

6 NOV. 1978

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

ES	11	NUMERO	469510	10	AI
	12	FECHA DE PRESENTACION	5-5-78		



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

469510

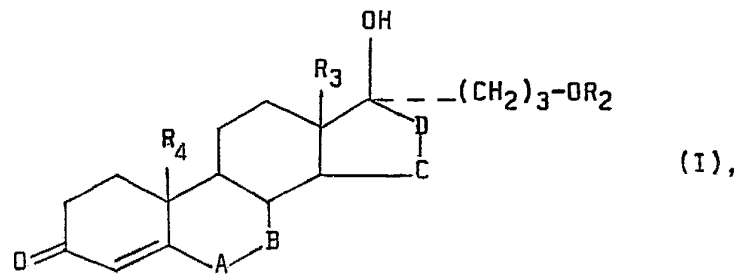
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 22 705.0	16 Mayo 1977	Alemania
P 27 22 706.1	16 Mayo 1977	Alemania

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07S 1100/A61K 31/565	

64 TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la preparación de 17 β -hidroxi-4-androsten-3-onas".

71 SOLICITANTE (S)
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1 Berlin 65, Müllerstrasse 170-178 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14 (Alemania)
72 INVENTOR (ES)
Prof. Dr. Rudolf Wiechert, Dieter Bittler, Dr. Ulrich Kerb, Dr. Jorge Casals-Stenzel y Prof. Dr. Wolfgang Losert.
73 TITULAR (ES)
74 REPRESENTANTE
Carlos Fernández Candelas

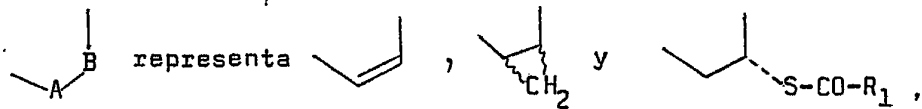
El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas 17 β -hidroxi-4-androsten-3-onas de la fórmula general I



5 en donde R_2 representa hidrógeno o un radical de ácido orgánico;

R_3 representa metilo o etilo;

R_4 representa hidrógeno o metilo,



10 teniendo R_1 el significado de un radical alcohilo inferior, y



15 Como radicales de ácido orgánico R_2 entran en consideración todos aquellos que se derivan de ácidos fisiológicamente compatibles.

En especial, se prefieren los que se derivan de ácidos alcanoílicos con 1 a 18 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 8 átomos de carbono, por ejemplo ácidos alca

noílicos monovalentes tales como los ácidos fórmico, acéti
co, propiónico, butírico, isobutírico, α -etilbutírico, pi
válido, valérico, isovalérico, α -etilvalérico, trimetilacé
tico, 2-metilbutírico, 3-etilbutírico, caproico, trietila
cético, enántico o caprílico, o ácidos cíclicos, preferi
5 blemente ácidos cicloalifáticos tales como los ácidos ci
clopropilidenacético, ciclobutilcarboxílico, ciclopentil
carboxílico, ciclopentilacético, β -ciclopentilpropiónico,
ciclohexilcarboxílico o ciclohexilacético o también ácidos
10 arílicos o aralcohólicos carbocíclicos tales como los áci
dos benzoico, 2-, 3- ó 4-metilbenzoico.

Dado que el carácter químico del radical ácido -
 R_3 no es crítico para las propiedades de los compuestos de
acuerdo con el invento, siempre que el radical ácido no
15 tenga efecto tóxico y que el correspondiente ácido forme
con el grupo hidroxí primario un éster, son apropiados tam
bién otros ácidos carboxílicos monovalentes, divalentes y
polivalentes, sustituidos o no sustituidos, alifáticos y
aromáticos, ácidos carboxílicos saturados e insaturados,
20 alifáticos, aralifáticos y aromáticos con hasta 18 átomos
de carbono, preferiblemente hasta 8 átomos de carbono.

Se pueden mencionar a modo de ejemplo los ácidos
undecílico, dodecanoico, tetradecanoico, hexadecanoico, oc
tadecanoico, palmítico, esteárico y β -ciclohexilpropióni
25 co, 2,3-, 2,4-, 2,6-, 3,4- y 3,5-dimetilbenzoico, etilben
zoico, naftoico, 3-metil- α -naftoico, β -fenilpropiónico, di
fenilacético y α -naftilacético o ácidos alcanólicos diva-

lentes tales como, por ejemplo, los ácidos oxálico, malei-
co, fumárico, succínico, malónico, glutárico, α -metilglutá-
rico, β -metilglutárico, β,β -dimetilglutárico, adípico, pi-
mérico y sebácico, ácidos aromáticos divalentes, tales co-
5 mo los que pueden formar anhídridos internos, tales como -
el ácido ftálico, ácidos carbámicos tales como los ácidos
carbámico, fenilcarbámico, n-butilcarbámico, dimetilcarbá-
mico, dietilcarbámico y alofánico o ácidos heterocíclicos
tales como los ácidos β -furylcarboxílico, pirrolcarboxíli-
10 co, β -pirrolidinopropiónico, N-metilpirrolidino-2-carboxí-
lico y pirrol-2-carboxílico.

Los radicales ácidos de acuerdo con el invento -
pueden también estar sustituidos con uno o varios sustitu-
yentes.

15 En calidad de sustituyentes se pueden mencionar,
por ejemplo, los siguientes radicales: hidroxí, halo, alcoxí,
aciloxí, sulfoxí, amido, sulfato, nitro, mercapto
y ciano, tales como por ejemplo radicales de los ácidos -
glicólico, láctico, cítrico, tartárico, maleico, glicérico,
20 manónico, glucónico y salicílico, o radicales de aminoáci-
dos tales como glicina, ácido aminopropiónico, diglicolami-
noácido y triglicolaminoácido, metilglicina, dimetilglicina,
dietilglicina, ácidos para-aminosalicílico, para-amino-
benzoico, etilmercaptoacético, bencilmercaptoacético, clo-
25 roacético, fluoroacético, tricloroacético, trifluoroacéti-
co, tioglicólico, metanitrobenzoico, 2,3,4-trimetoxibenzoí-
co, fenoxiacético y α -naftiloxiacético.

Especialmente, son apropiados sobre todo los ácidos carboxílicos saturados e insaturados divalentes.

