

20 SET. 1978

ES	11	NUMERO	467861	A1
	12	FECHA DE PRESENTACION		



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES: 61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
GO-1364	14. Marzo. 1977	HUNGRIA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07J A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESPIRO-OKAZOLIDINAS ESTEROIDES Y SUS ESTEREOISOMEROS

71 SOLICITANTE (S)
RICHTER GEDEON VEGBESZETI GYAR

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
19-21, Gyömrői ut, BUDAPEST X (HUNGRIA)

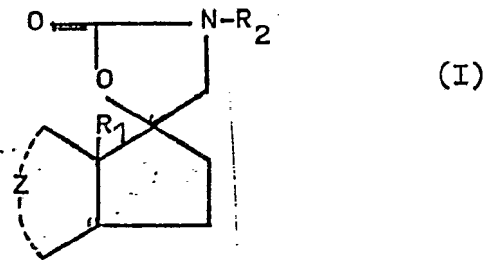
72 INVENTOR (ES)
Dr. Sándor Sölyom; Dr. Lajos Toldy; Mrs. Katalin Szilágyi nacida Faragó; Dr. Inge Schüfer; Eleonóra Szondy; Dr. János Borvendég; Mrs. Ilona Hermann nacida Szente.

73 TITULAR (ES)

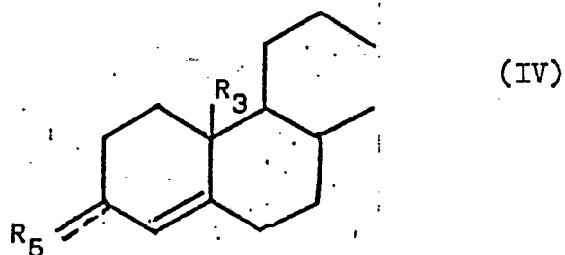
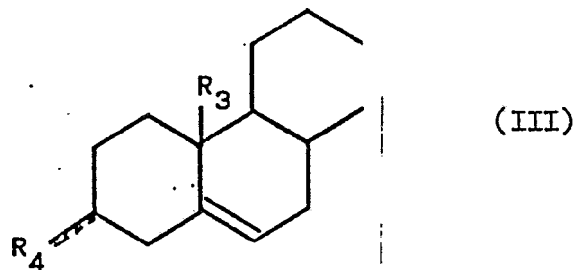
74 REPRESENTANTE
VICTOR GIL VEGA

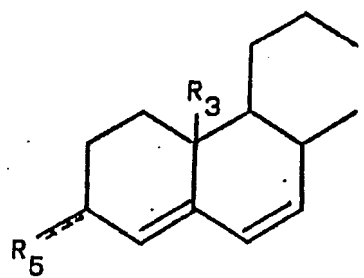
MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se relaciona con nuevas
espirooxazolidinas. Más específicamente, la invención
se relaciona con un procedimiento para la preparación
de compuestos que pueden representarse por la siguiente
5 fórmula general I:



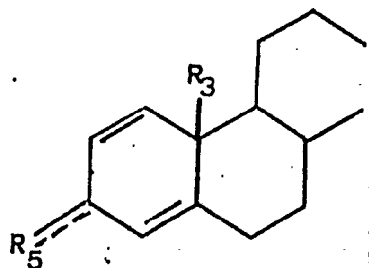
en la que R_1 es un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos
de carbono, R_2 es hidrógeno, un alquilo de 1 a 4 áto
15 mos de carbono, un alqueno de 1 a 4 átomos de car-
bono o un dialquilfosfinoximetilo que tiene en la mi
tad alquilo de 1 a 3 átomos de carbono cada una, y Z
es uno de los grupos representados por las siguientes
fórmulas generales III a XIV:





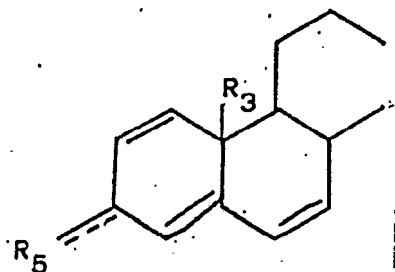
(V)

5



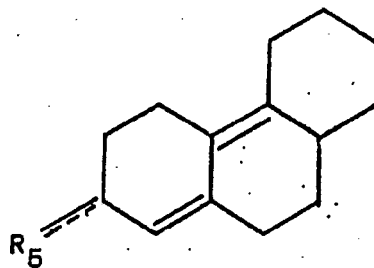
(VI)

10



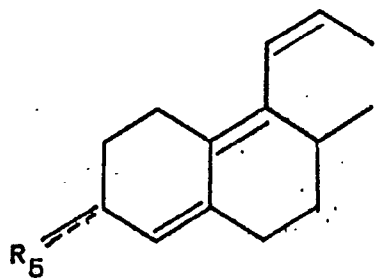
(VII)

15



(VIII)

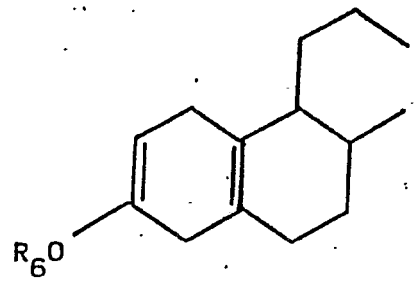
20



(IX)

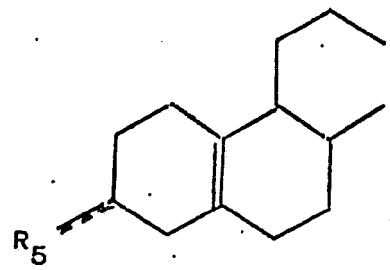
25

5



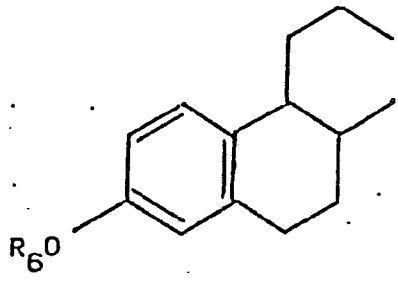
(X)

10



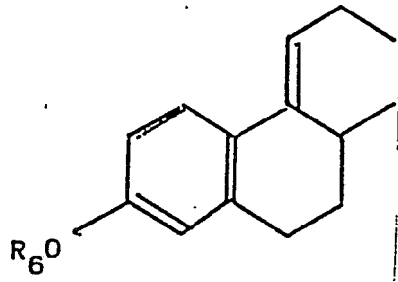
(XI)

15



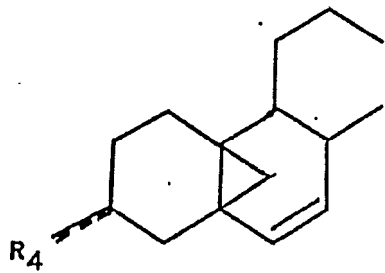
(XII)

20



(XIII)

25



(XIV)

5

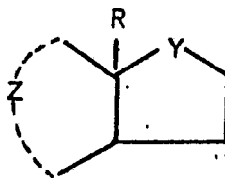
en las que R₃ es hidrógeno o metilo, R₄ es flúor, hidroxilo, aciloxilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi carboniloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, oximino o alcoximino de 1 a 3 átomos de carbono, R₅ es oxo, oximino o alcoximino de 1 a 3 átomos de carbono y R₆ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, con la condición de que, si R₁ es metilo y Z representa un grupo de fórmula general XII, en la que R₆ es metilo, R₂ es entonces diferente de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Esta invención cubre también los estereoisómeros de los anteriores compuestos.

10

15

De acuerdo con la invención los compuestos químicos mencionados se preparan sometiendo un compuesto de fórmula general II:

20

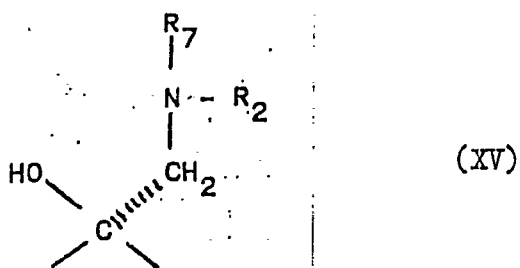


(II)

25

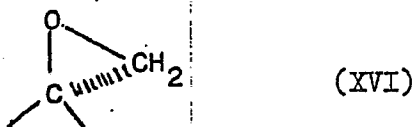
en la que R_1 y Z son como quedan definidos e Y representa un grupo de fórmula general XV:

5



ó XVI:

10



en las que R_2 es como se define anteriormente y R_7 es hidrógeno o alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, a cierre anular, en el caso de que R_7 sea un alcóxicarbonilo solo o junto con una cetona, y en otros casos haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II con un derivado del ácido carbónico adecuado para formar un grupo oxazolidinona, en presencia de una base, preferiblemente de un hidróxido metálico alcalino o alcoholato metálico y, si se desea, transformando el compuesto de fórmula general I obtenido en otro compuesto de la misma fórmula general.

25

El compuesto de fórmula general I obtenido en el anterior procedimiento es preferiblemente transformado en otro compuesto de la misma fórmula -

general mediante oxidación, halogenación y subsiguiente deshidrohalogenación, deshidrogenación, hidrólisis, alquilación o mediante transformación del grupo 3-oxo ó su éter enólico en un grupo oximino o alcoximino.

5 Los compuestos de esta invención poseen valiosas propiedades farmacéuticas. Así, muestran una notable actividad antialdosterónica.

10 Un valioso grupo de los nuevos derivados esteroideos de fórmula general I puede prepararse somatiendo a cierre anular, en presencia de una base, preferiblemente de un hidróxido metálico alcalino o alcoholato, un compuesto de fórmula general II, en la que R_1 y Z sean como se definen anteriormente e Y represente un grupo de fórmula general XV, en la que R_2 sea como queda definido anteriormente y R_7 sea hidrógeno o alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, solo o, si R_7 representa hidrógeno, junto con un derivado del ácido carbónico adecuado para formar un grupo $-C=O$.

20 De acuerdo con una versión preferida de esta variante del procedimiento, se usa un carbonato dialquílico inferior, alquiléster del ácido clorocarbónico o fosgeno como derivado del ácido carbónico adecuado para formar un grupo $-C=O$.

25 Otro grupo de ventajosas propiedades farmacológicas puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general II, en la que R_1 y Z sean como se definen anteriormente e Y represente un grupo

de fórmula XVI, con un derivado del ácido carbónico adecuado para formar un grupo $\begin{matrix} -N-C=O, \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ en el que

5 R_2 sea como queda antes definido, en presencia de una base, preferiblemente de un hidróxido metálico alcalino o alcoholato.

Como derivado del ácido carbónico adecuado para formar un grupo $\begin{matrix} -N-C=O, \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ en el que R_2 sea

10 R_2 hidrógeno, alquilo o alquénilo de 1 a 4 átomos de carbono cada uno de ellos, se emplea preferiblemente un carbamato N-monosustituido o uretano o un isocianato alquílico o alquénico o discrecionalmente urea sustituida.

15 Otros compuestos preferibles de fórmula general I, en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente y Z representa un grupo de cualquiera de las fórmulas generales IV ó XIV, en las que R_3 es metilo y R_4 y R_5 son cada uno de ellos un grupo oxo, pueden
20 prepararse oxidando un compuesto de fórmula general II, en la que Y representa un grupo de fórmula general XV, en la que R_2 es como se define anteriormente y R_7 es un alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, R_1 es como se define anteriormente y Z representa un grupo
25 de cualquiera de las fórmulas generales III ó XIV, en las que R_3 es metilo y R_4 es hidroxilo, con una cetona, en presencia de alcoholato aluminico.

