con 1,5 ml de yoduro de metilo
y 1,8 g de óxido de bario pulverizado. Con vigorosa agita-
25 ción se deja subir la temperatura lentamente con enfriamiento a 40°C. Después de 6 horas se recoge la mezcla de reacción en cloruro de metileno y se separa del residuo por fil

tración. La fase orgánica es lavada, secada y concentrada por evaporación. El residuo es purificado por cromatografía en gradientes. Se obtienen 270 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-metoxipropil)-4-estren-3-ona.

5 EJEMPLO 25.

A una solución de 2,8 g (10 milimoles) de trifenilclorometano en 10 ml de piridina absoluta se añaden 3,2 g (8 milimoles) de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi propil)-4-estren-3-ona y se deja reposar durante 3 días a la temperatura ambiente. Después de ello, la mezcla de reacción se vierte en hielo/agua, se separa por filtración el precipitado y se lava con agua hasta neutralidad. El residuo es purificado por cromatografía en gradientes. Se obtienen 2,5 g de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-trifenilmetoxi propil)-4-estren-3-ona.

15

EJEMPLO 26.

1,5 g de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi propil)-4-estren-3-ona son disueltos en 5 ml de piridina y calentados a ebullición bajo argón durante 3 horas con 0,75 g de anhídrido de ácido succínico y son dejados reposar durante la noche a la temperatura ambiente. Después de ello se añade la carga de reacción a hielo/agua en ácido sulfúrico y se extrae con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo es lavado a neutralidad con solución saturada de cloruro de sodio, secado y concentrado por evaporación. Como residuo se obtiene 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxipropil)-4-estren-3-ona como sustan-

20

25

cia amorfa. UV: $\Sigma_{238} = 19.500$ (en metanol).

EJEMPLO 27.

500 mg del hemisuccinato preparado según el Ejem--
plo 26 son disueltos en 15 ml de metanol absoluto. La solu--
5 ción es ajustada a pH = 8 con solución 0,1 normal de metila--
to de potasio (5,5 ml), es concentrada en vacío y precipita--
da en 200 ml de éter. La sal potásica precipitada es filtra--
da con succión, disuelta en metanol y purificada por repeti--
da reprecipitación en éter. Se obtienen 190 mg de 7 α -acetil--
10 tio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-succiniloxipropil)-4-estren-3--
ona amorfa como sal potásica. UV: $\Sigma_{239} = 18.900$ (en metanol).

EJEMPLO 28

1 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-4.6-andros--
tadien-3-ona es agitado a 50°C durante 20 horas en 20 ml de
15 piridina y 20 ml de etil-mercaptano en un autoclave de vidrio.
Después de enfriar, se añaden 4 ml de trietilamina y se agi--
ta a 50°C durante 25 horas más. Después de ello se vierte en
solución saturada, enfriada con hielo, de cloruro de sodio,
el producto precipitado es filtrado con succión y recristali--
20 zado en acetona-hexano. La 7 α -etiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hi--
droxiopropil)-4-androsten-3-ona así obtenida funde a 205-207 $^{\circ}$
C.

EJEMPLO 29.

0,5 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-4.6-an--
25 drostadien-3-ona son agitados a la temperatura de ebullición
durante 5 horas en un autoclave de vidrio en 10 ml de piperi--
dina y 10 ml de butilmercaptano, y a continuación son dejados

reposar durante 42 horas a la temperatura ambiente. Después de ello la mezcla de reacción es concentrada en vacío y el residuo es cristalizado en acetona-hexano. Se obtiene 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-7-butiltio-4-androsten-3-ona, que funde con descomposición a 196-205°C.

EJEMPLO 30

Una solución de 0,75 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-4,6-estradien-3-ona en 15 ml de piperidina y 15 ml de etilmercaptano es agitada a 50°C durante 5 horas bajo argon en un autoclave de vidrio, y a continuación es dejada reposar durante 50 horas a la temperatura ambiente. Después de ello se concentra en vacío, se recristaliza el residuo en acetona/hexano, y se obtiene 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-7 α -etiltio-4-estren-3-ona como sustancia amorfa.

EJEMPLO 31

De acuerdo con el Ejemplo 30 se hacen reaccionar 0,8 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-18-metil-4,6-estradien-3-ona para formar 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-7 α -etiltio-18-metil-4-estren-3-ona, que se obtiene como sustancia amorfa.

EJEMPLO 32

15,0 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-4-androsten-3-ona son calentados a reflujo durante 15 minutos en 75 ml de metanol y 7,5 ml de pirrolidina. Luego se enfría en un baño de hielo, el precipitado separado por cristalización se filtra con succión y se lava posteriormente con un poco de metanol enfriado con hielo. Se obtienen 12,0 g de 17 α -(3-hi

droxipropil)-3-pirrolidino-3,5-androstadien-17 β -ol. UV: ϵ_{276}
= 21.300.