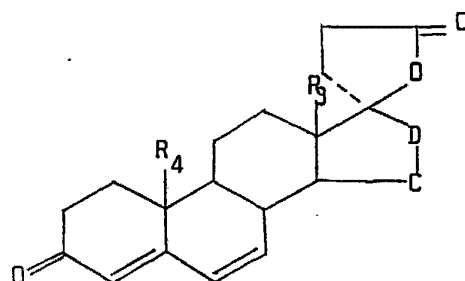
5 Las sales se derivan de los correspondientes hemiacilatos de estos ácidos divalentes. Como cationes entran en consideración especialmente los metales alcalinos sodio y potasio así como amonio. Sin embargo también son apropiados los metales alcalino-térreos divalentes tales como calcio, entrando en consideración entonces 2 equivalentes molares de hemiacilato por un equivalente molar de calcio.

10 Radicales alcohilo inferiores R_1 son los que tienen hasta 5 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario y n-péntilo.

15 Los compuestos susceptibles de ser preparados de acuerdo con el invento poseen propiedades farmacológicamente valiosas.

Los compuestos de acuerdo con el invento son, entre otras cosas, agentes diuréticos del tipo de los antagonistas de aldosterona, es decir invierten el efecto de desoxicorticosterona sobre la segregación de sodio y de potasio. Los compuestos de acuerdo con el invento se manifiestan, en el modelo de ensayo de Hollmann (G. Hollmann y otros, Tubuläre Wirkungen und renale Elimination von Spiro-lactonen, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmak. 247 (1964) 419; P. Marx, Renale Wirkungen des d-Aldosterons und seines Antagonisten Spironolacton, Diss. Med. Fak. FU Berlin 1966), sorprendentemente superiores al conocido Canrenoato de Potasio en cuanto a su efecto.

El invento concierne además a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I, el cual está caracterizado porque, de manera en sí conocida, se tratan con hidruro de litio y aluminio en un disolvente -
 5 aprótico 3-ceto-4,6-androstadien-espiro lactonas de la fórmula general II



(II),

en donde -C-D-, R_3 y R_4 tienen los significados indicados en la fórmula I, siendo provisto el grupo 3-ceto de antemano con un grupo protector; y
 10

a) caso de que -A-B- deba representar la agrupación

$$-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{CH}}-\text{S}-\text{CO}-\text{R}_1$$
 se hace reaccionar de manera en sí conocida con un ácido tioalcanoico en un disolvente orgánico -
 15 prótico o mezclas de tales disolventes, eventualmente en presencia de un inductor de disolución, o

b) caso de que -A-B- deba representar la agrupación

$$-\text{CH}-\underset{\text{H}_2}{\text{CH}}-$$
 , se somete a metilación de modo en sí conocido con metiluro de dimetilsulfoxonio en dimetilsulfóxido en calidad de disolvente, y caso de que R_2
 20 represente un radical ácido, se esterifica de manera en sí conocida con edición de un catalizador de esterificación, eventualmente se saponifica de modo parcial el éster obte-

nido, y en caso deseado se esterifica con el ácido a fin de cuentas deseado, y eventualmente se transforma en una de sus sales.

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

Para la preparación de los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula general I, en los cuales la agrupación -A-B- representa un doble enlace, la espirolactona de la fórmula general II es provista convenientemente de modo intermedio en posición 3 con un grupo protector. Es bien apropiada la catalización con etilenglicol.

Para ello se disuelve el $\Delta^{4,6}$ -3-cetoesteroide de la fórmula II en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno y se hace reaccionar el etilenglicol y ortoéster tristélico de ácido fórmico en presencia de un catalizador, tal como ácido para-toluenosulfónico, convenientemente con ligero calentamiento a una temperatura por encima de la ambiente. El $\Delta^{4,6}$ -3,3-etilendioxi-esteroide así obtenido es disuelto en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofuzano o dioxano, y convenientemente con enfriamiento es tratado con hidruro de litio y aluminio, no debiendo subir la temperatura por encima de la ambiente. En el caso del tratamiento ácido el grupo protector posteriormente es separado de nuevo.

Para la preparación de los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula general I, que en posición 7 α contiene la agrupación $-S-CO-R_1$ teniendo R_1 el significado arriba indicado, se disuelve el 17 β -hidroxi- $\Delta^{4,6}$ -esteroide de la fórmula general I en un disolvente prótico o en una mezcla de tales disolventes, se añade un ácido tioalcanoico de la fórmula general $HS-COR_1$, teniendo R_1 el significado arriba indicado, y la mezcla de reacción se calienta a temperaturas por encima de la temperatura ambiente - hasta llegar a la temperatura de ebullición del disolvente. Disolventes apropiados o mezclas de los mismos son metanol, acetona y tetrahidrofurano. Inductores 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 de la fórmula general I, que en posición 6, 7 tienen una agrupación metileno, el $\Delta^{4,6}$ -esteroide de la fórmula general I es convenientemente metilenado con metiluro de dimetilsulfoxonio. Para ello, el $\Delta^{4,6}$ -esteroide es añadido bajo atmósfera de gas protector, tal como nitrógeno o argón, lentamente, a una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio con hidruro de sodio en un aceite mineral y dimetilsulfóxido o a una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio e hidróxido de sodio en dimetilsulfóxido. La reacción está terminada a 20-40°C después de 10 a 30 horas. El producto de reacción es extraído y el compuesto 6 β ,7 β -meti

lénico es separado del compuesto 6 α ,7 α -metilénico simultáneamente resultante.

La esterificación del grupo hidroxilo primario en la cadena lateral situada en posición 17 α se efectúa de acuerdo con métodos en sí conocidos. Un método apropiado es, por ejemplo, la reacción con un anhídrido de ácido o halogenuro de ácido en presencia de una amina terciaria, tal como por ejemplo piridina, colidina, trietilamina o 4-dimetilamino-piridina, a la temperatura ambiente o por encima de ella. El grupo hidroxilo puede también ser esterificado con el anhídrido de ácido con utilización de un ácido fuerte tal como ácido para-toluenosulfónico o con el correspondiente ácido y anhídrido de ácido trifluoroacético o con utilización de una sal de metal pesado del ácido correspondiente, tal como por ejemplo acetato de plomo, en presencia del correspondiente anhídrido de ácido, tal como anhídrido de ácido acético.

Una saponificación se realiza convenientemente en condiciones suaves, tales como en frío con lejía de potasa metanólica.

No obstante, también es posible esterificar simultáneamente el grupo hidroxilo primario junto con la introducción del grupo 7-aciltilio. Para ello se realiza la reacción con el tioácido deseado en caliente, pero sin utilizar otro disolvente.

Caso de que el grupo hidroxilo primario hubiera sido esterificado con un ácido divalente, el hemiacilato puede ser transformado en la deseada sal de metal alcalino

por reacción, por ejemplo, con una solución metanólica de metilato de sodio o de potasio. Para la preparación de la sal amónica se utiliza convenientemente una solución de amoníaco en metanol.