De acuerdo con esta variante del procedimiento, el N-carbalcoxi-17 α -alquilaminometilandrost-5-en-3 β -ol y los derivados 5 β ,19-cicloandrost-6-en-3-oles dotados de una estructura análoga pueden transformarse en las correspondientes espirooxazolidinas esteroides dotadas de la estructura Δ^4 -3-ceto ó que incluyen un grupo 3-ceto en un esqueleto cicloandrostano, en una sola operación reactiva, puesto que la oxidación, preferiblemente oxidación Oppenauer, y el cierre anular tienen lugar simultáneamente.

Otro interesante grupo de compuestos de fórmula general I, en la que R₁ y R₂ son como se definen anteriormente y Z es un grupo de cualesquiera de las fórmulas generales IV ó XIV, en las que R₃ es metilo, R₅ es un grupo oxo y R₄ es otro grupo oxo, puede prepararse oxidando un compuesto inicial de fórmula general I, en la que R₁ y R₂ son como se definen anteriormente y Z es un grupo de cualquiera de las fórmulas generales III ó XIV, en las que R₃ es metilo y R₄ es hidroxilo, con una cetona, en presencia de un alcoholato aluminico.

Siguiendo esta reacción, se preparan androst-4-en-3-on-17-espirooxazolidinas mediante oxidación Oppenauer de los correspondientes derivados Δ^5 -3 β -ol-espiroandrostanos. Análogamente, mediante la oxidación de 3-hidroxi-5 β ,19-cicloandrost-6-en-17-espirooxazolidinas, se obtienen los correspondientes derivados cetos.

Otro valioso grupo de compuestos de fórmula general I, en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente y Z representa un grupo de fórmula general XIV, en la que R_4 es un grupo oxo, puede prepararse oxidando un compuesto inicial de fórmula general I, en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente y Z representa un grupo de fórmula general XIV, en la que R_4 es hidroxilo, con ácido crómico.

Esta reacción constituye otra variante para la transformación de 3-hidroxi-5 β ,19-cicloandrost-6-en-17-espirooxazolidinas en los correspondientes derivados 3-ceto, en la que la oxidación se efectúa con ácido crómico.

Otro grupo ventajoso de compuestos de fórmula general I, en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente y Z representa un grupo de fórmula general V, en la que R_3 es metilo y R_5 es un grupo oxo, puede prepararse saturando un compuesto inicial de fórmula general I, en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente y Z representa un grupo de fórmula general III, en la que R_3 es como antes se define y R_4 es hidroxilo, con una cantidad equimolar de bromo, oxidando subsiguientemente el grupo 3-hidroxilo a una cetona y eliminando 2 moléculas-gramo de bromuro de hidrógeno.

En esta reacción pueden transformarse androst-5-en-3-ol-17-espirooxazolidinas en androst-4,6-dien-3-on-espirooxazolidinas. Esta reacción puede efect

5 tuarse fácilmente mediante la adición de un mol (o mo-
lécula-gramo) de bromo al doble enlace en la posición
5, la subsiguiente oxidación del grupo 3-hidroxilo con
bicromato sódico en ácido acético glacial y la elimi-
nación de 2 moles de bromuro de hidrógeno de la dibro-
mocetona obtenida, en presencia de bromuro de litio y
carbonato de litio en dimetilformamida.

10 Pueden prepararse valiosos compuestos de
fórmula general I, en la que R_1 y R_2 son como se defi-
nen anteriormente y Z es un grupo de una de las fórmu-
las generales V, VI ó VII, en las que R_3 es como se
define anteriormente y R_5 representa un grupo oxo, ha-
ciendo reaccionar un compuesto inicial de fórmula ge-
neral I, en la que R_1 y R_2 son como se definen ante-
riormente y Z es un grupo de fórmula general III, IV
15 ó V, en las que R_3 y R_4 son como se definen anterior-
mente y R_5 representa un grupo oxo, con un agente des-
hidrogenador. En este proceso, además de los enlaces
dobles Δ^4 , Δ^5 y $\Delta^{4,6}$, se forma otro doble enlace en
20 la molécula mediante uso de un agente deshidrogenador,
preferiblemente un derivado de benzoquinona. La reac-
ción se efectúa preferiblemente en dioxano con ebulli-
ción. Así, por ejemplo, la oxidación de espirooxazoli-
dinas que tengan la estructura Δ^4 -3-ceto con clorani-
lo (tetracloro-p-benzoquinona) produce derivados $\Delta^{4,6}$
25 -3-ceto-espiros, mientras que se obtienen compuestos
 $\Delta^{1,4}$ -3-cetos ó $\Delta^{1,4,6}$ -3-ceto-espiros si se emplea

2,3-dicloro-5,6-dician-p-benzoquinona (DDQ) como agente oxidante. Partiendo de derivados androst-5-en-3 β -ol-17-espirooxazolidinos y empleando DDQ como agente oxidante, se preparan compuestos $\Delta^{1,4,6}$ -3-cetos.

5 Pueden obtenerse otros compuestos ventajosos de fórmula general I, en la que R₁ y R₂ son como se definen anteriormente y Z representa un grupo de una de las fórmulas generales XI ó IV, en las que R₅ es un grupo oxo y R₃ es hidrógeno, mediante hidrolización de un compuesto inicial de fórmula general I, en la que R₁ y R₂ son como se definen anteriormente y Z representa un grupo de fórmula general X, en la que R₆ es como se define anteriormente, con un ácido. En este proceso, la hidrolisis ácida de 3-alcoxi-2,5(10)-dieno-esteroide-17-espirooxazolidinas puede efectuarse con un ácido débil, por ejemplo ácido malónico o ácido acético, en una solución alcohólica acuosa, mediante lo cual se obtienen compuestos espiros que tienen la estructura $\Delta^{5(10)}$ -3-ceto. La hidrolisis con ácidos minerales, por ejemplo con ácido clorhídrico, produce compuestos espiros que tienen la estructura Δ^4 -3-ceto.

25 Otro grupo de compuestos ventajosos de fórmula general I, en la que R₁ y R₂ son como se definen anteriormente y Z representa un grupo de fórmula general XII, en la que R₆ es como se define anteriormente, puede prepararse mediante reacción de un compuesto inicial de fórmula general I, en la que R₁ y R₂

son como se definen anteriormente y Z representa un grupo de fórmula general X, en la que R₆ es como se define anteriormente, con bromo, en presencia de piridina. Este método permite introducir otro enlace doble en 19-nor-esteroides-espirooxazolidonas.

Otro grupo de valioso compuestos de fórmula general I, en la que R₁ y R₂ son como se definen anteriormente y Z representa un grupo de fórmula general VIII, en la que R₅ es un grupo oxo, puede obtenerse mediante reacción de un compuesto inicial de fórmula general I, en la que R₁ y R₂ son como se definen anteriormente y Z representa un grupo de fórmula general XI, en la que R₅ es un grupo oxo, con bromo, en presencia de piridina. Este proceso proporciona también un medio adecuado de formación de otros enlaces dobles en 19-nor-esteroides-espirooxazolidonas. Cuando se reaccionan compuestos espiros del tipo 3-alcoxi-2,5(10)-dieno con bromo en piridina, se obtienen 3-alcoxi-1,3,5(10)-trieno-17-espirooxazolidinas. Análogamente, partiendo de $\Delta^{5(10)}$ -3-ceto-esteroides-espirooxazolidinas, pueden prepararse compuestos $\Delta^{4,9(10)}$ -3-ceto-espiros. Estas reacciones pueden efectuarse más ventajosamente cuando, en lugar de bromo, se añade perbromuro de bromuro de piridinio a la solución del compuesto inicial esteroide en piridina.

Otros compuestos valiosos de fórmula ge-

neral I, en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente y Z representa un grupo de fórmula general IX, en la que R_5 es un grupo oxo, pueden prepararse reaccionando un compuesto inicial de fórmula general I, en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente y Z representa un grupo de fórmula general VIII, en la que R_5 es un grupo oxo, con una amina secundaria, hidrolizando el obtenido 3-disustituído-amino- $\Delta^{3,5(10),9(11)}$ -esteroide con un ácido débil y haciendo reaccionar seguidamente el 3-ceto- $\Delta^{5(10),9(11)}$ -esteroide formado con un agente deshidrogenador. Mediante ayuda de esta variante del proceso, pueden transformarse $\Delta^{4,9(10)}$ -3-ceto-17-espirooxazolidinil-esteroides en las correspondientes enaminas, preferiblemente con pirrolidina en metanol, sometándose los compuestos pirrolidinos obtenidos a una hidrólisis con ácidos suaves, preferiblemente con una solución acuosa de ácido acético, mediante lo cual se obtienen compuestos espiros que tienen la estructura 3-ceto- $\Delta^{5(10),9(11)}$. Cuando se deshidrogenan estos compuestos, preferiblemente con diclorodiciano-p-benzoquinona en dioxano, se preparan compuestos que presentan la estructura 3-ceto- $\Delta^{4,9(10),11}$.

Otro grupo valioso de compuestos de fórmula general I, en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente y Z representa un grupo de fórmula general V, en la que R_3 es como se define anterior

mente y R_5 representa un grupo oxo, puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto inicial de fórmula general I, en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente y Z representa un grupo de fórmula general IV, en la que R_3 es como se define anteriormente y R_5 representa un grupo oxo, con un éster de ácido ortofórmico y haciendo reaccionar el éster enólico -
5 obtenido con un agente deshidrogenador. Este proceso constituye una forma ventajosa de preparación de esteroides-espiro-oxazolidinas de tipo $\Delta^{4,6}$ -3-ceto
10 y puede emplearse también satisfactoriamente en la preparación de 19-nor-espirooxazolidinas y otros compuestos espiro-oxazolidinos dotados de una estructura androstánica. La reacción de una espirooxazolidina de estructura Δ^4 -3-ceto con etiléster de ácido
15 ortofórmico puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador ácido, preferiblemente ácido p-toluenosulfónico o de una solución diluida de ácido sulfúrico en dioxano, para obtener el correspondiente éster enólico,
20 que se aísla luego y subsiguientemente se deshidrogena en una solución acuosa de acetona, preferiblemente con cloranilo.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula general I puede prepararse transformando un
25 compuesto de fórmula general I, en la que R_1 es como se define anteriormente, R_2 es hidrógeno y Z representa uno de los grupos de fórmulas generales III a XIV,

en las que R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se definen anteriormente, en una correspondiente sal metálica N-alcalina, que se hace luego reaccionar con un haluro alquílico o alquénflico que tenga de 1 a 4 átomos de carbono cada uno, o con un haluro dialquilfosfinometílico que tenga de 1 a 3 átomos de carbono, o con un éster reactivo, preferiblemente un éster de ácido metanosulfónico de un dialquilfosfinoximetanol. Este proceso constituye un método adecuado de preparación de 17-espirooxazolidinas esteroideas N-sustituídas. De acuerdo con una versión preferida de esta reacción, se hacen reaccionar 17-espirooxazolidinas esteroideas que no tengan ningún sustitutivo en el átomo de nitrógeno, con hidruro sódico, en un disolvente adecuado, siendo luego la sal N-sódica obtenida alquilatada in situ con un haluro alquílico o alquénflico, con un haluro dialquilfosfinoximetílico o con un éster reactivo, por ejemplo el éster de ácido metanosulfónico, de dialquilfosfinoxi-metanol.

Otros compuestos preferidos de fórmula general I, en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente y Z representa uno de los grupos correspondientes a las fórmulas generales IV, V, VI, VII, VIII, IX u XI, en las que R_3 es como se define anteriormente y R_5 representa un grupo oximino o alcoximino de 1 a 4 átomos de carbono, o bien Z representa un grupo de fórmula general XIV, en la que R_4 es un

5 grupo oximino o alcoximino de 1 a 3 átomos de carbono, pueden prepararse reaccionando un compuesto inicial de fórmula general I, en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente y Z representa uno de los grupos correspondientes a las fórmulas generales IV, V, VI, VII, VIII, IX u XI, en las que R_3 es como se define anteriormente y R_5 es un grupo oxo, o bien Z representa un grupo de fórmula general XIV, en la que R_4 es un grupo oxo, con hidroxilamina o con una O-alquil-hidroxilamina de 1 a 3 átomos de carbono. En este proceso, el oxo-compuesto inicial se hace reaccionar preferiblemente con clorhidrato de hidroxilamina o con clorhidrato de O-alquil-hidroxilamina, en un medio alcohólico acuoso, en presencia de acetato sódico.