11,5 g de 17 α -(3-hidroxiopropil)-3-pirrolidino-3,5-
androstadien-17 β -ol son disueltos en 794 ml de etanol y 397
5 ml de benceno, luego se añaden gota a gota 20,8 ml de solu-
ción al 40% de formaldehído y se agita posteriormente a la
temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se concentra am-
pliamente en vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de
sílice. Se obtienen 5,25 g de 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetil-
10 17 α -(3-hidroxiopropil)-4-androsten-3-ona. UV: ϵ_{241} = 11.100.

5,25 g de 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetil-17 α -(3-hidro-
xiopropil)-4-androsten-3-ona son agitados a la temperatura am-
biente durante 2,5 horas en 260 ml de dioxano con 15,2 ml de
ácido clorhídrico 5 n. La solución de reacción es mezclada
15 luego con bicarbonato de sodio en exceso, es separada del re-
siduo no disuelto por filtración y el producto filtrado es
concentrado hasta sequedad por evaporación en vacío. El re-
siduo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen
3,8 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-6-metilen-4-andros-
20 ten-3-ona. Una muestra recristalizada en acetona funde a 178-
179,5°C. UV: ϵ_{261} = 11.000.

3,5 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-6-meti-
len-4-androsten-3-ona son mezclados en 122 ml de etanol con
1,75 g de acetato de sodio anhidro y 257 mg de paladio al 5%
25 sobre carbón, y a la temperatura de ebullición durante 8 ho-
ras se añaden en porciones 0,7 ml de ciclohexano en 20 ml de
etanol. Se separa del catalizador por filtración y el produc

to filtrado se concentra ampliamente en vacío. El residuo es recogido en cloruro de metileno, lavado con agua, secado, - concentrado por evaporación y cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 1,9 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-propil)-3-metil-4,6-androstadien-3-ona. Una muestra recristalizada en diisopropiléter/acetona funde a 197-202°C. UV: $\epsilon_{291} = 21.100$.

EJEMPLO 33

500 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-propil)-6-metil-4,6-androstadien-3-ona son agitados a 100°C durante 6,5 horas en 5 ml de ácido tioacético. Luego se diluye con éter se lava con agua y con solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca y se concentra por evaporación. El residuo es purificado por cromatografía preparativa en capas. Se obtienen 330 mg de 7 α -acetiltio-17 α -(3-acetoxipropil)-17 β -hidroxi-6 α -metil-4-androsten-3-ona en forma de aceite. UV: $\epsilon_{238} = 19.200$.

EJEMPLO 34

1,0 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-propil)-6-metil-4,6-androstadien-3-ona son mezclados en 10 ml de metanol con 2 ml de agua y 2 ml de ácido tioacético y son agitados a 50°C durante 18 horas. Luego se diluye con éter, se lava con agua y con solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca y se concentra por evaporación. Después se cromatografía sobre gel de sílice, se recristaliza en diisopropiléter/acetona. Se obtienen 650 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-propil)-6 α -metil-4-androsten-3-ona de punto de

fusión 175-175,5°C. UV: $\epsilon_{239} = 18.500$.

EJEMPLO 35

250 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-6 α -metil-4-androsten-3-ona son dejados reposar a la temperatura ambiente durante 24 horas en 1 ml de piridina con 0,5 ml de anhídrido de ácido butírico. Tras precipitar con hielo/agua, el aceite separado es aislado por filtración, recogido en éter, lavado con agua y secado. El residuo obtenido tras la concentración por evaporación, es purificado mediante cromatografía preparativa en capas y se obtuvieron 210 mg de 7 α -acetiltio-17 α -(3-butiriloxipropil)-17 β -hidroxi-6 α -metil-4-androsten-3-ona en forma de aceite. UV: $\epsilon_{239} = 18.600$.

EJEMPLO 36

400 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-6-metil-4,6-androstadien-3-ona son agitados a 50°C durante 48 horas en 4 ml de metanol con 0,8 ml de agua y 0,8 ml de ácido tiopropiónico. Se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 3 y se purifica mediante cromatografía preparativa en capas. Se obtienen 210 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-6 α -metil-7 α -propioniltio-4-androsten-3-ona. UV: $\epsilon_{239} = 18.200$.

EJEMPLO 37

350 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-6-metil-6-metil-4,6-androstadien-3-ona son calentados a reflujo durante 1 hora en 3,5 ml de piridina con 350 mg de anhídrido de ácido succínico. Se incorpora con agitación en hielo/agua

el aceite separado se aísla por filtración, se recoge con cloro de metileno, se seca y se concentra por evaporación. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 420 mg de 17 β -hidroxi-6-metil-17 α -(3-hemisucciniloxipropil)-4.6-androstadien-3-ona (amorfa). UV: $\epsilon_{291} = 20.500$.