5 Los productos de reacción de acuerdo con el invento son separados por métodos en sí conocidos tales como precipitación, filtración o extracción, y son purificados por ejemplo mediante cromatografía y/o recristalización.

El material de partida 3-oxo-4,6,15-androsta-
10 trien- $\sqrt{17-(\beta-1')}$ -espiro-5' $\sqrt{}$ -perhidrofuran-2'-ona se puede preparar del siguiente modo:

20,0 g de 3 β -hidroxi-5,15-androstadien-17-ona son mezclados en 280 ml de tetrahidrofurano absoluto con 4,34 g de litio recientemente comprimido. Luego, enfriando con
15 hielo, se añaden gota a gota en el espacio de 30 minutos 36 ml de 1-bromo-3-dimetoxipropano. Tras agitar durante 1,5 horas a la temperatura del baño de hielo se separa por fil-
tración del litio que no ha reaccionado y el filtrado se
incorpora en hielo/agua. El precipitado es separado por fil-
20 tración, lavado con agua y recogido en cloruro de metileno.

Tras el secado y la concentración por evaporación, el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 19,9 g de 17 α -(3'-dimetoxipropil)-5,15-androsta-
dien-3 β ,17 β -diol en forma de aceite.

25 19,9 g de 17 α -(3'-dimetoxipropil)-5,15-androsta-
dien-3 β ,17 β -diol son mezclados en 500 ml de acetona, enfriando con hielo, con 1,0 g de ácido para-toluenosulfónico y -

son agitados posteriormente con enfriamiento durante 15 minutos. Luego se incorpora con agitación en hielo/agua que contiene bicarbonato de sodio, el precipitado se separa por filtración, se lava y se recoge en cloruro de metileno. Después del secado y de la concentración por evaporación se obtienen 19,2 g de 3 β -hidroxi-5,15-androstadien- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' \int perhidrofuran-2' ξ -metiléter bruto en forma de aceite.

19,2 g de 3 β -hidroxi-5,15-androstadien- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' \int perhidrofuran-2' ξ -metiléter son mezclados en 394 ml de tolueno absoluto y 39,4 ml de ciclohexanona con 3,94 g de isopropilato de aluminio en 40 ml de tolueno absoluto y son calentados durante 45 minutos separando lentamente por destilación. Luego se diluye con cloruro de metileno, se lava con ácido sulfúrico diluido y con agua, se seca y se concentra por evaporación. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 17,5 g de 3-oxo-4,15-androstadien- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' \int perhidrofuran-2' ξ -metiléter en forma de aceite.

17,5 g de 3-oxo-4,15-androstadien- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' \int perhidrofuran-2' ξ -metiléter son mezclados en 350 ml de acetona, enfriando con hielo, con 35 ml de ácido cromosulfúrico (preparado a partir de 267 g de CrO₃, 400 ml de agua y 230 ml de ácido sulfúrico concentrado, completado hasta 1 litro con agua) y se sigue agitando durante 30 minutos, enfriando en baño de hielo. Luego se incorpora con agitación en hielo/agua, el precipitado se separa

por filtración, se lava con agua y se recoge en cloruro de metileno. Tras el secado y la concentración por evaporación, el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 11,8 g de 3-oxo-4,15-androstadien- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' $\sqrt{7}$ -perhidrofuran-2'-ona. Una muestra recristalizada en diisopropiléter/acetona funde a 189,5-191,5°C.

UV: $\epsilon_{240} = 17.300$.

10,0 g de 3-oxo-4,15-androstadien- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' $\sqrt{7}$ -perhidrofuran-2'-ona son mezclados en 100 ml de dioxano absoluto con 10 ml de ortoéster trietílico de ácido fórmico y 10 ml de dioxano/ácido sulfúrico concentrado (preparado a partir de 13,5 ml de dioxano absoluto y 0,48 ml de ácido sulfúrico concentrado). Se sigue agitando a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se mezcla con 2 ml de piridina y se diluye con éter. La fase en éter es lavada con agua, secada y concentrada por evaporación. El residuo es triturado con metanol que contiene piridina, los cristales separados son filtrados con succión. Se obtienen 8,9 g de 3-etoxi-3,5,15-androstatrien- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' $\sqrt{7}$ -perhidrofuran-2'-ona de punto de fusión 153,5-159°C.

UV: $\epsilon_{240} = 19.800$.

8,9 g de 3-etoxi-3,5,15-androstatrien- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' $\sqrt{7}$ -perhidrofuran-2'-ona son disueltos en 201 ml de acetona, son enfriados en baño de hielo, mezclados con 1,38 ml de piridina, 6,36 g de acetato de sodio y 63,6 ml de agua. Luego se añaden 4,72 g de N-bromosuccinimida y -

se añaden gota a gota a lo largo de 15 minutos 6,36 ml de ácido acético. Se sigue agitando, enfriando con hielo, durante 45 minutos, se diluye con éter y se lava a neutralidad con agua. Después del secado y de la concentración -
 5 por evaporación se obtienen 10,35 g de 6 β -bromo-3-oxo-4,15-androstadien- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' $\sqrt{7}$ perhidrofuran-2'-ona en forma de aceite.

UV: $\Sigma_{245} = 12.700$.

10 10,35 g de 6 β -bromo-3-oxo-4,15-androstadien- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' $\sqrt{7}$ perhidrofuran-2'-ona son agitados a 100 $^{\circ}$ C durante 18 horas en 103,5 ml de dimetilformamida con - 4,67 g de carbonato de litio y 5,37 g de bromuro de litio. Luego se incorpora con agitación en hielo/agua, el precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se re-
 15 coge en cloruro de metileno. Tras el secado y la concentración por evaporación el residuo es cromatografiado. Tras recristalizar en diisopropiléter/acetona se obtienen 6,5 g de 3-oxo-4,6,15-androstatrien- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' $\sqrt{7}$ perhidrofuran-2'-ona de punto de fusión 182,5-184,5 $^{\circ}$ C.