10

15

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula general I, en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente y Z representa un grupo de fórmula general IV, en la que R_3 es hidrógeno y R_5 es un grupo oximino o alcoximino de 1 a 3 átomos de carbono, puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto inicial de fórmula general I, en la que R_1 y R_2 son como se definen anteriormente y Z es un grupo de fórmula general X, en la que R_6 es como se define anteriormente, con una sal hidroxilamina o con una sal O-alquil-hidroxilamina, en presencia de una base. Esta reacción proporciona un medio ventajoso de prepa-

20

25

ración de las oximas y O-alquil-oximas de Δ^4 -3-ceto-
-esteroides-espirooxazolidinas. De acuerdo con una -
versión preferida de este proceso, se hace reaccionar
una 3-alcoxi-2,5(10)-dieno-esteroides-17-espirooxazo-
lidina con clorhidrato de hidroxilamina o con un -
clorhidrato de O-alquil-hidroxilamina en piridina -
para preparar la oxima o la correspondiente O-alquil-
-oxima del compuesto inicial Δ^4 -3-ceto-esteroides-
espirooxazolidinona en una sola operación reactiva.

La preparación de ciertos compuestos
incluidos en el ámbito de esta invención se ha des-
crito en la patente estadounidense nº 3.272.801. De
acuerdo con este proceso conocido, un compuesto de
fórmula general II, en la que R_1 es metilo, Y es un
grupo representado por la fórmula general XV, en la
que R_2 y R_7 son hidrógenos, y Z representa un grupo
de fórmula general XII, en la que R_6 es metilo, se
hace reaccionar con fosgeno en presencia de una ba-
se y el compuesto obtenido de fórmula general I, en
la que R_2 es hidrógeno, es subsiguientemente trans-
formado en su sal sódica, que es luego alquilatada
para dar el compuesto deseado.

Los materiales iniciales del proceso
según la invención se preparan de manera ya conoci-
da, a partir de un adecuado 17-ceto-esteroide. Este
compuesto se transforma en un correspondiente este-
roide-espirooxirano, por ejemplo, mediante metiluro

dimetilsulfónico ((M. Hübner y J. Noack: J. f. prakt. Chem. 314, 667 (1972)). Esta reacción se desarrolla estereoespecíficamente y produce espirooxiranos en los que el átomo de carbono asimétrico de la posición 17 está exclusivamente en la configuración S. Es sabido también que cuando se usa una clase diferente de sulfuriluro, por ejemplo metiluro dimetil-sulfoxónico, pueden prepararse también espirooxiranos que tengan la configuración R en la posición 17. A partir de los 17-ceto-esteroides enantiómeros, se obtienen los correspondientes espirooxiranos enantiómeros. Se observará que la denominación de la configuración del átomo de carbono 17 y de los presentes compuestos se halla de acuerdo con las normas establecidas por la IUPAC y publicadas en Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 351, 687 (1970).

Algunos de los 17-espirooxiranos esteroideos usados en el proceso según la invención son nuevos compuestos, típicos representantes de los cuales se enumeran seguidamente: 13β -etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-17S-espirooxirano; ent. 13β -etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-17S-espirooxirano; 3β -fluoroandrost-5-eno-17 β -espirooxirano; 3-metoxioestra-1,3,5(10),9(11)-estratetraeno-17S-espirooxirano y 3β -hidroxi-5 β ,19-cicloandrost-6-eno-17S-espirooxirano.

La preparación de los compuestos iniciales 17α -monosustituídos-aminometil-esteroides y de

sus derivados N-carbalcoxílicos implica preferiblemente la reacción del correspondiente esteroide-17-espirooxirano con un exceso de la correspondiente amina, en presencia de ácido p-tolueno-sulfónico como catalizador, con o sin disolventes. Los derivados N-carbalcoxílicos se preparan ventajosamente a partir de estos compuestos, haciéndolos reaccionar con un dialquiléster de ácido pirocarbónico o con un éster de ácido clorcarbónico, en presencia de un agente aglutinante ácido.

El efecto antagónico a la aldosterona de los compuestos según la invención (es decir el bloqueo por parte de estos compuestos del efecto de la aldosterona en la proporción electrolítica del riñón) ha sido ensayado empleando el método de C.M. Kagawa (C. M. Kagawa y colaboradores, J. Pharmacol. Exp. Ther. 126, 123 (1959)).

Dieciocho horas después de la extirpación de la glándula suprarrenal, de las ratas utilizadas en el ensayo, se les administró acetato de desoxicorticoesterona (DOCA), siendo simultáneamente tratadas con los compuestos de ensayo y, respectivamente, con el compuesto de referencia. Este último, concretamente Spironolactone (17α -carboxietil- 17β -hidroxi- 7α -acetiltioandrost-4-en-3-ona-lactona), se administró oralmente a una dosis de 480 μ g/animal. Las concentraciones de Na^+ y K^+ en la orina de los

animales tratados se determinaron mediante fotometría a la llama. La evaluación se hizo sobre la base de las proporciones Na^+/K^+ .

5 Se observó que el efecto mineralocorticoide del DOCA quedó notablemente inhibido por numerosos compuestos según la invención.

Por los datos expuestos en la Tabla I, es evidente que el efecto ejercido por los compuestos de ensayo está en función de la dosis aplicada. La actividad bloqueadora del DOCA de los compuestos de ensayo varía entre el 24 y el 123%.

TABLA I

Compuesto	Dosis, µg/animal	Vía de administración	N	log X	$\frac{Na \times 10}{-K}$ ±	S	Actividad bloqueadora del DOCA	Actividad relacionada con la Spironolactona
Oestr-4-en-3-ona-17S-espiro-5' -(2'-oxo-3'-metiloxazolidina)	480	oral	8	1,26	±	0,49	61 %	1,04
	960	oral	8	1,12	±	0,46	44 %	
Androst-4,6-dien-3-ona-17S-espiro-5' -(2'-oxo-3'-metiloxazolidina)	480	oral	8	1,14	±	0,29	46 %	0,94
	960	oral	8	1,74	±	0,45	123 %	
3β-hidroxi-5β,19-cicloandroster-6-eno-17S-espiro-5' -(2'-oxo-3'-metiloxazolidina)	480	oral	6	1,18	±	0,16	51 %	0,98
	960	oral	6	1,23	±	0,49	58 %	
3β-fluoro-androst-5-eno-17S-espiro-5' -(2'-oxo-3'-metiloxazolidina)	480	oral	8	0,98	±	0,20	26 %	0,80
	960	oral	8	1,13	±	0,37	45 %	
13β-etil-gon-5(10)-en-3-ona-17S-espiro-5' -(2'-oxo-3'-metiloxazolidina)	480	oral	8	1,02	±	0,71	31 %	0,84
	960	oral	8	1,34	±	0,36	71 %	
13β-etil-gon-4-en-3-ona-17S-espiro-5' -(2'-oxo-3'-metiloxazolidina)	480	oral	28	1,13	±	0,67	45 %	0,93
	960	oral	40	1,16	±	0,34	49 %	
	1920	oral	34	1,30	±	0,30	67 %	
13β-etil-3-metoximinogon-4-eno-17S-espiro-5' -(2'-oxo-3'-metiloxazolidina)	480	oral	18	1,19	±	0,13	53 %	0,98
	960	oral	18	0,97	±	0,40	24 %	
13β-etil-3-metoxi-gona-2,5(10)-dieno-17S-espiro-5' -(2'-oxo-3'-metiloxazolidina)	480	oral	16	1,16	±	0,48	49 %	0,96
	960	oral	16	1,22	±	0,44	56 %	
DOCA (pregn-4-eno-3,20-dion-21-ol-acetato)	12,5	subcutánea	28	0,78	±	0,22		
Spironolactona (17α-carboxi-eti-17β-hidroxi-7α-acetil-tioandroster-4-en-3-ona-lactona)	480	oral	21	1,21	±	0,22	54 %	1,0

TABLA I

Compuesto	Dosis, μg/animal	Vía de administración	N	log x
Destr-4-en-3-ona-17S-espiro-5' -(2'-oxo-3'-metiloxazolidina)	480	oral	8	1,26
	960	oral	8	1,12
Androst-4,6-dien-3-ona-17S-espiro-5' -(2'-oxo-3'-metiloxazolidina)	480	oral	8	1,14
	960	oral	8	1,74
3β-hidroxi-5β,19-cicloandrost-6-eno-17S-espiro-5' -(2'-oxo-3'-metiloxazolidina)	480	oral	6	1,18
	960	oral	6	1,23
3β-fluoro-androst-5-eno-17S-espiro-5' -(2'-oxo-3'-metiloxazolidina)	480	oral	8	0,98
	960	oral	8	1,13
13β-etil-gon-5(10)-en-3-ona-17S-espiro-5' -(2'-oxo-3'-metiloxazolidina)	480	oral	8	1,02
	960	oral	8	1,34
13β-etil-gon-4-en-3-ona-17S-espiro-5' -(2'-oxo-3'-metiloxazolidina)	480	oral	28	1,13
	960	oral	40	1,16
	1920	oral	34	1,30
13β-etil-3-metoximinogon-4-eno-17S-espiro-5' -(2'-oxo-3'-metiloxazolidina)	480	oral	18	1,19
	960	oral	18	0,97
13β-etil-3-metoxi-gona-2,5(10)-dieno-17S-espiro-5' -(2'-oxo-3'-(1"-cis-propenil)-oxazolidina)	480	oral	16	1,16
	960	oral	16	1,22
DOCA (pregn-4-eno-3,20-dion-21-ol-acetato)	12,5	subcutánea	28	0,78
Spirolactone (17α-carboxi-etil-17β-hidroxi-7α-acetil-tioendrost-4-en-3-ona-lactona)	480	oral	21	1,21

BLA I

Reacción	N	$\log \frac{Na \times 10}{K}$	S	Actividad bloqueadora del DOCA	Actividad relacionada con la Spironolactone
	8	1,26	0,49	61 %	1,04
	8	1,12	0,46	44 %	
	8	1,14	0,29	46 %	0,94
	8	1,74	0,45	123 %	
	6	1,18	0,16	51 %	0,98
	6	1,23	0,49	58 %	
	8	0,98	0,20	26 %	0,80
	8	1,13	0,37	45 %	
	8	1,02	0,71	31 %	0,84
	8	1,34	0,36	71 %	
	28	1,13	0,67	45 %	0,93
	40	1,16	0,34	49 %	
	34	1,30	0,30	67 %	
	18	1,19	0,13	53 %	0,98
	18	0,97	0,40	24 %	
	16	1,16	0,48	49 %	0,96
	16	1,22	0,44	56 %	
nea	28	0,78	0,22		
	21	1,21	0,22	54 %	1,0

La actividad antiandrógena de los compuestos según la invención (indeseable efecto secundario ejercido por la Spironolactone durante el tratamiento prolongado) se ensayó por el método modificado de Dorfman (R. Dorfman: Steroids 2, 185/1963).