EJEMPLO 38

420 mg de 17 β -hidroxi-6-metil-17 α -(3-hemisucciniloxipropil)-4.6-androstadien-3-ona son disueltos en 20 ml de metanol absoluto y hechos reaccionar hasta el punto de equivalencia con 6,4 ml de solución metanólica 0,1 n de metilato de potasio. La solución de reacción es precipitada en éter absoluto, el precipitado es filtrado con succión, lavado con éter y secado. Se obtienen 340 mg de sal potásica de 17 β -hidroxi-6-metil-17 α -(3-hemisucciniloxipropil)-4.6-androstadien-3-ona. (amorfa). UV: $\epsilon_{291} = 21.300$. Punto de fusión 130°C (con descomposición).

EJEMPLO 39

350 mg de 17 β -hidroxi-6-metil-17 α -(3-hemisucciniloxipropil)-4.6-androstadien-3-ona son hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 6 con solución metanólica de metilato de sodio y son sometidos a tratamiento. Se obtienen 310 mg de sal sódica de 17 β -hidroxi-6-metil-17 α -(3-hemisucciniloxipropil)-4.6-androstadien-3-ona UV: $\epsilon_{291} = 21.000$.

EJEMPLO 40

Tal como se describe en el Ejemplo 37, por reacción de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-18-metil-4.6-estradien-3-ona con anhídrido de ácido succínico en piridina se obtie-

ne la 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxipropil)-18-metil-4.6-estradien-3-ona como sustancia amorfa, UV: $\epsilon_{284} = 24.100$ (en metanol).

EJEMPLO 41

5 Tal como se describe en el Ejemplo 38, a partir de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxipropil)-18-metil-4.6-estradien-3-ona se obtiene la sal potásica como sustancia amorfa. UV: $\epsilon_{285} = 22.900$ (en metanol).

EJEMPLO 42

10 10 g de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-
propil)-4-androsten-3-ona son disueltos en 50 ml de piridina,
se añaden 4,5 g de anhídrido de ácido succínico y se calien-
ta a ebullición durante 30 minutos bajo protección con gas
argón. Después del enfriamiento se incorpora por agitación
15 en hielo/agua en ácido sulfúrico, el producto precipitado se
filtra con succión, se lava a neutralidad y se seca. Por re-
cristalización en cloruro de metileno/metanol se obtienen
10,4 g de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxi-
propil)-4-androsten-3-ona de punto de fusión 201-203°C (con
20 descomposición).

EJEMPLO 43

1,1 g del hemisuccinato preparado en el Ejemplo
precedente son disueltos en 150 ml de metanol absoluto y ajus-
tados a pH 8 con solución 0,1 n de metilato de potasio en me-
25 tanol. La solución es concentrada en vacío, el concentrado
es precipitado en éter y la sal potásica es filtrada con suc-
ción. Después de varias reprecipitaciones se obtienen 850 mg

de sal potásica de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropcciniloxipropil)-4-androsten-3-ona, de punto de descomposición 150°C.

EJEMPLO 44

5 1 g de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-4-androsten-3-ona es agitado a la temperatura ambiente durante 72 horas en 4 ml de piridina, 10 ml de dimetilformamida, 2 ml de anhídrido de ácido acético y 100 mg de 4-dimetilaminopiridina.

10 Se precipita en hielo/agua, se filtra con succión se lava con agua y se seca. Por recristalización en éter-pentano se obtiene 17 β -acetoxi-17 α -(3-acetoxipropil)-7 α -acetiltio-4-androsten-3-ona de punto de fusión 110-112°C.

EJEMPLO 45

15 0,64 g de 17 α -(3-propioniloxipropil)-17 β -hidroxi-7 α -propioniltio-4-androsten-3-ona (preparada a partir de 2 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-4.6-androstadien-3-ona en 5,4 ml de ácido tiopropiónico con agitación y calenta-
miento a 90°C bajo protección con gas argon durante 4 horas.

20 Se concentra por evaporación en vacío y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice. Con hexano-acetato de etilo 1:1 se eluyeron 1,89 g de 17 α -(3-propioniloxipropil)-17 β -hidroxi-7 α -propioniltio-4-androsten-3-ona oleosa UV: $\xi_{239} = 17.200$)
25 son disueltos en 2,5 ml de piridina, mezclados con 1,25 ml de anhídrido de ácido acético y 60 mg de 4-dimetil-aminopilridina y agitados a la temperatura ambiente durante 67 horas. Se mezcla con hielo/agua, se extrae con cloruro de metileno,

la solución se lava con ácido sulfúrico 1 n y con agua y se concentra por evaporación en vacío. Después de purificación del residuo por cromatografía en capas se obtiene 17 α -(3-propioniloxipropil)-17 β -acetoxi-7 α -propioniltio-4-androsten-3-ona UV: $\epsilon_{238} = 17.800$ (en metanol).