20 UV: $\Sigma_{284} = 27.100$.

El material de partida 15 α ,16 α -metilen-3-oxo-4,6-androstadien- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' $\sqrt{7}$ perhidrofuran-2'-ona puede ser preparado del siguiente modo:

25 15 g de 3 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-5-androsten-17-ona (preparado por ejemplo de acuerdo con la DT-05 2.109.555) son mezclados en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto, enfriando con hielo, con 3,6 g de litio y luego se

añaden gota a gota en el espacio de 30 minutos 30 ml de 1-bromo-3-dimetoxipropano. Tras agitar durante 2,5 horas a la temperatura del baño de hielo se separa del litio no reaccionado y el filtrado se incorpora con agitación en hielo/agua. El precipitado separado es filtrado, lavado con agua y recogido en cloruro de metileno. Tras el secado y la concentración por evaporación, el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 16,8 g de 17 α -(3'-dimetoxipropil)-15 α ,16 α -metilen-5-androsten-3 β ,17 β -diol. Una muestra recristalizada en diisopropiléter/acetona funde a 153-159°C.

16,5 g de 17 α -(3'-dimetoxipropil)-15 α ,16 α -metilen-5-androsten-3 β ,17 β -diol son agitados a la temperatura ambiente durante 18 horas en 410 ml de ácido acético al 70%. Se incorpora con agitación en hielo/agua, el precipitado separado se filtra, se recoge en cloroformo y se lava con solución de bicarbonato de sodio y con agua. Tras el secado y la concentración por evaporación, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice. Se obtienen 11,5 g de 3 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-5-androsten- $\overline{17}(\beta-1')$ -espiro-5' $\overline{7}$ perhidrofuran-2' ξ -ol. Una muestra recristalizada en diisopropiléter/acetona funde a 194-202°C.

10,5 g de 3 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-5-androsten- $\overline{17}(\beta-1')$ -espiro-5' $\overline{7}$ perhidrofuran-2' ξ -ol son mezclados en 210 ml de tolueno absoluto con 21 ml de ciclohexanona y 2,1 g de isopropilato de aluminio en 20 ml de tolueno absoluto y luego son calentados durante 45 minutos, separando lentamente por destilación. Luego se diluye con -

cloruro de metileno, se lava con ácido sulfúrico 2 n y con agua, se seca y se concentra por evaporación. Se obtienen 11,5 g de 15 α ,16 α -metilen-3-oxo-4-androsten- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' $\sqrt{7}$ perhidrofuran-2'-ol bruto en forma de aceite. Una muestra purificada mediante cromatografía preparativa en capas y recristalización en diisopropiléter/acetona funde a 259-268°C.

UV: $\epsilon_{241} = 16.500$.

10 10,5 g de 15 α ,16 α -metilen-3-oxo-4-androsten- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' $\sqrt{7}$ perhidrofuran-2'-ol son mezclados en 100 ml de acetona, enfriando con hielo, con 10 ml de ácido cromosulfúrico (preparado a partir de 267 g de CrO₃, 400 ml de agua y 230 ml de ácido sulfúrico concentrado y luego completados con agua hasta 1 litro) y se sigue agitando durante 1 hora. Se incorpora con agitación en hielo/agua, se lava con agua y se recoge en cloruro de metileno. Tras el secado y la concentración por evaporación, el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 8,2 g de 15 α ,16 α -metilen-3-oxo-4-androsten- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' $\sqrt{7}$ perhidrofuran-2'-ona. Una muestra recristaliza da en diisopropiléter/acetona funde a 180-181°C.

20 UV: $\epsilon_{240} = 16.600$.

25 7,2 g de 15 α ,16 α -metilen-3-oxo-4-androsten- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' $\sqrt{7}$ perhidrofuran-2'-ona son mezclados en 72 ml de dioxano absoluto y 7,2 ml de ortoéster trietilico de ácido fórmico con una solución de 7,2 ml de dioxano absoluto y 0,26 ml de ácido sulfúrico concentrado y son

agitados durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Luego se añaden 2 ml de piridina, se diluye con éter, se lava con agua y se seca. Tras la concentración por evaporación se obtienen 8,5 g de 3-etoxi-15 α ,16 α -metilen-3,5-androstadien-
5 $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' \int perhidrofuran-2'-ona bruta.

UV: $\sum_{241} = 15.700$.

8,5 g de 3-etoxi-15 α ,16 α -metilen-3,5-androstadien- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' \int perhidrofuran-2'-ona son disueltos en 192 ml de acetona, enfriados en baño de hielo, mezclados con 1,32 ml de piridina, 6,08 g de acetato de sodio y
10 60,8 ml de agua, luego se añaden 4,51 g de N-bromosuccinimida y en el espacio de 10 minutos se añaden gota a gota 6,08 ml de ácido acético. Se sigue agitando durante 1 hora a la temperatura del baño de hielo, se diluye con éter, se lava
15 con agua y se seca. Tras la concentración por evaporación se obtienen 9,6 g de 6 β -bromo-3-oxo-4-androsten- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' \int perhidrofuran-2'-ona bruta.

9,6 g de 6 β -bromo-3-oxo-4-androsten- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' \int perhidrofuran-2'-ona son agitados a 100°C durante 18 horas en 96 ml de dimetilformamida con 3,75 g de carbonato de litio y 4,4 g de bromuro de litio. Luego se incorpora con agitación en hielo/agua, el precipitado separado se filtra, se recoge en cloruro de metileno, se lava con
20 ácido sulfúrico 2 n y con agua, y se seca. Tras la concentración por evaporación el residuo es cromatografiado sobre
25 gel de sílice. Se obtienen 6,5 g de 15 α ,16 α -metilen-3-oxo-4,6-androstadien- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' \int perhidrofuran-2'-ona.

Una muestra recristalizada en diisopropiléter funde a -
180,5-182,5°C.

UV: $\epsilon_{283} = 26.300.$

El material de partida 15 β ,16 β -metilen-3-oxo-
5 4,6-androstadien- $\left[17(\beta-1')\text{-espiro-5' } \right]$ perhidrofuran-2'-
ona puede ser preparado del siguiente modo:

15 g de 3 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-5-androsten-
17-ona (preparada por ejemplo de acuerdo con la memoria -
de patente alemana 1.593.500) son hechos reaccionar duran
10 te 2 horas a la temperatura del baño de hielo y durante 4
horas a la temperatura ambiente en 150 ml de tetrahidrofu
rano absoluto con 3,27 g de litio y 29 ml de 1-bromo-3-di
metoxipropano. Se separa por filtración del litio que no
ha reaccionado, el filtrado se incorpora con agitación en
15 hielo/agua, el precipitado se filtra y se recoge en cloruro
de metileno. Tras el secado y la concentración por evapo
ración el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice.
Se obtienen 17,4 g de 17 α -(3'-dimetoxipropil)-15 β ,16 β -me
tilen-5-androsten-3 β ,17 β -diol.