Se trataron ratones machos castrados, que pesaban de 25 a 30 g cada uno, con propionato de testosterona (T.P.), administrado cada dos días. La dosis total ascendió a 300 μ g/2 semanas/animal. Los compuestos de ensayo se administraron paralelamente con el T.P., pero todos los días, con una dosis subcutánea de 5 mg/2 semanas/animal. La actividad antiandrógena de un determinado compuesto de ensayo se expresó en %. Si el incremento de peso de la glándula vesícula seminal, inducido por el T.P., es del 100%, sustrayendo de 100 el incremento de peso inducido por la combinación de T.P. y el compuesto de ensayo, se obtiene el porcentaje de inhibición.

Se ha comprobado que la inhibición causada por dosis subcutáneas de 5,0 y 10,0 mg/2 semanas/animal de Spironolactone era del 32,5 % y 50,6 %, respectivamente. Sin embargo, no se observó ninguna inhibición al aplicarse los compuestos de ensayo en las dosis expuestas en la adjunta Tabla II.

Ciertos compuestos abarcados por la fórmula general I muestran también otras actividades hormonales. La actividad antialdosterónica ejercida por -

la 13 β -etilgona-4,9(10),11-trien-3-ona-17 β -espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), por ejemplo, es insignificante en comparación con los compuestos enumerados en la Tabla I, pero muestra una actividad antian
5 drógena sorprendentemente elevada (cuando se administra en una dosis de 300 μ g/2 semanas/animal, la inhibición contra dosis de T.P. de 300 μ g/2 semanas/animal asciende al 70 %).

TABLA II

+ Estimulo, %
- Inhibición, %

Incremento de peso de
vesícula seminal (%).

Dosis (subcutánea),
mg/2 semanas /animal

Compuesto

Compuesto	Dosis (subcutánea), mg/2 semanas /animal	Incremento de peso de vesícula seminal (%)	+ Estimulo, % - Inhibición, %
Propionato de testosterona	0,3	100	
Espironolactona	5,0 10,0	67,5 49,4	- 32,5 - 50,6
Androst-4,6-dien-3-ona-17S -espiro-5'-(2'-oxo-3'-meti loxazolidina	5,0	98,6	- 1,4
Oestr-4-en-3-ona-17S-espiro 5'-(2'-oxo-3'-metil-oxazoli- dina	5,0	113,0	+ 13,0
13β -etil-gon-5(10)-en-3-ona -17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-me tiloxazolidina)	5,0	114,0	+ 14,0
13β -etil-3-metoxigona-2,5 (10)-dieno-17S-espiro-5'-(2' -oxo-3'-/1"-cis-propenil/ -oxazolidina)	5,0	112,5	+ 12,5
13β -etil-3-metoximino-gon-4 -eno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3' -metiloxazolidina)	5,0	115,0	+ 15,0

Cada grupo de animales de ensayo constaba de 8 a 10 ratones.

TABLA II

Compuesto	Dosis (subcutánea), mg/2 semanas /animal	Incremento de peso de vesícula seminal (%).
Propionato de testosterona	0,3	100
Espironolactona	5,0 10,0	67,5 49,4
Androst-4,6-dien-3-ona-17S -espiro-5'-(2'-oxo-3'-meti loxazolidina	5,0	98,6
Oestr-4-en-3-ona-17S-espiro 5'-(2'-oxo-3-metil-oxazoli- dina	5,0	113,0
13 β -etil-gon-5(10)-en-3-ona -17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-me tiloxazolidina)	5,0	114,0
13 β -etil-3-metoxigona-2,5 (10)-dieno-17S-espiro-5'-(2' -oxo-3'-/1 ⁿ -cis-propenil/ -oxazolidina)	5,0	112,5
13 β -etil-3-metoximino-gon-4 -eno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3' -metiloxazolidina)	5,0	115,0

Cada grupo de animales de ensayo constaba de 8 a 10 ratones.

TABLA II

	Dosis (subcutánea), mg/2 semanas /animal	Incremento de peso de vesícula seminal (%).	+ Estímulo, % - Inhibición, %
rona	0,3	100	
	5,0	67,5	- 32,5
	10,0	49,4	- 50,6
-17S meti	5,0	98,6	- 1,4
spiro zoli-	5,0	113,0	+ 13,0
-3-ona -3'-me	5,0	114,0	+ 14,0
-2,5 5'-(2' il/	5,0	112,5	+ 12,5
-gon-4 -oxo-3'	5,0	115,0	+ 15,0

de ensayo constaba de 8 a 10 ratones.

Los nuevos derivados esteroides con que se relaciona esta invención son eficaces diuréticos dotados de una estructura espiro y que pueden obtenerse a partir de compuestos iniciales fácilmente asequibles en algunas sencillas operaciones reactivas, con una excelente producción.

Otros detalles adicionales de la invención se ofrecerán en los siguientes ejemplos no limitativos.

10

Ejemplo 1

3beta-hidroxiandrost-5-eno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

Operación "A".

15

20

25

Se mezclan 31,9 g de androst-5-en-3beta-ol-17S-espirooxirano (D.N. Kirk y M.A. Wilson: J. Chem. Soc. (C) 422 (1971)) con 3,19 g de ácido *p*-toluenosulfónico. Luego se añaden 110 ml de metilamina líquida y se calienta la mezcla a 135°C durante 16 horas en un tubo de bomba. Después de abrir este tubo, se evapora el exceso de metilamina y se recoge el residuo en una pequeña porción de agua, se filtra y se lava hasta neutralizarlo. Se disuelve el producto crudo seco en 1200 ml de acetato etílico, mientras está caliente. Se evapora la solución hasta un volumen de unos 250 ml y se añaden 250 ml de *n*-hexano. Tras su enfriamiento, se filtran 29,37 g de 17alfa-

metilaminometilandro-5-eno-3beta,17beta-diol. P.f.,
197 a 198°C; $(\alpha)_D^{20} = -85^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

Operación "B".

a la suspensión de 12,35 g de 17alfa
5 -metilaminometil-androst-5-eno-3beta,17beta-diol en
130 ml de diclorometano seco se añaden en porciones
11,8 g de pirocarbonato dietílico, mientras se agita.
Cuando cesa el burbujeo, se calienta la solución du-
rante 3 horas en un baño de agua y se evapora. Se re-
10 coge el residuo cristalino en una mezcla de metanol
frío y éter isopropílico en la proporción de 1:1 y
subsiguientemente se filtra para dar 13,7 g de N-eto-
xicarbonil-17alfa-metilaminometilandro-5-eno-3beta,
17beta-diol crudo. El producto crudo obtenido se re-
15 cristaliza a partir de metanol. P.f., 161°C; $(\alpha)_D^{20} =$
-68° (c = 0,5, cloroformo).

Operación "C".

Se disuelven 16,77 g de N-etoxicarbo-
nil-17alfa-metilaminometilandro-5-eno-3beta,17beta
20 -diol en una solución de etilato sódico preparada con
1 g de sodio y 180 ml de etanol y se calienta durante
1 hora en un baño de agua. Se evapora la mezcla de -
reacción, se recoge el residuo en agua y se filtra. Se
obtienen 14,11 g de androst-5-eno-3beta-ol-17S-espiro
25 -5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina) cruda. P.f., 213°C
(después de su recristalización de acetato etílico);
 $(\alpha)_D^{20} = -116^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

Esta operación reactiva puede efectuarse también usando, en lugar de etilato sódico, hidróxido potásico disuelto en etanol.

Ejemplo 2

3 beta-etoxicarboniloxiandroster-5-eno-17beta-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina)

Se agitan 1,66 g de 17alfa-metilaminometilandroster-5-eno-3beta, 17beta-diol y 16 ml de carbonato dietílico en presencia de 0,40 g de terc-butilato potásico a 160°C, durante 2,5 horas. Se evapora la mezcla de reacción a un tercio aproximadamente de su volumen y luego se vierte en agua. Se obtienen 1,80 g del compuesto crudo del enunciado, que son luego recristalizados a partir de 20 ml de metanol, para dar 1,43 g del producto del enunciado puro. P.f., 190°C; $(\alpha)_D^{20} = -92^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

Ejemplo 3

Androster-4-en-3-one-17beta-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

Método "A".

Durante 13 horas se hierve en 200 ml de tolueno seco la mezcla de 9,0 g de androster-5-en-3beta-ol-17beta-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), preparada según el ejemplo 1, 10,2 g de isopropilato

cristalización a partir de acetato etílico); $(\alpha)_D^{20} = + 44^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

Ejemplo 4

3beta-hidroxiandrost-5-eno-17S-espiro
-5'-(2'-oxo-3'-aliloxazolidina).

Operación "A".

5
10 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, Operación "A", pero partiendo de 9,06 g de 3beta-hidroxiandrost-5-eno-17S-espirooxirano y usando 25 ml de alilamina y 0,90 g de ácido p-toluenosulfónico, después de su recristalización a partir de acetato etílico, se obtienen 7,72 g de 17alfa-alilaminometilandro-5-eno-3beta, 17beta-diol
15 p.f., 145°C; $(\alpha)_D^{20} = - 86^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

Operación "B"

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, Operación "B", pero partiendo de 7,18 g de 17alfa-alilaminometilandro-5-eno-3beta-17beta-diol y recristalizando el producto final crudo de acetato etílico tras la adición de éter isopropílico, se obtienen 6,92 g de N-etoxicarbonil-17alfa-alilaminometilandro-5-eno-3beta, 17beta-diol; p.f. 148°C; $(\alpha)_D^{20} = - 57^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

25 Operación "C"

El cierre de anillo del anterior compuesto N-etoxicarbonil-N-alilaminometilo, efectuado

como se describe en el ejemplo 1, Operación "C" produce el compuesto del enunciado, que funde a 258 y 259°C; $(\alpha)_D^{20} = -134^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

Ejemplo 5

5

3beta-hidroxiandrost-5-eno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-isopropiloxazolidina).

Operación "A".

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, Operación "A", pero partiendo de 6,04 g de 3beta-hidroxiandrost-5-eno-17S-espirooxirano y 17 ml de isopropilamina, y usando 0,60 g de ácido p-toluenosulfónico como catalizador, se obtie
15 nen 7,11 g de 17alfa-isopropilaminometilandrost-5-eno-3beta, 17beta-diol. Después de su recristaliza
ción a partir de acetato etílico, tras la adición de un volumen equivalente de n-hexano, el producto
funde a 112-113°C; $(\alpha)_D^{20} = -76,4^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

20

Operación "B".

Partiendo del producto de la anterior operación "A" y procediendo como se describe en el
Ejemplo 1, Operación "B", se obtiene N-etoxi-carbonil
17alfa-isopropilaminometilandrost-5-eno-3beta, 17beta-
25 diol que, tras su recristalización a partir de acetato etílico, funde a 144°C; $(\alpha)_D^{20} = -74^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

Operación "C".

El cierre de anillo del anterior compuesto, efectuado como se describe en el ejemplo 1, Operación "C", produce el compuesto del enunciado -
5 que, tras su recristalización a partir de acetato etílico, funde a 222-223°C; $(\alpha)_D^{20} = -117^\circ$ (c = 0,5 cloroformo).

Ejemplo 6

10 3beta-fluoroandrost-5-eno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

Operación "A".

A una suspensión agitada de 8,85 g de 3beta-fluoroandrost-5-en-17-ona (C.W. Shoppee y G. H. R. Summers: J. Chem. Soc. 4813 /1957) y 14,08 g de -
15 yoduro trimetilsulfónico en 100 ml de formamida dimetálica seca, durante un cuarto de hora, se añaden - 8,50 g de terc. butilato potásico a 20°C. La mezcla obtenida se agita durante 2,5 horas más y luego se
20 vierte en 1700 ml de agua helada. Los cristales precipitados son filtrados y lavados hasta neutralizarse con agua. Tras la recristalización del producto - crudo a partir de metanol, se obtienen 7,15 g de 3beta-fluoroandrost-5-eno-17S-espirooxirano puro; p.f.,
25 197°C; $(\alpha)_D^{20} = -94^\circ$ (c = 0,5, cloroformo)

Operación "B".