EJEMPLO 46

17 β -hidroxi-17 α -(3-acetoxipropil)-7 α -acetiltio-4-androsten-3-ona (preparada como sigue: 2 g de 17 α -(3-hidroxi propil)-17 β -hidroxi-4.6-androstadien-3-ona fueron calentados a 90°C durante 30 minutos en 1,8 ml de ácido tioacético. Después de ello, el ácido tioacético en exceso fue eliminado por destilación bajo presión reducida y el residuo fue cromatografiado. Se obtuvieron 1,1 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-acetoxipropil)-7 α -acetiltio-4-androsten-3-ona de punto de fusión 135-140°C. (con descomposición) es acetilada análogamente al Ejemplo 45. Se obtiene 17 β -acetoxi-17 α -(3-acetoxipropil)-7 α -acetiltio-4-androsten-3-ona, que es idéntica al compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 44.

EJEMPLO 47

150 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi propil)-6 β .7 β -metilen-4-androsten-3-ona son calentados a reflujo durante 8 horas bajo protección con gas argon en 2 ml de piridina y 1 ml de anhídrido de ácido acético. Después de tratamiento como en el Ejemplo 45 se obtiene 17 β -acetoxi-17 α -(3-acetoxipropil)-6 β .7 β -metilen-4-androsten-3-ona.

EJEMPLO 48

300 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi propil)-4.6-es

tradien-3-ona son calentados a ebullición bajo gas protector durante 24 horas en 2 ml de piridina y 1 ml de anhídrido de ácido acético. Después de tratamiento y purificación por cromatografía, se obtienen 140 mg de 17 β -acetoxi-17 α -(3-acetoxi propil)-4,6-estradien-3-ona 100 mg de la 17 β -acetoxi-17 α -(3-acetoxipropil)-4,6-estradien-3-ona así obtenida son disueltos en 1 ml de metanol y calentados a reflujo durante 1 hora con 0,5 ml de ácido tioacético. Después de concentrar por evaporación y de purificar por cromatografía se obtiene 17 β -acetoxi-17 α -(3-acetoxipropil)-7 α -acetiltio-4-estren-3-ona.

EJEMPLO 49

500 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-4,6-estradien-3-ona son calentados a 90°C durante 4 horas en 2 ml de ácido tiopropiónico con agitación y bajo protección con gas argon. Después de ello se concentra por evaporación en vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice. Con hexano/acetona 2:1 se obtienen 120 mg de 17 α -(3-propioniloxi propil)-17 β -hidroxi-7 α -propioniltio-4-estren-3-ona, que es hecha reaccionar análogamente al Ejemplo 2 con 1,2 ml de anhídrido de ácido acético en 2,4 ml de piridina en presencia de 50 mg de 4-dimetilaminopiridina durante 67 horas a la temperatura ambiente, y es sometida a tratamiento. Después de purificación por cromatografía en capas se obtiene 17 α -(3-propioniloxipropil)-17 β -acetoxi-7 α -propioniltio-4-estren-3-ona.

EJEMPLO 50

100 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-7 α -tioacetil-4-androsten-3-ona son agitados a 50°C durante 7 horas

en 2 ml de piridina con 2 ml de anhídrido de ácido undecíli
co con adición de 30 mg de dimetilaminopiridina. A continua
ción la mezcla de reacción es vertida en hielo/agua, extraí
da por agitación con pentano, filtrada con succión, el resi-
5 duo es extraído con cloruro de metileno, lavado con ácido
clorhídrico 1 n y con agua, y el residuo es concentrado, ob
teniéndose 17 β -hidroxi-17 α -(3-undeciloxipropil)-7 α -tioacetyl
-4-androsten-3-ona en forma de aceite.

EJEMPLO 51

10 10 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-4,6-andro
rostadien-3-ona son calentados a ebullición durante 24 horas
bajo protección con gas argon en 40 ml de piridina y 20 ml
de anhídrido de ácido acético. Después de tratamiento y crom
matografía, se obtiene 17 β -acetoxi-17 α -(3-acetoxipropil)-4,6
15 -androstadien-3-ona, punto de fusión 84-85°C. 3 g del diacet
tato así obtenido son disueltos en 12 ml de metanol y 12 ml
del cloruro de metileno, enfriados a 0°C y mezclados con una
solución de 0,18 g de hidróxido de potasio y 6 ml de metanol.
Se agita bajo argon a 20°C durante 10 horas, se neutraliza
20 con ácido acético y se concentra por evaporación en vacío.
El residuo es disuelto en cloruro de metileno, lavado con agua
y concentrado por evaporación. Después de agitar con isopro
piléter se obtienen 2,6 g de 17 β -acetoxi-17 α -(3-hidroxipro
pil)-4,6-androstadien-3-ona amorfa. 1 g de la 17 β -acetoxi-17 α
25 -(3-hidroxipropil)-4,6-androstadien-3-ona así obtenida son ca
lentados a reflujo durante 1 hora en 5 ml de metanol y 0,5
ml de ácido tioacético. Después de concentrar por evapora--

ración en vacío y recristalizar en acetona/hexano se obtiene la 17 β -acetoxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-7 α -acetiltio-4-androsten-3-ona de punto de fusión 135-140°C.