20 17,0 g de 17 α -(3'-dimetoxipropil)-15 β ,16 β -meti
len-5-androsten-3 β ,17 β -diol son agitados a la temperatura
ambiente durante 18 horas en 340 ml de ácido acético al -
70%. Se incorpora con agitación en hielo/agua, el precipi
tado separado se filtra y se recoge en cloruro de metile
25 no. La fase en cloruro de metileno es lavada con solución
de bicarbonato de sodio y con agua, y es secada y concen
trada por evaporación. Se obtienen 13,8 g de 3 β -hidroxi-

15 β ,16 β -metilen-5-androsten- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' \int perhidro-
furan-2'-ol como producto bruto.

8,8 g de 3 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-5-androsten-
 $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' \int perhidrofuran-2'-ol son mezclados -
5 en 176 ml de tolueno absoluto y 17,6 ml de ciclohexanona con
1,76 g de isopropilato de aluminio en 50 ml de tolueno abs-
soluta y son calentados durante 3 horas, separando lenta -
mente por destilación. Luego se diluye con éter, se lava -
con ácido sulfúrico 2n y con agua, se seca y se concentra
10 por evaporación. El residuo es cromatografiado sobre gel -
de sílice. Se obtienen 4,3 g de 15 β ,16 β -metilen-3-oxo-4-
androsten- $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' \int perhidrofuran-2'-ona. Una
muestra rescritalizada en diisopropiléter/acetona funde a
178,5-179,5°C.

15 UV: $\xi_{241} = 16.500.$

4,2 g de 15 β ,16 β -metilen-3-oxo-4-androsten- $\sqrt{17}$
 $(\beta-1')$ -espiro-5' \int perhidrofuran-2'-ona son calentados a
reflujo durante 18 horas en 84 ml de butanol terciario con
4,2 g de clorano. El disolvente es separado por destila
20 ción en vacío y el residuo es cromatografiado sobre gel -
de sílice. Para la purificación ulterior se utiliza la -
cromatografía preparativa en capas. Se obtienen en forma
de aceite 1,1 g de 15 β ,16 β -metilen-3-oxo-4,6-androstadien-
 $\sqrt{17}(\beta-1')$ -espiro-5' \int perhidrofuran-2'-ona.

25 UV: $\xi_{284} = 25.700.$

Si se utiliza como material de partida 17 β -hi-
droxi-17 α -(3-hidroxipropil)-15 α ,16 α -metilen-4,6-androsta

dien-3-ona, éste se puede obtener también del siguiente modo:

11,0 g de 3β -hidroxi- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-4-androsten-17-ona (preparada de acuerdo con la memoria de patente alemana 2.109.555) son mezclados en 300 ml de tetrahidrofurano absoluto con 4,8 g de litio y 60 ml de 1-bromo-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-propano y son calentados a reflujo durante 2,5 horas. Tras el enfriamiento, se separa del litio que no ha reaccionado y se precipita en hielo/agua. El precipitado es filtrado, recogido en cloruro de metileno, la fase orgánica es lavada con agua, es secada sobre sulfato de sodio y concentrada por evaporación en vacío. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 16,8 g de $15\alpha,16\alpha$ -metilen- 17α - $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-iloxi)-propil $\sqrt{7}$ -5-androsten- $3\beta,17\beta$ -diol. Una muestra recristalizada en diisopropiléter funde a $147,5-149,5^{\circ}\text{C}$.

15,8 g de $15\alpha,16\alpha$ -metilen- 17α - $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-iloxi)-propil $\sqrt{7}$ -5-androsten- $3\beta,17\beta$ -diol en 316 ml de tolueno y 31,6 ml de ciclohexanona son calentados a ebullición y mezclados con una solución de 3,16 g de isopropilato de aluminio en 30 ml de tolueno. A continuación, con lenta destilación, se agita durante 45 minutos más. Tras el enfriamiento se diluye con éter, se lava con ácido sulfúrico diluido y con agua, se seca y se concentra por evaporación. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 12,0 g de 17β -hidroxi-

15 α ,16 α -metilen-17 α - β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-propil-4-androsten-3-ona.

UV: $\epsilon_{242} = 15.900$.

5 800 mg de 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-17 α - β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-propil-4-androsten-3-ona son calentados a reflujo durante 1 hora en 16 ml de metanol y 3,2 ml de agua con 400 mg de ácido oxálico. La solución de reacción es diluida con éter, lavada con agua a neutralidad, secada y concentrada por evaporación. El residuo es recristalizado
10 en diisopropiléter/acetona. Se obtienen 450 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-15 α ,16 α -metilen-4-androsten-3-ona de punto de fusión 187,5-188,5°C.

UV: $\epsilon_{242} = 16.200$.

15 10,0 g de 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-17 α - β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-propil-4-androsten-3-ona son calentados a reflujo durante 18 horas en 100 ml de butanol terciario con 10,0 g de cloranilo. Se separa por filtración del precipitado depositado (hidroquinona y cloranilo no reaccionado), el filtrado se diluye con éter, se lava con solución de bicarbonato de sodio y con agua, se seca y se
20 concentra por evaporación. Se obtienen 10 g de 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-17 α - β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-propil-4,6-androstadien-3-ona bruta. UV: $\epsilon_{285} = 18.500$.

25 10 g de 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-17 α - β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-propil-4,6-androstadien-3-ona bruta son calentados a reflujo durante 1 hora en 200 ml de metanol y 40 ml de agua con 5,0 g de ácido oxálico. Luego se incorpora con agitación en hielo/agua, el precipitado se separa por filtración, se recoge en cloruro de metileno, la
30 fase orgánica se lava con agua, se seca y se concen-

tra por evaporación en vacío. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 7,5 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-15 α ,16 α -metilen-4,6-androstadien-3-ona. Una muestra recristalizada en diisopropiléter/aceto na funde a 180,5-181,5 $^{\circ}$ C.

5 UV: $\epsilon_{285} = 26.900$.

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento, farmacológicamente activos, pueden ser utilizados de acuerdo con métodos en sí conocidos como medicamentos, especialmente para la administración por vía -
10 oral.

La dosificación del compuesto de acuerdo con el invento se encuentra, en el caso de seres humanos, entre - 20 y 500 mg/día.

Los siguientes ejemplos deben explicar el inven-
15 to.