Siguiendo el procedimiento descrito

en el ejemplo 1, Operación "A", pero partiendo de
6,10 g de 3beta-fluoroandrost-5-eno-17S-espirooxi
rano y 50 ml de metilamina líquida y usando 0,60 g
de ácido p-toluenosulfónico como catalizador, des-
5 pués de una recristalización a partir de metanol,
se obtienen 5,1 g de 3beta-fluoro-17alfa-metilami-
nometilandrost-5-en-17beta-ol; p.f., 175°C; $(\alpha)_D^{20} =$
- 100° (c = 0,5, cloroformo).

Operación "C".

10 Siguiendo el procedimiento descrito
en el ejemplo 1, Operación "B", pero partiendo del
3beta-fluoro-17alfa-metilaminometilandrost-5-en-17
beta-ol obtenido en la anterior operación "B", se
obtiene el correspondiente derivado N-etoxicarboni
15 lo. Después de su recristalización a partir de me-
tanol, el producto funde a 172°C; $(\alpha)_D^{20} = - 77°$
(c = 0,5, cloroformo).

Operación "D".

20 De acuerdo con el proceso expuesto
en el ejemplo 1, Operación "C", se tratan 2,10 g
de 3beta-fluoro-N-etoxicarbonil-17alfa-metilamino
metilandrost-5-en-17beta-ol, preparado como se des-
cribe anteriormente en la Operación "C", y se re-
cristalizan a partir de éter isopropílico, para dar
25 1,79 g del compuesto del enunciado; p.f., 175°C;
 $(\alpha)_D^{20} = - 127°$ (c = 0,5, cloroformo).

Ejemplo 7

Androst-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-aliloxazolidina).

5 Siguiendo el procedimiento expuesto en el ejemplo 3, Operación "B", se oxidan 2,16 g de N-etoxicarbonil-17alfa-alilaminometilandrost-5-eno-3beta, 17beta-diol, preparado como se describe en el ejemplo 4, Operación "B". Se obtienen 1,31g de un producto crudo. Después de su recristalización a partir de acetato etílico tras la adición de éter isopropílico, la producción asciende a 1,0 g. P.f., 131 a 132°C; $(\alpha)_D^{20} = + 7,2^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

10

Ejemplo 8

15 Androst-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-isopropiloxazolidina).

Tal como se describe en el ejemplo 3, Operación "B", se oxidan 2,1 g de N-etoxicarbonil-17alfa-isopropilaminometilandrost-5-eno-3beta, 17 beta-diol preparado según el ejemplo 5, Operación "B". Se recristaliza el producto a partir de acetato etílico, tras la adición de éter isopropílico, para dar 0,90 g del compuesto del enunciado P.f., 177 a 179°C; $(\alpha)_D^{20} = + 34^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

20

25

Ejemplo 9

Androst-4,6-dien-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

Método "A".

5 Durante 3 horas se hierve, mientras se agita, una mezcla de 3,15 g de androst-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), preparada como se describe en el ejemplo 3, y 13 g de clara nilo, en 44 ml de terc-butanol. Se deja enfriar a -
10 temperatura ambiente la mezcla de reacción, se filtra y se evapora el material filtrado. Se disuelve el residuo en cloroformo, se filtra la sustancia insoluble y se extrae la solución clorofórmica con cuatro porciones de 12 ml de solución de hidróxido sódico al -
15 5% y dos porciones de 10 ml de agua y subsiguientemente se seca sobre sulfato magnésico. Se concentra el extracto y se cristaliza el residuo con fricción, para dar 2,75 g de un producto crudo. Después de su recristalización a partir de acetato etílico dos veces,
20 el producto funde a 212-213°C; $(\alpha)_D^{20} = -20,3^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

$\Lambda_{\text{máx.}}^{\text{etanol}} = 282 \text{ m}\mu$

Método "B".

25 A una suspensión agitada de 7,18 g de androst-5-en-3beta-ol-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), preparada como se describe en el ejemplo 1, y 0,28 g de acetato sódico seco y pulverizado

en 70 ml de tetrahidrofurano seco, se añade la mezcla de 3,20 g de bromo y 10 ml de ácido acético glacial a gotas, a 10°C. Unos minutos después de la disolución del esteroide, puede observarse un precipi-
5 tado amarillo. Después de 0,5 hora de agitación, la mezcla de reacción se vierte en 900 ml de agua helada, se deja en reposo durante un corto período de tiempo y se filtra con succión el precipitado. Se recoge el producto húmedo en 100 ml de ácido acético
10 glacial y la suspensión obtenida se calienta a -60°C. Se calientan a 80°C 6,56 g de bicromato sódico que tiene dos moles de agua en cristales en 20 ml de ácido glacial y se añaden a la anterior suspensión mientras se agita. La resultante solución oscu-
15 ra se agita a 60°C durante media hora, se enfría y se vierte en 800 ml de agua helada. La sustancia cristalina precipitada se filtra con succión y se lava con agua. Los 9,5 g de dibromocetona cruda obtenidos se disuelven en 100 ml de dimetilformamida, se añaden
20 9,5 g de bromuro de litio y 9,5 g de carbonato de litio y se hierve la mezcla durante 1,5 horas, mientras se agita. El producto crudo es vertido sobre agua helada y separado por filtración. La producción (después de la recristalización a partir de acetato etílico, -
25 usando carbón vegetal para decolorar) es de 4,32 g. P.f., 212°C; $(\alpha)_D^{20} = -21^\circ$ (c = 0,5, cloroformo)

Ejemplo 10

Androst-1,4-dien-3-ona-17 β -espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

Se hierven 2,18 g de andróst-4-en-3-ona-17 β -espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), preparada como en el ejemplo 3, en 36 ml de dioxano seco con 1,54 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, durante 40 horas. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se filtra el precipitado y se evapora el material filtrado. El residuo de la evaporación se disuelve en 70 ml de diclorometano y se extrae con cinco porciones de 10 ml de solución de hidróxido sódico al 1% y subsiguientemente con tres porciones de 10 ml de agua. La solución de diclorometano se seca, se pasa a través de gel de sílice y se evapora, para dar 1,5 g de un producto cristalino amarillo. Después de una doble recristalización a partir de acetato etílico se obtiene 0,62 g de un producto puro que funde a 246°C; $(\alpha)_D^{20} = 0^\circ$ ($c = 0,5$, cloroformo); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{etanol}} = 243 \text{ m}\mu$.

Ejemplo 11

Androst-1,4,6-trien-3-ona-17 β -espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

Se hierve durante 80 horas una mezcla de 4,28 g de 3 β -hidroxiandrost-5-eno-17 β -espiro-

5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), preparada como en el ejemplo 1, y 8,15 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, en 120 ml de dioxano. Se trata la mezcla de reacción como se describe en el ejemplo 10, con la excepción de que la solución diclorometánica del producto crudo se pasa a través de alúmina neutra. El producto es recristalizado a partir de acetato etílico, para dar 0,90 g del compuesto del enunciado, que funde a 223 - 224°C; $(\alpha)_D^{20} = - 44^\circ$ (c = 0,5, cloroformo) $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{etanol}} = 298 \text{ m}\mu, 255 \text{ m}\mu, 221 \text{ m}\mu.$

Ejemplo 12

13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

Método "A".

Operación "A".

A una suspensión agitada de 44,0 g de 13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dien-17-ona y 118,8 g de yoduro trimetil-sulfónico en 660 ml de dimetilformamida seca, se añaden 137,2 g de terc-butilato potásico durante media hora, a 22°C. Se continúa la agitación durante 2 horas. Luego se vierte la mezcla de reacción sobre agua helada y el producto cristalino blanco precipitado se filtra y se lava con agua. El producto crudo es secado, hervido con un volumen doble

de metanol y filtrado mientras está caliente. Se obtienen 43,1 g de 13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-17S-espiro-oxirano, que funden a 183°C. Para preparar un compuesto de grado analítico, se recristaliza aproximadamente 1 g del producto crudo a partir de un volumen 30 veces mayor de acetato etílico; p.f., 187 a 189°C; $(\alpha)_D^{20} = + 106^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

Operación "B".

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, Operación "A", pero partiendo de - 30 g del 13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-17S-espiro-oxirano, anteriormente preparado, y de 90 ml de metilamina líquida, y usando 3g de ácido p-tolueno-sulfónico como catalizador, se obtienen 26 g de 13beta-etil-3-metoxi-17alfa-metilaminometilgona-2,5(10)-dien-17beta-ol. A efectos analíticos, se recristaliza aproximadamente 1 g de producto crudo a partir de acetato etílico, para obtener un producto que 20 funde a 188-189°C; $(\alpha)_D^{20} = + 67^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

Operación "C".

25 Se reaccionan 13,5 g del 13beta-etil-3-metoxi-17alfa-metilamino-metil-gonadien-17beta-ol obtenido en la anterior Operación "B", con éster dietílico del ácido pirocarbónico, como se describe en el ejemplo 1, Operación "B". El producto obtenido se

recristaliza a partir de metanol para dar N-etoxicar
bonil-13beta-etil-3-metoxi-17alfa-metilaminometilgona
-2,5(10)dien-17alfa-ol. Producción: 11,0 g; p.f., 137°C;
(alfa)_D²⁰ = + 25° (c = 0,5, cloroformo).

5

Operación "D".

Se hierve durante 1 hora la solución
de 1,04 g de N-etoxicarbonil-13beta-etil-3-metoxi-17
alfa-metilaminometilgona-2,5(10)-dien-17beta-ol en
15 ml de etanol que contienen 0,50 g de hidróxido po
10 tásico. Se trata la mezcla de reacción de acuerdo -
con el ejemplo 1, Operación "C", y el producto obte-
nido se recristaliza a partir de acetato etílico, pa
ra dar 0,60 g de 13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-
dieno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina). P.f.,
15 207°C; (alfa)_D²⁰ = + 17° (c = 0,5, cloroformo).

Método "B".

Se agitan durante 3 horas 0,94 g de
13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-17S-espiroo-
xirano, preparado de acuerdo con el ejemplo 12, Ope
20 ración "A", y 4,2 g de N-metil-uretano, a 130°C, en
presencia de 0,35 g de terebutilato potásico. Se -
vierte la mezcla de reacción en agua y se filtra con
succión la sustancia cristalina precipitada, que sub
siguientemente se lava. El producto es recristaliza-
do a partir de acetato etílico. Producción: 0,60 g;
25 p.f., 206-207°C; (alfa)_D²⁰ = + 16,7° (c = 0,5, cloro-
formo).

Método "C".

Se agitan durante 3 horas a 160°C,
18,5 g de 13beta-etil-3-metoxi-17alfa-metilaminome
tilgona-2,5(10)-dien-17beta-ol en 190ml de carbona
5 to dietílico seco, en presencia de 6,0 g de terc-
butilato potásico. Se evapora la mezcla de reacción
y se recoge el residuo en agua. Se filtra con succión
el resultante producto cristalino y se lava con agua,
para dar 13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-17S-
10 espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina) cruda. Después
de su recristalización a partir de acetato etílico,
se obtienen 15,0 g de un producto puro, que funde a
207-208°C; $(\alpha)_D^{20} = + 17,6^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).
El producto no muestra ninguna disminución en su pun
15 to de fusión al mezclarse con los productos del ejem
plo 12, Métodos "A" y "B".

Ejemplo 13

13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-die-
no-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-etiloxazo
20 lidina).

Operación "A"

Siguiendo esencialmente el procedimien
to descrito en el ejemplo 12, Método "A", Operación
25 "B", se obtiene 13beta-etil-3-metoxi-17alfa-etilamino
metilgona-2,5(10)-dien-17beta-ol, que funde a 186°C;
 $(\alpha)_D^{20} = + 60^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

Operación "B".