EJEMPLO 52

5 4 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-4.6-estradien-3-ona son hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 51 en 10 ml de piridina con 5 ml de anhídrido de ácido acético para formar 17 β -acetoxi-17 α -(3-acetoxipropil)-4.6-estradien-3-ona. 1 g del diacetato así obtenido es disuelto en 5 ml de metanol y 5 ml de cloruro de metileno, en
10 friado a 0°C y agitado bajo argón a 20°C durante 60 minutos con una solución de 0,6 g de hidróxido de potasio en 2 ml de metanol. Después de neutralización con acetato de etilo se concentra por evaporación y se somete a tratamiento. Después
15 de purificación por cromatografía se obtienen 0,8 g de 17 β -acetoxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-4.6-estradien-3-ona. 0,5 g de la 17 β -acetoxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-4.6-estradien-3-ona así obtenida son hechos reaccionar en 3 ml de metanol con 0,5 ml de ácido tioacético. Después de tratamiento y purificación
20 se obtiene 17 β -acetoxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-7 α -acetiltio-4-estren-3-ona.

EJEMPLO 53

1,5 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-4.6-androstadien-3-ona son disueltos en 5 ml de piridina, se añaden
25 1,5 g de anhídrido de ácido succínico y se calienta a ebullición durante 1 hora bajo protección con gas argón. Después del enfriamiento se incorporó con agitación en hielo/agua

se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo fue lavado con agua a neutralidad, secado sobre sulfato de sodio y concentrado por evaporación en vacío. De este modo se obtienen 2 g de
5 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxipropil)-4.6-androstadien-3-ona amorfa UV: $\epsilon_{285} = 23.700$.

EJEMPLO 54

300 mg del hemisuccinato preparado del Ejemplo 53 son disueltos en 15 ml de metanol absoluto y ajustados a pH
10 8 con solución 0,1 n de metilato de sodio (5,5 ml). La solución es concentrada en vacío y precipitada en 200 ml de éter. La sal sódica precipitada se filtró con succión, se disolvió en metanol y nuevamente se precipitó en éter. Se obtienen 210 mg de sal sódica de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxipropil)-4.6-androstadien-3-ona, de punto de fusión
15 120°C (con descomposición). UV: $\epsilon_{285} = 24.100$.

EJEMPLO 55

400 mg del hemisuccinato preparado en el Ejemplo 53 son ajustados a pH 8 en 20 ml de metanol absoluto con 5,4
20 ml de solución de metilato de potasio 0,1 n. Después de reprecipitación en éter, tal como en el Ejemplo 2, se obtienen 285 mg de sal potásica de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxipropil)-4.6-androstadien-3-ona de punto de fusión 145°C (con descomposición).

25 EJEMPLO 56

Análogamente al Ejemplo 53, por esterificación con anhídrido de ácido glutárico en piridina y subsiguiente reac

ción con metilato de potasio, análogamente al Ejemplo 55, se prepara la sal potásica de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-glutariloxipropil)-4.6-androstadien-3-ona de punto de fusión 98°C (con descomposición).

5 EJEMPLO 57

Una solución de 1 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-propil)-4.6-estradien-3-ona en 4 ml de piridina es calentada a ebullición bajo argón durante 1 hora con 1 g de anhídrido de ácido acético. Se deja enfriar y se incorpora con agitación en hielo/agua, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos son lavados con agua, secados sobre sulfato de sodio y concentrados por evaporación hasta sequedad. Se obtiene 1 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxipropil)-4.6-estradien-3-ona bruta como sustancia amorfa. UV: (en metanol): $\epsilon_{284} = 26.800$.

EJEMPLO 58

Una solución de 500 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxipropil)-4.6-estradien-3-ona en 15 ml de metanol absoluto es ajustada a pH=8 utilizando un medidor de pH con solución 0,1 n de metilato de sodio, es concentrada en vacío y precipitada en 200 ml de éter. La sal sódica es filtrada con succión, disuelta en metanol y nuevamente precipitada con éter. Se obtienen 350 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxipropil)-4.6-estradien-3-ona como sal sódica. UV (en metanol): $\epsilon_{285} = 25.900$.

EJEMPLO 59

Una solución de 600 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-
xisucciniloxipropil)-4.6-estradien-3-ona en 30 ml de metanol
absoluto es ajustada a pH=8 con solución 0,1 n de metilato
5 de potasio. Después de la reprecipitación en éter, tal como
se describe en el Ejemplo 54, se obtienen 320 mg de sal potá-
sica de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxipropil)-4.6-es-
tradien-3-ona. UV (en metanol) : $\epsilon_{284} = 26.300$.

EJEMPLO 60

10 Tal como se describe en el Ejemplo 5, por esterifi-
cación de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-4.6-estradien-3-
ona con anhídrido de ácido glutarico en piridina y subsiguien-
te reacción con metilato de potasio, se prepara la 17 β -hidro-
xi-17 α -(3-hidroxi-glutariloxipropil)-4.6-estradien-3-ona como
15 sal potásica.