EJEMPLO 1

12,0 g de 3-oxo-4,6,15-androstatrien- $\sqrt{17}$ (β -1')-
aspiro-5' $\sqrt{7}$ perhidrofuran-2'-ona son mezclados en 60 ml de
cloruro de metileno con 36 ml de etilenglicol, 24 ml de ox
20 toéster trietílico de ácido fórmico y 120 mg de ácido pa-
ra-toluenosulfónico y son agitados durante 75 minutos a -
50 $^{\circ}$ C. Luego la solución de reacción es mezclada con 3 ml
de piridina, diluída con éter, lavada con agua, secada y
concentrada por evaporación en vacío hasta sequedad. Se ob
25 tienen 13,5 g de 3,3-etilendioxi-4,6,15-androstatrien- $\sqrt{17}$
(β -1')-aspiro-5' $\sqrt{7}$ perhidrofuran-2'-ona bruta.

13,5 g de 3,3-etilendioxi-4,6,15-androstatrien-
17(β -1')-espiro-5']perhidrofuran-2'-ona son disueltos en
650 ml de tetrahidrofurano, enfriados en baño de hielo, mez-
clados con agitación con 2,9 g de alanato de litio y se
5 continúan agitando durante 30 minutos, prosiguiendo el en-
friamiento. El reactivo en exceso es luego descompuesto -
con agua, la solución de reacción es diluida con cloruro
de metileno, lavada con ácido sulfúrico 2n y con agua, se-
cada y concentrada por evaporación en vacío. El residuo es
10 cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 5,1 g de
17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-4,6,15-androstatrien-3-
ona.

$$\text{UV: } \epsilon_{285} = 25,200.$$

EJEMPLO 2

15 420 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-
4,6,15-androstatrien-3-ona son agitados a 50°C durante 17
horas en 8,4 ml de metanol y 1,68 ml de agua con 0,84 ml
de ácido tioacético. Luego se diluye con cloruro de meti-
leno, se lava con solución de bicarbonato de sodio y con
20 agua, se seca y se concentra por evaporación en vacío. El
residuo es purificado mediante cromatografía preparativa
en capas. Tras recristalización en diisopropiléter/aceto-
na se obtienen 320 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -
(3-hidroxiopropil)-4,15-androstadien-3-ona de punto de fu-
25 sión 138,5-140°C.

$$\text{UV: } \epsilon_{238} = 18.200$$

EJEMPLO 3

150 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidro
xipropil)-4,15-androstadien-3-ona son dejados reposar a -
la temperatura ambiente durante 18 horas en 0,5 ml de piri
5 dina con 0,3 ml de anhídrido de ácido acético. Luego se -
diluye con éter, se lava con solución de bicarbonato de -
sodio y con agua, se seca y se concentra por evaporación
en vacío. El residuo es purificado mediante cromatografía
preparativa en capas. Se obtienen 115 mg de 17 α -(3-aceto
10 xipropil)-7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-4,15-androstadien-3-
ona.

UV: ϵ_{238} = 17.800.

EJEMPLO 4

500 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi
15 4,6,15-androstatrien-3-ona son agitados a 50°C durante
17 horas en 10 ml de metanol y 2 ml de agua con 1 ml de
ácido tiopropiónico. Luego se somete a tratamiento tal
como se describe en el ejemplo 2. Tras purificar por me-
dio de cromatografía preparativa en capas se obtienen -
20 410 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi
propil)-7 α -propionil
tio-4,15-androstadien-3-ona.

UV: ϵ_{238} = 17.600.

EJEMPLO 5

1,0 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi
25 4,6,15-androstatrien-3-ona son agitados a la temperatura
ambiente durante 48 horas en 10 ml de piridina con 1 g de

anhídrido de ácido succínico. Se diluye con éter, se lava -
con agua, se seca y se concentra por evaporación en vacío.
El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtie
nen 850 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxipropil)-
5 4,6,15-androstatrien-3-ona.

UV: $\epsilon_{285} = 24.500$.

600 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxi-
propil)-4,6,15-androstatrien-3-ona son mezclados en 40 ml
de metanol absoluto con una solución metanólica aproximada
10 mente 0,1 n de amoníaco hasta el punto de equivalencia. La
solución de reacción es luego concentrada ampliamente en va
cío y precipitada en éter absoluto enfriado con hielo. El
precipitado es filtrado con succión, lavado con éter abso-
luto y secado. Se obtienen 350 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-
15 hidroxisucciniloxipropil)-4,6,15-androstatrien-3-ona en for
ma de sal amónica.

UV: $\epsilon_{285} = 24.600$.

EJEMPLO 6

2,1 g de yoduro de trimetilsulfoxonio son agita-
20 dos a la temperatura ambiente durante 1,5 horas en 40 ml -
de dimetilsulfóxido con 390 mg de suspensión oleosa al 55%
de hidruro de sodio. A esta solución se añaden bajo nitró-
geno 1,5 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-propil)-4,6,15-an-
drostatrien-3-ona y se agitan a la temperatura ambiente du
25 rante 24 horas. Tras precipitación con hielo/agua el preci
pitado se filtra, se lava con agua, se recoge en cloruro de

metileno, se seca y se concentra por evaporación. El residuo es purificado mediante varias operaciones de cromatografía preparativa en capas. Se obtienen 350 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β -metilen-4,15-androsta-

5 dien-3-ona.

UV: $\epsilon_{266} = 18.000.$

EJEMPLO 7

2,0 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-15 α , 16 α -metilen-4,6-androstadien-3-ona son mezclados en 40 ml

10 de metanol y 8 ml de agua con 4 ml de ácido tioacético y son agitados a 50°C durante 18 horas. Se diluye con éter, se lava con solución de bicarbonato de sodio y con agua, se seca y se concentra por evaporación en vacío. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Tras recris-

15 talización en diisopropiléter/acetona se obtienen 1,4 g de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-15 α ,16 α -metilen-4-androsten-3-ona de punto de fusión 209-210,5°C.

UV: $\epsilon_{238} = 17.700.$

EJEMPLO 8

20 250 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-15 α ,16 α -metilen-4-androsten-3-ona son dejados reposar a la temperatura ambiente durante 5 horas en 1 ml de piridina y 0,5 ml de anhídrido de ácido acético. Tras precipitación con hielo/agua el precipitado es separado -

por filtración, recogido en éter, lavado con agua, secado y concentrado por evaporación. El residuo es purificado mediante cromatografía preparativa en capas. Se obtienen 185 mg de 17 α -(3-acetoxipropil)-7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-15 α ,
 5 16 α -metilen-4-androsten-3-ona.

UV: ϵ_{238} = 17.400.