5 Se tratan 6,15 g de 13beta-etil-3-metoxi-17alfa-etilaminometilgona-2,5(10)-dien-17beta-ol como se describe en el ejemplo 12, Método "C", y el producto crudo obtenido se recristaliza a partir de acetato etílico y subsiguientemente a partir de metanol, para dar 4,37 g de 13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-etiloxazolidina); p.f., 161°C; $(\alpha)_D^{20} = + 16^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

10

Ejemplo 14

13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-/1"-cis-propenil/-oxazolidina).

15

Operación "A".

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 12, Método "A", Operación "B", pero usando alilamina en la reacción, se obtiene 13 beta-etil-3-metoxi-17alfa-alilaminometilgona-2,5(10)-dien-17beta-ol, que funde a 154°C; $(\alpha)_D^{20} = + 51^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

20

Operación "B".

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 12, Método "C", pero partiendo de 12,0g de 13beta-etil-3-metoxi-17alfa-alilaminometilgona-2,5(10)-dien-17beta-ol en 120 ml de carbonato dietí

lico y 3,63 g de terc-butolato potásico, se obtienen 9,3 g de 13 beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)dieno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-(1"-cis-propenil)-oxazolidina), que funden, después de su recristalización a partir de acetato etílico, a 143°C; $(\alpha)_D^{20} = -18^\circ$ (c = 0,5, cloroformo)

Ejemplo 15

10 13beta-etil-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

Se agitan 4,0 g de 13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), preparada como se describe en el ejemplo 12, en una mezcla de 40 ml de metanol, 4 ml de agua y 2 ml de ácido clorhídrico concentrado, durante 1 hora, a 60°C. Se evapora la mezcla de reacción y se recoge el residuo en agua. La sustancia cristalina es filtrada con succión, secada y recristalizada a partir de acetato etílico. Se obtienen 2,5 g del compuesto del enunciado puro, con un punto de fusión de 192°C; $(\alpha)_{365}^{20} = -414^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

Ejemplo 16

25 13beta-etilgon-4-en-3-ona-17S-espiro 5'-(2'-oxo-3'-etiloxazolidina).

Partiendo del compuesto del ejemplo 13

y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 15, se obtiene el compuesto del enunciado. P.f., 168°C; $(\alpha)_D^{20} = -4,9$ (c = 0,5, cloroformo)

Ejemplo 17

5

13beta-etilgon-5(10)-en-3-ona-17S-espiro-5'(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

10

15

20

25

Se calienta hasta 70°C la mezcla de 4,2 g de ácido malónico, 70 ml de agua y 170 ml de etanol y se añade, al tiempo que se agita, la suspensión de 7,4 g de 13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), preparada como se describe en el ejemplo 12, en 80 ml de etanol. En varios minutos se obtiene una solución, que se mantiene a 70°C durante otros 20 minutos. Se añaden a la solución, por goteo, con enfriamiento mediante hielo, 200 ml de solución saturada de carbonato hidrógeno sódico y subsiguientemente 400 ml de agua. El precipitado que se forma se filtra y se lava con agua, para dar 6,8 g del compuesto del enunciado, que funden a 162-166°C. Se disuelve una muestra analítica de 1 g aproximadamente en acetona fría, se añade éter isopropílico y se enfría la mezcla. Los cristales del precipitado son filtrados con succión. El producto obtenido funde a 167°C; $(\alpha)_D^{20} = +5,1$ (c = 0,5, cloroformo).

Ejemplo 18

13beta-etilgona-4,9(10)-dien-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

5 A una solución agitada de 11,1 g de 13beta-etilgona-5(10)-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), preparada en el ejemplo 17, en 50 ml de piridina seca, se añade por goteo una solución de 10,0 g de perbromuro piridínico en 10 ml de piridina, durante 40 minutos, a 20°C. Luego se agita la mezcla de reacción durante 3,5 horas a temperatura ambiente y subsiguientemente se vierte en 1 litro de agua. La sustancia oleosa cristaliza al rasparse. La recristalización de 8,38 g del compuesto 15 crudo del enunciado a partir de acetato etílico produce 6,3 g de compuesto puro. P.f., 165 a 167°C; (alfa)²⁰_D = -265° (c = 0,5, cloroformo); lambda^{etanol}_{máx.} = 301 mμ.

Ejemplo 19

13beta-etil-3-metoxigona-1,3,5(10)-trieno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

20 Partiendo de 1,78 g de 13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), preparada según el ejemplo 12, se sigue el procedimiento descrito en el ejemplo 18.

La recristalización del producto crudo a partir de acetato etílico da 1,19 g del compuesto del enunciado en estado puro, que funde a 197-198°C. $(\alpha)_D^{20} = -29^\circ$ (c = 0,5, cloroformo); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{etanol}} = 276 \text{ m}\mu$, 284 m μ .

5

Ejemplo 20

13beta-etilgona-4,9(10),11-trien-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

10

A una solución agitada de 3,55 g de 13beta-etilgona-4,9(10)-dien-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), preparada de acuerdo con el ejemplo 18, en 35 ml de etanol seco, se añaden 0,85 g de pirrolidina a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de una hora de agitación, puede observarse la precipitación de una sustancia cristalina amarilla. Al cabo de 4 horas se enfría la suspensión en un baño de agua helada, se filtra con succión el compuesto enamino amarillo y subsiguientemente se lava con metanol helado. Se obtiene 2,65 g del compuesto enamino.

15

20

A una suspensión agitada del anterior compuesto enamino con 5 ml de metanol y 2,5 ml de agua, se añaden 1,20 ml de ácido acético bajo atmósfera de nitrógeno, a 20°C. Después de 2 horas de agitación, se añade otra porción de 25 ml de agua y

25

se continúa la agitación durante otras 12 horas. Se diluye la mezcla de reacción con otros 100 ml de agua, se filtra el precipitado y se lava con agua. La 13beta-etilgona-5(10),9(11)-dien-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina) cruda obtenida -
5 es secada, disuelta en acetona a temperatura ambiente, decolorada con carbón vegetal, concentrada a 1/4 de su volumen original y finalmente diluida con éter isopropílico. Los 1,40 g precipitados de 13beta-
10 -etilgona-5(10),9(11)-dien-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina) funden a 174-176°C. A una solución de 0,49 g de este compuesto en 10 ml de dioxano seco, se añade una solución de 0,62 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en 14 ml de dioxano, bajo atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla de reacción durante 2 horas en ambiente oscuro, se filtra luego y se evapora el filtrado de dioxano. El residuo se disuelve en diclorometano y se extrae la solución con solución acuosa de hidróxido sódico al 1% y subsiguientemente con agua. Después de secar y evaporar el extracto, se obtiene una sustancia oleosa amarilla que recristaliza tras su trituración con éter isopropílico. Se obtiene 0,34 g de 13beta-etilgona-4,9(10),11-trien-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina) cruda, que funde después de su recristalización a partir de acetato etílico a 225-226°C
25 (alfa)_D²⁰ = - 88° (c = 0,5, cloroformo); lambda_{máx.}^{etanol} =

335 $m\mu$, 235 $m\mu$.

Ejemplo 21

13beta-etilgona-4,6-dien-3-ona-17S-
espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidi
na).

5

10

15

20

25

Se disuelve 1 g de 13beta-etilgona-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidi na) en 20 ml de dioxano seco y se añaden luego 1 ml de éster etílico del ácido ortofórmico y 0,1 ml de una solución preparada con 0,35 ml de ácido sulfúrico concentrado y 7 ml de dioxano seco, agitándose durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregan dos gotas de piridina y se vierte la mezcla en 200 ml de agua helada. El precipitado que se forma es filtrado, lavado con agua y disuelto, mientras está húmedo, en 7,3 ml de acetona. Se añade 0,39 g de cloranilo y se agita la solución a temperatura ambiente durante 1,5 horas en ambiente oscuro. Luego se evapora y se disuelve el residuo de la evaporación en 20 ml de diclorometano. La solución diclorometánica es secada, pasada a través de alúmina neutra y evaporada. Tras la recristalización del residuo de la evaporación a partir de acetato etílico, se obtiene 0,17 g de un producto puro. P.f., 267 a 268°C; $(\alpha)_D^{20} = -92^\circ$ (c = 0,5, cloroformo; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{etanol}} = 282 m\mu$.

siguientemente a partir de una mezcla de etanol y acetato etílico en la proporción de 1:1, produce la sustancia del enunciado, que funde a 188° C. $(\alpha)_D^{20} = + 15^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

5

Ejemplo 24

3-metoxioestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina)

10

Operación "A".

15

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 12, Método "A", Operación "A", pero partiendo de 3-metoxioestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno-17-ona se obtiene, 3-metoxioestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno-17S-espirooxirano, que funde a 142°C después de su recristalización a partir de metanol; $(\alpha)_D^{20} = + 126^\circ$ (c = 1, cloroformo).

Operación "B".

20

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 12, Método "A", Operación "B", de 4,80 g del anterior 3-metoxioestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno-17S-espirooxirano, se obtienen 3,0 g de 3-metoxi-17alfa-metilaminometiloestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno-17beta-ol, que funde a 134-135°C; $(\alpha)_D^{20} = + 90$ (c = 0,5, cloroformo).

25

Operación "C".

Siguiendo el procedimiento descrito en

el ejemplo 1, Operación "B", pero partiendo de 3,0 g del 3-metoxi-17alfa-metilaminometiloestra-1,3,5(10), 9(11)-tetraen-17beta-ol anteriormente preparado, se prepara el correspondiente derivado N-carbetoxilo.

5 El producto crudo se transforma en el correspondiente compuesto espiro en etanol del modo descrito en el ejemplo 1, Operación "C". El producto es recristalizado a partir de metanol, para dar 2,21 g del compuesto del enunciado, que funde a 187°C; $(\alpha)_D^{20} = +10^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

10

Ejemplo 25

3-metoxioestra-2,5(10)-dieno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

Operación "A".

15

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 12, Método "A", Operación "B", pero partiendo de 13,0 g de 3-metoxioestra-2,5(10)-dieno-17S-espirooxirano, se obtiene un producto crudo que es luego recristalizado a partir de metanol para dar 10,1 g de 3-metoxi-17alfa-metilamino-metiloestra-2,5(10)-dien-17beta-ol. P.f., 136 a 137°C; $(\alpha)_D^{20} = +87^\circ$ (c = 0,5 cloroformo).

20

Operación "B".

25

Se agitan a 130°C durante 2 horas 12,0g de 3-metoxi-17alfa-metilaminometiloestra-2,5(10)-dien-17beta-ol en 120 ml de carbonato dietílico seco, en

presencia de 6,0 g de terc-butilato potásico. Se evapora la mezcla de reacción y se recoge el residuo en agua, se filtra y se lava hasta neutralizarse con agua. La recristalización a partir de acetato etílico produce 9,35 g de compuesto del enunciado puro, que funde a 177°C; $(\alpha)_D^{20} = + 20,8^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

Ejemplo 26

10 Oestr.4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

Tal como se describe en el ejemplo 15, se hidrolizan 8,7 g de 3-metoxioestra-2,5(10)-dieno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), preparada del modo descrito en el ejemplo 25. La recristalización del producto crudo a partir de acetato etílico, tiene por resultado el compuesto del enunciado puro, que funde a 187°C. Por encima de esta temperatura, vuelven a formarse los cristales, que funden a 197-198°C $(\alpha)_D^{20} = -10^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

Ejemplo 27

Oestr-5(10)-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

25 Tal como se describe en el ejemplo 17, se hidrolizan 4,6 g de 3-metoxioestra-2,5(10)-dieno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), preparada

del modo descrito en el ejemplo 25, obteniéndose así 3,24 g del compuesto del enunciado. Se recristaliza una muestra analítica de 1 g aproximadamente, tal como se expone en el ejemplo 17, para dar un producto puro que funde a 160-162°C; $(\alpha)_D^{20} = + 68^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

Ejemplo 28

Oestr-4,9(10)-dien-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

10

Se tratan 2,79 g del producto del ejemplo 27 del modo descrito en el ejemplo 18. La recristalización del producto crudo obtenido, a partir de acetato etílico, da 1,68 g del compuesto del enunciado, que funde a 172-173°C $(\alpha)_D^{20} = -267^\circ$ (c = 0,5, cloroformo); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{etanol}} = 301 \text{ m}\mu$.