EJEMPLO 61

55 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-4.6-an-
drostadien-3-ona son calentados sobre un baño de vapor duran-
te 40 minutos en 350 ml de piridina con 70 g de cloruro de
20 trifenilmetilo. La mezcla de reacción es enfriada, incorpora-
da lentamente con agitación en 8 litros de hielo/agua, el
producto precipitado es filtrado con succión, lavado con
agua y secado. El producto bruto es cromatografiado sobre gel
de sílice y recristalizado en éter-pentano. Se obtienen 61,4
25 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-trifenilmetiloxipropil)-4.6-androsta-
dien-3-ona de punto de fusión 168-169°C.

EJEMPLO 62.

27 g de yoduro de trimetilsulfoxonio en 4,6 g de dispersión de hidruro de sodio al 55% en aceite se agitan bajo protección con gas argon durante 1,5 horas en 500 ml de dimetilsulfóxido. Después de ello se incorporan 55 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-trifenilmetiloxipropil)-4.6-androstadien-3-ona y se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación se mezcla con agua, se extrae con acetato de etilo y la solución en acetato de etilo separada se lava con agua y se concentra por evaporación. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Por elución con hexano-acetato de etilo se obtienen 26,5 g de aducto 6,7-metilénico, que se compone de 70% de compuesto β -metilénico y 30% de compuesto α -metilénico.

Para el desdoblamiento de éter se disuelven 26,5 g del compuesto 6,7-metilénico en 170 ml de ácido acético al 80% y se calienta sobre un baño de vapor durante 15 minutos. Luego la solución es vertida en hielo/agua, el producto precipitado es filtrado con succión, secado y recristalizado en acetona/hexano. Se obtienen 10 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-6 β ,7 β -metilen-4-androsten-3-ona de punto de fusión 182-184°C. UV: $\epsilon_{266} = 18.800$.

Por cromatografía de las aguas madres y varias recristalizaciones en acetona/hexano se obtienen 1,2 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-6 α .7 α -metilen-4-androsten-3-ona de punto de fusión 191-192°C. UV: $\epsilon_{260} = 17.000$.

EJEMPLO 63

3 g de 17 α -(3-hidroxiopropil)-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-3-ona son suspendidos en 15 ml de acetona y 6 ml de metanol, mezclados con 1,29 ml de ácido tioacético y calentados a ebullición durante 45 minutos. El tratamiento después de terminada la reacción se efectúa análogamente al Ejemplo 1. Se obtienen 2,4 g de 17 α -(3-hidroxiopropil)-17 β -hidroxi-7 α -tioacetil-4-androsten-3-ona de punto de fusión 187-192°C. UV: $\epsilon_{239} = 18.400$.

EJEMPLO 64

10 0,5 g de 17 α -(3-hidroxiopropil)-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-3-ona son suspendidos en 2,5 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de metanol y mezclados con 0,22 ml de ácido tioacético. Después de calentar a reflujo durante 1 hora se somete a tratamiento análogamente al Ejemplo 1. Se obtienen 0,34 g de 17 α -(3-hidroxiopropil)-17 β -hidroxi-7 α -tioacetil-4-androsten-3-ona de punto de fusión 187-192°C. UV: $\epsilon_{239} = 18.400$.

EJEMPLO 65

20 1,5 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β -metilen-4-androsten-3-ona son mezclados en 5 ml de piridina con 1,5 ml de anhídrido de ácido acético y agitados durante 105 minutos a 22°C. Después de tratamiento y trituración con hexano se obtienen 1,7 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-acetilpropil)-6 β ,7 β -metilen-4-androsten-3-ona amorfa.