EJEMPLO 9

250 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-
 xipropil)-15 α ,16 α -metilen-4-androsten-3-ona son dejados re
 10 posar a la temperatura ambiente durante 24 horas en 1 ml
 de piridina y 0,5 ml de anhídrido de ácido butírico. Se di-
 luye con éter, se lava con agua, se seca y se concentra por
 evaporación en vacío hasta sequedad. El residuo es purifi-
 cado mediante cromatografía preparativa en capas. Se ob-
 15 tienen 205 mg de 7 α -acetiltio-17 α -(3-butiriloxipropil)-17 β -
 hidroxi-15 α ,16 α -metilen-4-androsten-3-ona en forma de acei
 te.

UV: ϵ_{238} = 17.100.

EJEMPLO 10

20 500 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-
 xipropil)-15 α ,
 16 α -metilen-4,6-androstadien-3-ona son agitados a 50°C duran
 te 24 horas en 5 ml de metanol y 1 ml de agua con 1 ml de -
 ácido tiopropiónico. Se diluye con éter, se lava con solu -
 ción de bicarbonato de sodio y con agua, se seca y se concen
 25 tra por evaporación en vacío. El residuo es purificado median
 te cromatografía preparativa en capas. Se obtienen 310 mg de

17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-15 α ,16 α -metilen-7 α -propioniltio-4-androsten-3-ona.

UV: $\xi_{238} = 17.500.$

EJEMPLO 11

5 600 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-15 α ,
16 α -metilen-4,6-androstadien-3-ona son calentados a reflujo
durante 30 minutos en 6 ml de piridina con 600 mg de anhídri
do de ácido succínico. Se diluye con éter, se lava con agua,
se seca y se concentra por evaporación en vacío. El resi -
10 duo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 580
mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-succiniloxi-propil)-15 α ,
16 α -metilen-4,6-androstadien-3-ona en forma de aceite.

UV: $\xi_{285} = 23.500.$

15 250 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxi-
propil)-15 α ,16 α -metilen-4,6-androstadien-3-ona son disuel-
tos en 25 ml de metanol absoluto y hechos reaccionar con -
solución metanólica 0,1 n de metilato de potasio hasta el
punto de equivalencia. La solución de reacción es concen-
trada en vacío hasta aproximadamente 5 ml y luego precipita
20 da en éter absoluto. El precipitado es filtrado con succión,
lavado con éter absoluto y secado. Se obtienen 210 mg de
17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxi-propil)-15 α ,16 α -meti-
len-4,6-androstadien-3-ona como sal potásica.

UV: $\xi_{285} = 25.100.$

EJEMPLO 12

250 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxi-
propil)-15 α ,16 α -metilen-4,6-androstadien-3-ona son hechos
reaccionar y tratados, tal como se describe en el ejemplo
5 7, con solución metanólica 0,1 n de metilato de sodio. Se
obtienen 185 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxi-
propil)-15 α ,16 α -metilen-4,6-androstadien-3-ona en forma -
de sal sódica.

$$\text{UV: } \xi_{284} = 24.800.$$

10 EJEMPLO 13

1,4 g de yoduro de trimetilsulfoxonio son agita-
dos a la temperatura ambiente durante 2 horas en 28 ml de
dimetilsulfóxido con 171 mg de suspensión oleosa al 80% -
de hidruro de sodio. A la solución casi transparente se -
añade, bajo nitrógeno, 1,0 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi
15 propil)-15 α ,16 α -metilen-4,6-androstadien-3-ona y se sigue
agitando a la temperatura ambiente durante 24 horas. Lue-
go se incorpora con agitación en hielo/agua, el precipita
do se separa por filtración, se lava con agua y se recoge
20 en cloruro de metileno. Tras el secado y la concentración
por evaporación, el residuo es purificado mediante varias
operaciones de cromatografía preparativa en capas. Se ob-
tienen 130 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-
propil)-6 β ,7 β ;
15 α ,16 α -dimetilen-4-androsten-3-ona.

25 UV: $\xi_{265} = 17.500.$

EJEMPLO 14

10,0 g de 15 β ,16 β -metilen-3-oxo-4,6-androstadien-
/17(β -1')-espiro-5']perhidrofuran-2'-ona son mezclados en
50 ml de cloruro de metileno con 30 ml de etilenglicol, 20
5 ml de ortoéster trietílico de ácido fórmico y 300 mg de áci
do para-toluenosulfónico y agitados durante 75 minutos a -
50°C. Se añaden 3 ml de piridina, la solución de reacción
se diluye con éter, se lava con agua, se seca y se concen-
tra por evaporación en vacío hasta sequedad. Se obtienen
10 12 g de 3,3-etilendioxi-15 β ,16 β -metilen-4,6-androstadien-
/17(β -1')-espiro-5']perhidrofuran-2'-ona bruta.

12 g de 3,3-etilendioxi-15 β ,16 β -metilen-4,6-an-
drostadien-/17(β -1')-espiro-5']perhidrofuran-2'-ona son
disueltos en 600 ml de tetrahidrofurano absoluto, enfria-
15 dos en baño de hielo, mezclados agitando con 2,75 g de ala
nato de litio, y se sigue agitando durante 30 minutos a la
temperatura del baño de hielo. El reactivo en exceso es des
compuesto con agua y la solución de reacción es diluída
con cloruro de metileno. Se lava con ácido sulfúrico 2n y
20 con agua, se seca y se concentra por evaporación en vacío
hasta sequedad. Tras cromatografía sobre gel de sílice se
obtienen 4,5 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-15 β ,
16 β -metilen-4,6-androstadien-3-ona. Una muestra recrista-
lizada en diisopropiléter/acetona funde a 200-201,5°C.
25 UV: $\epsilon_{285} = 25.500$.

EJEMPLO 15

500 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipropil)-15 β ,
16 β -metilen-4,6-androstadien-3-ona son agitados a la tem-
peratura ambiente durante 17 horas en 10 ml de metanol y 2
5 ml de agua con 1 ml de ácido tioacético. Luego se diluye -
con éter, se lava con solución de bicarbonato de sodio y con
agua, se seca y se concentra por evaporación en vacío. El -
residuo es purificado mediante cromatografía preparativa en
capas y es recristalizado en diisopropiléter/acetona. Se ob-
10 tienen 350 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxipro-
pil)-15 β ,16 β -metilen-4-androsten-3-ona de punto de fusión
206-208°C.

UV: $\epsilon_{238} = 18.800$.

EJEMPLO 16

15 100 mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidro-
xipropil)-15 β ,16 β -metilen-4-androsten-3-ona son dejados re-
posar a la temperatura ambiente durante 18 horas en 0,5 ml
de piridina con 0,2 ml de anhídrido de ácido propiónico. La
solución de reacción es diluída con éter, lavada con solu-
20 ción de bicarbonato de sodio y con agua, secada y concentra-
da por evaporación en vacío. El residuo es purificado me-
diante cromatografía preparativa en capas. Se obtienen 65
mg de 7 α -acetiltio-17 β -hidroxi-17 α -(3-propioniloxipropil)-
15 β ,16 β -metilen-4-androsten-3-ona.