15

Ejemplo 29

3-metoxioestra-2,5(10)-dieno-17S-espiro-5'-(2'-oxooxazolidina).

20

Se agita una mezcla de 4,26 g de 3-metoxioestra-2,5(10)-dieno-17S-espirooxirano y 17 g de uretano en 28 ml de triamida hexametilfosfórica, en presencia de 1,68 g de terc-butolato potásico, bajo atmósfera de nitrógeno, a 150°C, durante 6 horas. Se vierte la mezcla de reacción sobre agua y la sustancia oleosa que se separa se extrae con acetato etílico. La fase

25

de acetato etílico es lavada con agua, secada y sub
siguientemente evaporada. El residuo cristalino se
lava con éter isopropílico sobre el filtro y se re-
cristaliza a partir de metanol. Se obtienen 2,15 g
5 del compuesto del enunciado, que funde a 231^o C;
(alfa)_D²⁰ = + 30^o (c = 0,5, cloroformo).

Ejemplo 30

Oestr-4-en-3-ona-17 β -espiro-5'-(2'-
10 oxooxazolidina).

Se hidrolizan como se describe en el
ejemplo 15, 1,70 g de 3-metoxioestra-2,5(10)-dieno
-17 β -espiro-5'-(2'-oxooxazolidina) preparada del mo-
do descrito en el ejemplo 29. La recristalización
15 del producto crudo obtenido, a partir de etanol, pro-
duce 0,90 g del compuesto del enunciado, que funde a
243-244^oC; (alfa)_D²⁰ = + 6,9^o (c = 0,5, cloroformo)

Ejemplo 31

Oestr-4,6-dien-3-ona-17 β -espiro-5'-
20 (2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

A una suspensión agitada de 2,13 g
de oestr-4-en-3-ona-17 β -espiro-5'-(2'-oxo-3'-metilo-
xazolidina), preparada del modo descrito en el ejem-
plo 26, y 2,6 ml de éster etílico del ácido ortofór-
mico en 17 ml de etanol seco, se añaden 4 gotas de
25 una solución de 0,35 ml de ácido sulfúrico concentra

do en 4 ml de dioxano seco a 5°C. Se continúa la agi-
tación a 18-20°C. Al cabo de unos minutos de agita-
ción, se obtiene una solución clara. Después de 2,5
5 horas de reacción, se vierte la solución en 250 ml
de una solución acuosa helada de carbonato potásico
al 10%. Después de un corto período de agitación, -
se filtra el precipitado y se lava con agua. Se aña-
de la sustancia húmeda a 30 ml de acetona que contie-
nen 1,53 g de cloranilo y un 5% de agua, mientras se
10 agita, continuándose la agitación durante otras 15
horas en la oscuridad. Se filtra la mezcla de reac-
ción, se evapora a temperatura ambiente, se disuel-
ve el residuo en diclorometano y se pasa la solución
a través de una capa de alúmina neutra. La evapora-
15 ción de la solución da 1,2 g de un producto crudo -
amarillo, que es luego recristalizado a partir de -
acetato etílico. P.f., 228°C; (alfa)_D²⁰ = - 85° (c =
0,5 cloroformo); lambda_{etanol}^{max} = 281 mμ.

Ejemplo 32

20

3beta-hidroxi-5beta,19-cicloandrost-
-6-eno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metil-
oxazolidina).

Operación "A".

25

A una suspensión de 5,45 g de 3beta-
acetoxi-5beta,19-cicloandrost-6-en-17-ona (O. Halpern
y colaboradores: Steroids 4, 1/1964) y 6,8 g de yodu

ro trimetilsulfónico en 53 ml de formamida dimetílica seca se añaden 5,6 g de terc-butilato potásico a 10°C, en unos 10 minutos. Se agita la mezcla durante otros 15 minutos y seguidamente se vierte en agua helada. La sustancia precipitada se filtra, se lava hasta neutralizarse con agua y se seca. Su recristalización a partir de acetato etílico produce 2,47 g de 3beta-hidroxi-5beta,19-cicloandrost-6-eno-17S-espirooxirano, que funde a 180-181°C; $(\alpha)_D^{20} = -17,7^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

Operación "B".

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, Operación "A", pero partiendo de 2,47 g de 3beta-hidroxi-5beta,19-cicloandrost-6-eno-17S-espirooxirano, se obtiene 3beta,17beta-hidróxi-17alfa-metilaminometil-5beta,19-cicloandrost-6-eno. Se recristaliza el producto crudo a partir de acetato etílico, para dar 1,88 g de un producto puro que funde a 198-199°C; $(\alpha)_D^{20} = -43^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

Operación "C".

Se transforman 1,80 g de 3beta,17beta-dihidroxi-17alfa-metilamino-metil-5beta,19-cicloandrost-6-eno, preparado en la Operación "B", en el correspondiente compuesto N-etoxicarbonilo, siguiendo el procedimiento expuesto en el ejemplo 1, Operación "B", y después de su aislamiento, se transfor-

ma el producto crudo en 3beta-hidroxi-5beta,19-cicloandrost-6-eno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), como se describe en el ejemplo 1, Operación "C". La recristalización del producto crudo a partir de acetato etílico produce 1,17 g de un producto puro que funde a 228-229°C. $(\alpha)_D^{20} = -79^\circ$ (c = 1, cloroformo).

Ejemplo 33

3-oxo-5beta,19-cicloandrost-6-eno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

A una suspensión agitada de 5,30 g de complejo de trióxido de cromo-piridina (J.C. Collins y colaboradores: Tetrahedron Lett., 3363/1968) en 80 ml de diclorometano seco, se añade por goteo y a temperatura ambiente una solución de 0,85 g de 3beta-hidroxi-5beta,19-cicloandrost-6-eno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), preparada de acuerdo con el ejemplo 32, en 18 ml de diclorometano seco. Se agita la mezcla de reacción durante 20 horas y subsiguientemente se filtra. Se agita con agua la solución diclorometánica, se seca y se pasa a través de una capa de alúmina neutra. Se evapora la solución y el residuo seco obtenido se recristaliza a partir de acetato etílico, para dar 0,50g del compuesto del enunciado puro P.f., 164°C; $(\alpha)_D^{20} = -46,5^\circ$

(c = 0,5, cloroformo).

Ejemplo 34

3beta-hidroxiandrost-5-eno-17S-espiro
-5'-(2'-oxooxazolidina).

5

Se agita bajo atmósfera de nitrógeno a 140°C durante 16 horas, una suspensión de 3,02 g de 3beta-hidroxiandrost-5-eno-17S-espirooxirano, 4,50g de uretano y 0,60 g de metilato sódico en 15 ml de triamida hexametilfosfórica. Luego se vierte la mezcla de reacción sobre 230 ml de agua helada, se filtra el precipitado con succión y se lava minuciosamente con agua. La recristalización de la sustancia seca a partir de metanol produce 1,25 g del compuesto del enunciado puro, que funde a 325-327°C; (alfa)_D²⁰ = - 95° (c = 0,5, metanol).

10

15

Ejemplo 35

Ent.13beta-etilgona-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

20

Operación "A".

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 12, Método "A", Operación "A", pero partiendo de ent.13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dien-17-ona, se obtiene ent.13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-17S-espiro-oxirano. P.f., 184°C;

25

$(\alpha)_D^{20} = - 109^{\circ}$ (c = 0,5, cloroformo).

Operación "B".

Se hace reaccionar el ent.13beta-
etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-17S-espiro-oxira
no, obtenido en la Operación "A" anterior, con me
5 tilamina, como se describe en el ejemplo 12, Méto
do "A", Operación "B", y el producto obtenido se
transforma subsiguientemente en el correspondien
te derivado N-etoxicarbonilo, siguiendo el proce
10 dimiento expuesto en el ejemplo 12, Método "A", -
Operación "C". La transformación de este compues
to según el ejemplo 12, Método "A", Operación "D",
produce ent.-13beta-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-
17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), que -
15 funde a 208°C. $(\alpha)_D^{20} = - 19^{\circ}$ (c = 0,5, clorofo
mo).

Operación "C".

Se hidroliza 13beta-etil-3-metoxig
na-2,5(10)-dieno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxa
20 zolidina) con ácido clorhídrico en una solución me
tanólica acuosa, como se describe en el ejemplo 15,
con lo que se obtiene ent.13beta-etilgon-4-en-3-ona
-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), que fun
de a 191°C; $(\alpha)_{365}^{20} = + 413^{\circ}$ (c = 0,5, cloroformo).

25

Ejemplo 36

13beta-etil-3-oximinogon-4-eno-17S-
espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazoli-

dina).

Método "A".

Se hierve en un baño de agua durante 1 hora una solución de 0,90 g de 13beta-etilgon-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina) preparada según el ejemplo 15, 0,20 g de clorohidra-
5 to de hidroxilamina y 0,25 g de acetato sódico seco en una mezcla de 3 ml de agua y 20 ml de etanol. La mezcla de reacción se evapora, se lava el residuo
10 cristalino, se seca y se recristaliza a partir de metanol, para dar 0,50 g de un producto que funde a 284-286°C; $(\alpha)_D^{20} = +86^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

Método "B".

Se agita a 50°C durante 0,5 horas y a 80°C durante otras 4 horas, una solución de 1 g
15 de 13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina) y 1 g de clorohidrato de hidroxilamina en 10 ml de piridina seca. Se evapora la mezcla de reacción. Se disuelve el re-
20 siduo en cloroformo y subsiguientemente se agita la solución con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 2,5%, luego con solución saturada de bicarbonato sódico y finalmente con agua. Se seca y evapora
25 la solución clorofórmica. La recristalización del residuo cristalino a partir de metanol produce 0,50g de 13beta-etil-3-oximinogon-4-eno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina), que funde a 283°C; $(\alpha)_D^{20} = +70^\circ$

(c = 0,5, cloroformo).

Las oximas preparadas de acuerdo con los anteriores Métodos "A" y "B" son mezclas de los isómeros Z y E en diferentes relaciones.

5

Ejemplo 37

13beta-etil-3-metoxiiminogon-4-eno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

10

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36, Método "A", pero usando clorhidrato de O-metilhidroxilamina y continuando la reacción durante 5 horas, se obtiene el compuesto del enunciado, que funde, después de su recristalización a partir de acetato etílico, a 180-182°C; (alfa)_D²⁰ = +185° (c = 0,5, cloroformo).

15

Ejemplo 38

13beta-etil-3-aliloximinogon-4-eno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina).

20

Siguiendo el procedimiento expuesto en el ejemplo 36, Método "A", pero usando clorhidrato de O-alilhidroxilamina, se obtiene el compuesto del enunciado; p.f. (después de su recristalización a partir de metanol), 163 a 165°C; (alfa)_D²⁰ = +173° (c = 0,5, cloroformo).

25

Ejemplo 39

Óestr-4-en-3-ona-17 β -espiro-5'-(2'-
oxo-3'-etiloxazolidina).

Operación "A".