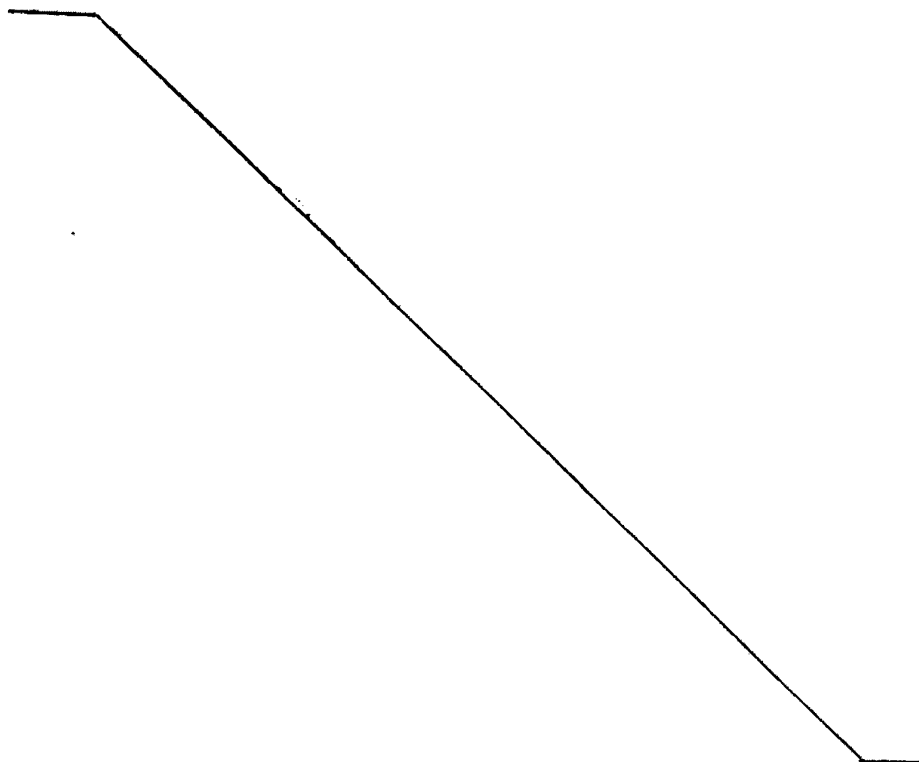
EJEMPLO 66

25 500 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-4,6-androstadien-3-ona son mezclados en 15 ml de carbonato de dietilo con 10 mg de metilato de sodio y calentados a 140°C du

rante 10 minutos agitando y bajo protección con gas argon. Después de ello se enfría, se neutraliza con ácido acético y se concentra por evaporación en vacío. Después de purificación por cromatografía en capas se obtienen 400 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-etoxicarboniloxipropil)-4.6-androstadien-3-ona como aceite incoloro, UV: $\epsilon_{285} = 26.100$.

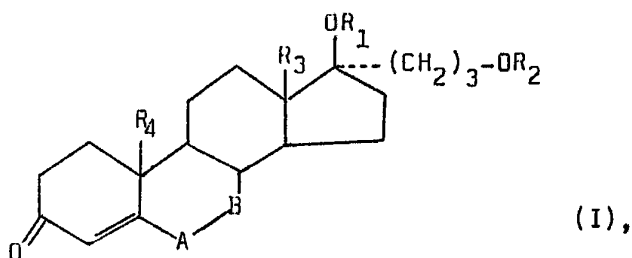
EJEMPLO 67

300 mg del carbonato de etilo preparado en el Ejemplo 68 son calentados a reflujo bajo argon durante 1 hora en 3 ml de metanol y 0,3 ml de ácido tioacético. Después de concentrar por evaporación en vacío y de cromatografiar en capas en el sistema de éter/pentano (75:25) se obtienen 210 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-etoxicarboniloxipropil)-7 α -acetiltio-4-androsten-3-ona.

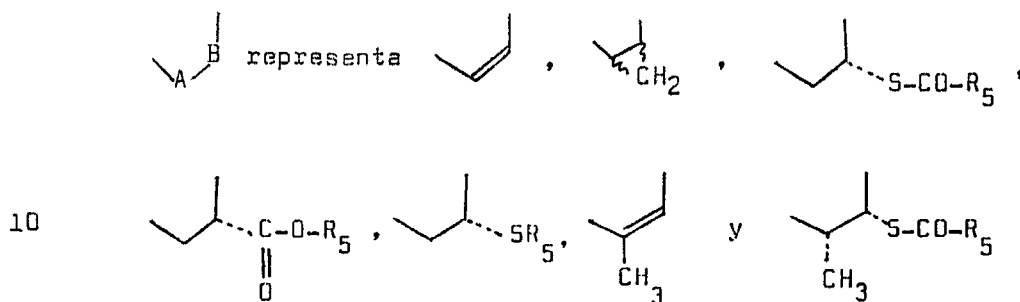


REIVINDICACIONES

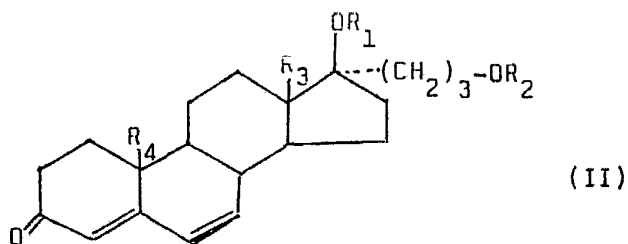
1.- Procedimiento para la preparación de 4-andros-
ten-3-onas de la fórmula general I



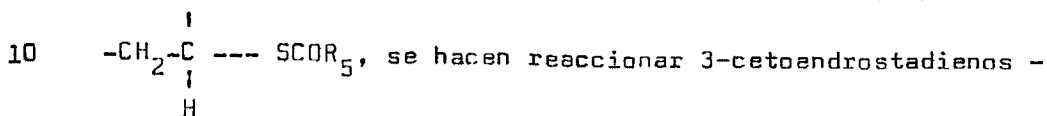
5 en donde R_1 representa hidrógeno o un radical de ácido orgánico o inorgánico; R_2 representa hidrógeno, un grupo alcoholo, un radical de ácido orgánico o inorgánico; R_3 representa metilo o etilo; R_4 representa hidrógeno o metilo y