25 UV: $\epsilon_{238} = 18.600$.

EJEMPLO 17

200 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi**propil**)-15 β ,
16 β -metilen-4,6-androstadien-3-ona son dejados reposar a
la temperatura ambiente durante 24 horas en 4 ml de meta-
5 nol y 0,8 ml de agua con 0,4 ml de ácido tiopropiónico. Se
somete a tratamiento tal como se describe en el ejemplo -
11. Después de purificación mediante cromatografía preparati
va en capas se obtienen 145 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidro
xipropil)-15 β ,16 β -metilen-7 α -propioniltio-4-androsten-3-
10 ona.

UV: $\epsilon_{237} = 18.100.$

EJEMPLO 18

1,0 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi**propil**)-15 β ,
16 β -metilen-4,6-androstadien-3-ona son dejados reposar a
15 la temperatura ambiente durante 48 horas en 10 ml de piri
dina con 1,0 g de anhídrido de ácido succínico. Se diluye
con éter, se lava con agua, se seca y se concentra por -
evaporación en vacío. El residuo es cromatografiado sobre
gel de sílice. Se obtienen 720 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-
20 hidroxisucciniloxipropil)-15 β ,16 β -metilen-4,6-androsta-
dien-3-ona en forma de aceite.

UV: $\epsilon_{285} = 24.700.$

500 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisuccinilo**xip**
propil)-15 β ,16 β -metilen-4,6-androstadien-3-ona son disuel-
25 tos en 35 ml de metanol absoluto y hechos reaccionar con

solución metanólica 0,1 n de metilato de potasio hasta el punto de equivalencia. Luego la solución de reacción es ampliamente concentrada en vacío y precipitada en éter absoluto enfriado con hielo. El precipitado es filtrado -
5 con succión, lavado con éter absoluto y secado. Se obtienen 420 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxisucciniloxipropil)-15 β ,16 β -metilen-4,6-androstadien-3-ona como sal potásica.

UV: $\epsilon_{285} = 24.500$.

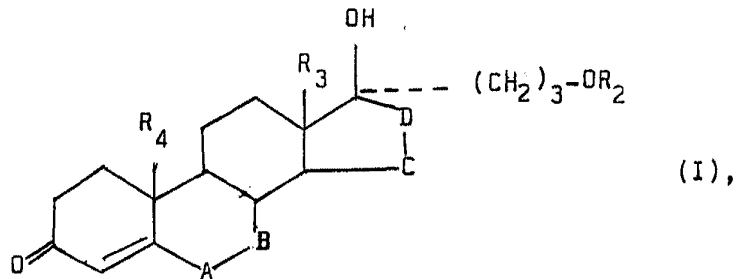
10 EJEMPLO 19

2,1 g de yoduro de trimetilsulfoxonio son agitados a la temperatura ambiente durante 1,5 horas en 40 ml de dimetilsulfóxido con 390 mg de suspensión oleosa al 55% de hidruro de sodio. A esta solución se añaden bajo nitrógeno 1,5 g de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-
15 propil)-15 β ,16 β -metilen-4,6-androstadien-3-ona y se sigue agitando durante 24 horas a la temperatura ambiente. Tras precipitar con hielo/agua el precipitado, se separa por filtración, se lava con agua y se recoge en cloruro de metileno. Tras el
20 secado y la concentración por evaporación, el residuo se purifica mediante varias operaciones de cromatografía preparativa en capas. Se obtienen 220 mg de 17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-
propil)-6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimetilen-4-androsten-3-ona.

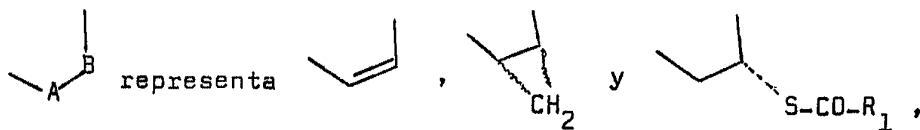
25 UV: $\epsilon_{266} = 17.900$.

- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de 17β-hidroxi-4-androsten-3-onas de la fórmula general I



5 en donde R_2 representa hidrógeno o un radical de ácido orgánico; R_3 representa metilo o etilo; R_4 representa hidrógeno o metilo;



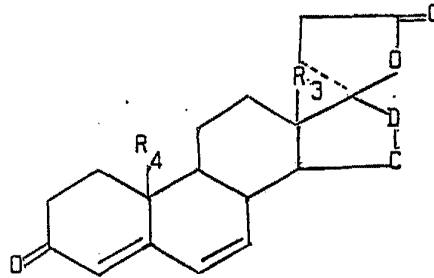
teniendo R_1 el significado de un radical alcoholo inferior;

10 y



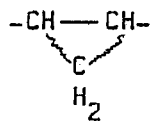
caracterizado porque se trata con hidruro de litio y aluminio en un disolvente aprótico 3-ceto-4,6-androstadien-espi

rolactonas de la fórmula general II



(II),

en donde -C-D-, R_3 y R_4 tienen los significados indicados
en la fórmula I, siendo provisto el grupo 3-ceto de antema
5 no con un grupo protector y a) caso de que -A-B- deba repre
sentar la agrupación $-\text{CH}_2-\text{CH}---\text{S}-\text{CO}-\text{R}_1-\text{R}_1$, se hace reaccionar
con un ácido tioalcanoico en un disolvente orgánico prático
o mezclas de tales disolventes, eventualmente en presencia
de un inductor de disolución, o b) caso de que -A-B- deba -
10 representar la agrupación



se somete de manera en sí conocida a metile

nación con metiluro de dimetilsulfoxonio en dimetilsulfóxido
en calidad de disolvente, y caso de que R_2 represente un ra
dical de ácido, se esterifica con adición de un catalizador
15 de esterificación, eventualmente se saponifica parcialmente
el éster obtenido, y en caso deseado se esterifica con el -
ácido a fin de cuentas deseado y eventualmente se transforma



en su sal.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque caso de que R_2 represente el radical de un ácido dibásico, se transforma el hemiacilato en la sal de amonio, de metal alcalino o de metal alcalino-térreo.

3.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 17 β -HIDROXI-4-ANDROSTEN-3-ONAS"

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

Madrid, 5 MAY, 1978

Judy

J. P. ...