5 Se disuelven 1,88 g de la 3-metoxio
estra-2,5(10)-dieno-17 β -espiro-5'-(2'-oxooxazolidi
na) preparada de acuerdo con el ejemplo 29, en una
mezcla de 20 ml de tetrahidrofurano seco y 40 ml -
de benceno seco. Se añaden 0,33 g de hidruro sódico,
10 que contiene un 20% de parafina, a la solución, mien
tras se agita. Se mantiene la temperatura de la mez
cla de reacción al valor ambiente mediante la ayuda
de un baño de agua. Al cabo de media hora aproximada
mente, cesa el burbujeo; luego se añaden 15 ml de yo
15 duro etílico y se hierve la mezcla durante 20 horas,
mientras se agita. Seguidamente se agregan 5 ml de
etanol a la mezcla de reacción, que se evapora lue
go hasta un total secamiento. Se lava el residuo -
cristalino hasta neutralizarse sobre un filtro, se
20 seca y se recristaliza a partir de acetato etílico,
para dar 1,34 g de 3-metoxioestra-2,5(10)-dieno-17 β -
espiro-5'-(2'-oxo-3'-etiloxazolidina), que funde a
178°C; $(\alpha)_D^{20} = + 18,7^{\circ}$ (c = 0,5, cloroformo).

Operación "B".

25 Se efectúa una hidrólisis de la 3-me
toxioestra-2,5(10)-dieno-17 β -espiro-5'-(2'-oxo-3'-
etiloxazolidina), como se describe en el ejemplo 15,

y se recristaliza a partir de acetato etílico la oestr-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-etiloxazolidina) obtenida. P.f., 147°C; $(\alpha)_D^{20} = - 17^\circ$ (c = 0,5, cloroformo).

5

Ejemplo 40

13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-dimetilfosfinoximetiloxazolidina).

10

Se disuelven en 50 ml de tetrahydrofurano seco, 0,85 g de 13beta-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dieno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-dimetilfosfinoximetiloxazolidina), preparada del modo descrito en el ejemplo 22. Luego se añaden a la solución 0,18 g de hidruro sódico que contiene un 20% de parafina, a temperatura ambiente, mientras se agita. Después de 0,5 horas aproximadamente, cesa el burbujeo. Luego se añade 0,60 g de cloruro dimetilfosfinoximético y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas y se hierve durante otras 10 horas. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se añade otra porción de 0,18 g de hidruro sódico que contiene un 20% de parafina; seguidamente, al cabo de media hora, se añaden 0,60 g de cloruro dimetilfosfinoximético. Se continúa la ebullición durante otras 5 horas. Se descompone el exceso de hidruro sódico mediante la adición de etanol y se evapora la mezcla.

15

20

25

Se disuelve el residuo en agua y acetato etílico, se lava con agua la fase de acetato etílico, se seca y se evapora. Al residuo oleoso se añade metanol y el producto cristalino obtenido se filtra y recristaliza a partir de acetato etílico, para dar 0,50 g de 13beta-etil-3-metocigona-2,5(10)-dieno-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-dimetilfosfinoximetiloxazolidina), que funde a 110-112°C. (α)_D²⁰ = 0° (c = 0,5, cloroformo).

10 Siguiendo este procedimiento, pero partiendo de la 13beta-etilgon-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxooxazolidina) preparada en el ejemplo 23, se obtiene 13beta-etilgon-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-dimetilfosfinoximetiloxazolidina).

15

Ejemplo 41

Se preparan tabletas de un peso aproximado de 200 mg cada una, que tienen la siguiente composición:

20	13beta-etilgon-4-en-3-ona-17S-espiro-5'-(2'-oxo-3'-metiloxazolidina) (micronizada)	25 mg
	Fécula de maíz	128 mg
	Glicol polietilénico-6000	40 mg
	Talco	6 mg
25	Estearato magnésico	<u>1 mg</u>
		200 mg

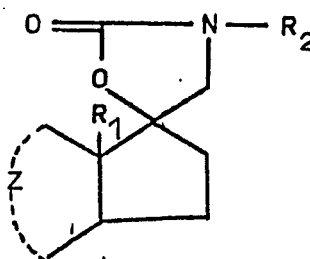
Las tabletas se revisten con una película de azúcar.

Los términos en que se ha redactado esta memoria deberán ser tomados siempre en sentido amplio, no limitativo.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como propia y nueva invención, a favor de Richter Gedeon Vegyészeti Gyár, con domicilio en 19-21, Gyömrői ut, Budapest X (Hungría), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

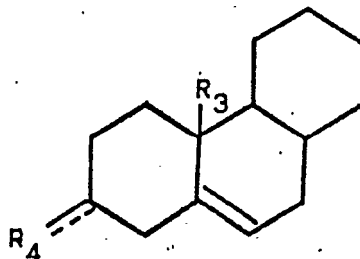
1.- Procedimiento de preparación de espiro-oxazolidinas esteroides de fórmula general I,



(I)

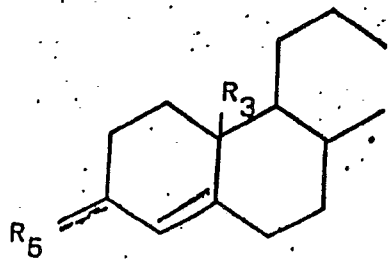
en la que

R_1 es un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 R_2 es hidrógeno, un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono o un dialquilfosfinoximetilo, que tiene en la mitad alquilo de 1 a 3 átomos de carbono cada una, y
Z es uno de los grupos representados por las fórmulas generales III a XIV,



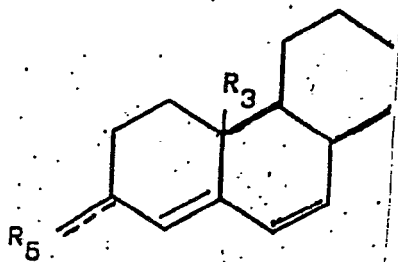
(III)

5



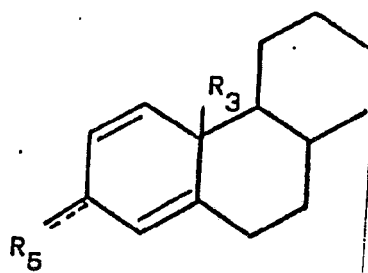
(IV)

10



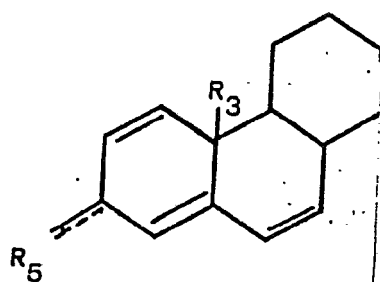
(V)

15



(VI)

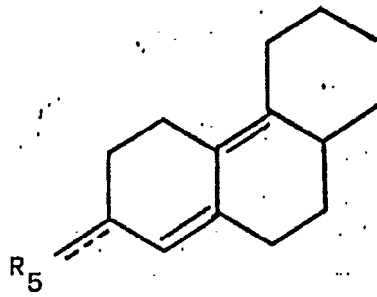
20



(VII)

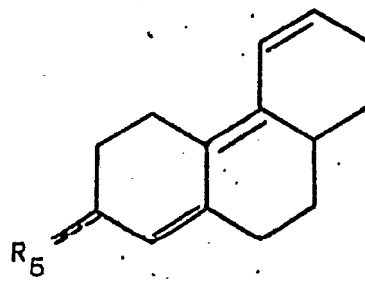
25

5



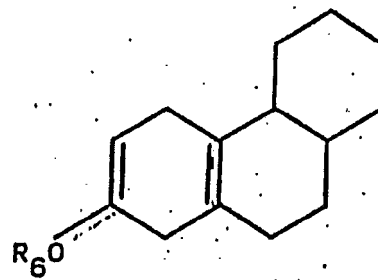
(VIII)

10



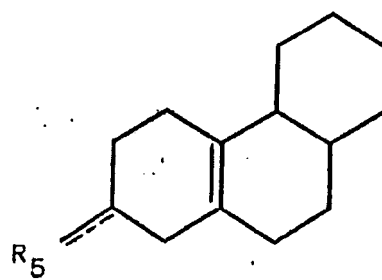
(IX)

15



(X)

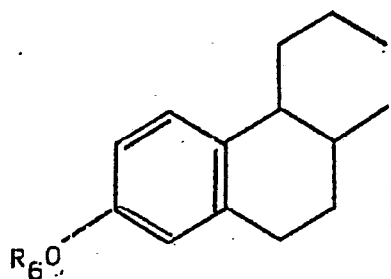
20



(XI)

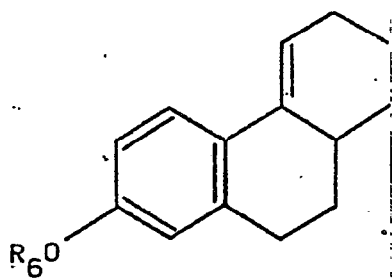
25

5



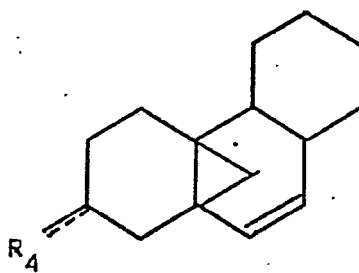
(XII)

10



(XIII)

15



(XIV)

20

en las que

R₃ es hidrógeno o metilo,

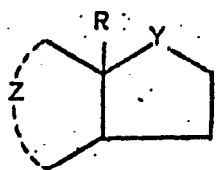
R₄ es flúor, hidroxilo, aciloxilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcóxycarboniloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, oximino o alcóximino de 1 a 3 átomos de carbono,

25

R₅ es exo, oximino o alcóximino de 1 a 3 átomos de carbono y

R_6 es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, con la condición de que si R_1 es metilo y Z representa un grupo de fórmula general XII, en la que R_6 es metilo, entonces R_2 es diferente a hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y sus estereoisómeros, caracterizándose dicho procedimiento en que comprende someter un compuesto de fórmula general II,

10



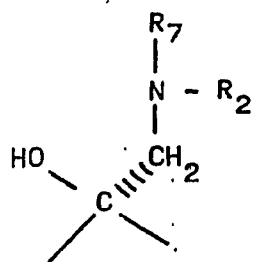
(II)

15

en la que

R_1 y Z son como se definen anteriormente e Y representa un grupo de fórmula general XV,

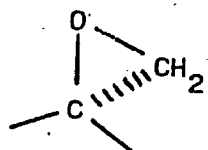
20



(XV)

ó XVI,

25



(XVI)

en las que

R_2 es como se define anteriormente y

R_7 es hidrógeno o alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, a cierre de anillo, en el caso de que R_7 sea un alcóxicarbonilo solo o junto con una cetona, y en otros casos hacer reaccionar el citado compuesto de fórmula II con un derivado del ácido carbónico adecuado para formar un grupo oxazolidinona, en presencia de una base, preferiblemente de un hidróxido metálico alcalino o alcoholato metálico, y si se desea, transformar el compuesto de fórmula general I obtenido en otro compuesto de la misma fórmula general.

2.- Procedimiento de preparación de espiro-oxazolidinas esteroideas y sus esteroisómeros, según la reivindicación 1, caracterizado en que comprende la transformación de un compuesto de fórmula general I en otro compuesto de la misma fórmula general mediante oxidación, halogenación y subsiguiente deshidrohalogenación, deshidrogenación, hidrólisis, alquilación o mediante transformación del grupo 3-oxo ó su éter enólico en un grupo oximino o alcóximino.

3.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESPIRO-OXAZOLIDINAS ESTEROIDES Y SUS ESTEROISOMEROS".

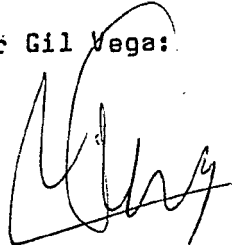
Tal y como se deja descrito en la me-

moria precedente, que consta de setenta y una hojas
foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 14 de marzo de 1978

P.A. de Richter Gedeon Vegyészeti Gyár

Victor Gil Vega:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Victor Gil Vega', written over the typed name.