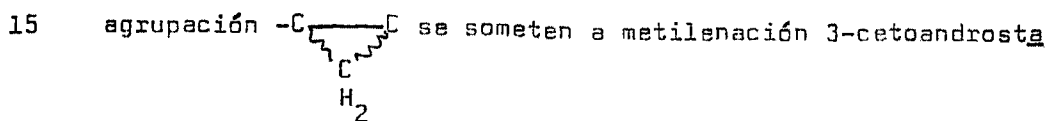
teniendo R_5 el significado de un radical alcoholo inferior, caracterizado porque caso de que $-A-B$ represente la agrupación $\begin{matrix} | \\ -CH_2-C-COOR_5 \\ | \\ H \end{matrix}$ se tratan en caliente con cianuro de potasio en un disolvente apropiado, 3-ceto-androstadienos insaturados en $\Delta^{4.6}$ de la fórmula general II



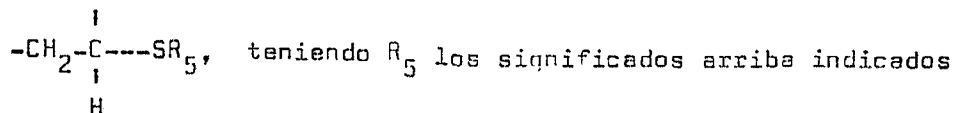
en donde R_1-R_4 tienen los significados indicados en la fórmula I, siendo eventualmente protegidos previamente grupos hidroxili libres con grupos protectores estables frente a ácidos, el 3-ceto-4.7 α -aminometilidin-5-cianoandrostano resultante - se hace reaccionar en caliente en un medio ácido para formar el correspondiente 3-ceto-4 α .7 α -carbonil-5-cianoandrostano y se hace reaccionar en caliente con un alcoholato de metal al calino, o porque caso de que -A-B represente la agrupación



insaturados en $\Delta^{4.6}$ de la fórmula general II con un ácido --tioalcanoico en un disolvente orgánico prático o en mezclas de tales disolventes, eventualmente en presencia de un induc tor de disolución, o porque caso de que -A-B- represente la



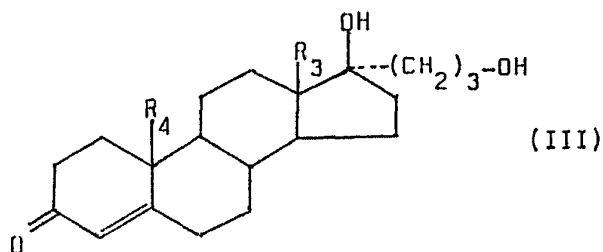
dienos insaturados en $\Delta^{4.6}$ de la fórmula general II con meti luro de dimetilsulfoxonio en dimetilsulfóxido en calidad de disolvente, o porque caso de que -A-B- represente la agrupa-



MS

se hacen reaccionar correspondientes 3-cetoandrostadienos insaturados en $\Delta^{4.6}$ de la fórmula general II con un alcoholmercaptano en un disolvente básico, o porque, caso de que -A-B- represente la agrupación $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{C}$ o $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{S}-\text{CO}-\text{R}_5)-\text{C}$ se

5 hacen reaccionar 4-androsten-3-onas de la fórmula general III

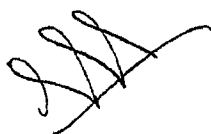


en donde R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados, - por enaminación o por preparación de enoléter para formar el compuesto $\Delta^{3.5}$, se hace reaccionar por adición formaldehído, se separa agua del compuesto 6-hidroximetilénico obtenido y el 6-exometilen-esteroide así obtenido se isomeriza con ciclohexano en presencia de un catalizador de metal noble para formar el 6-metil- Δ^6 -esteroide y eventualmente se hace reaccionar por adición un ácido tialcanoico con el doble enlace Δ^6 ; o porque, caso de que R_1 y/o R_2 representen un radical de ácido, de manera en si conocida 4-androsten-3-onas de la fórmula general II, en donde R_1 y R_2 representan hidrógeno y R_3 , R_4 , R_5 y -A-B- tienen los significados arriba indicados, eventualmente se eterifican o se esterifican con adición de un catalizador de esterificación, eventualmente los ésteres obtenidos se saponifican parcialmente y eventualmente se es-

10

15

20



terifican con el ácido a fin de cuentas deseado y eventual--
mente se transforman en una de sus sales.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
terizado porque, caso de que R_2 represente el radical de un
5 ácido divalente, se transforme el hemiacilato en la sal de -
amonio, de metal alcalino o de metal alcalino-térreo.

3.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-ANDROS
TEN-3-ONAS".

Tal como se describe y reivindica en la presente -
10 Memoria Descriptiva que consta de cincuenta y cinco hojas, -
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 4 MAR 1977

CARLOS FERNANDEZ SANDELA
P P

