

H/v.

230256



- 1 -

230256

Memoria Descriptiva

para

una Patente de Invención,
por veinte años en España

a favor de

The Upjohn Company
- sociedad de EE. UU. -

residente en

Kalamazoo (Michigan)
(Estados Unidos de América del Norte)

- sin mas señas -

por:

" PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTEROIDES "

Prioridad solicitud patente norteamericana Serial N^o 527.118
del día 8 de Agosto de 1955.

INVENTOR: D. Milton Edwin HERR; súbdito de EE. UU.



2.-

230256

El presente invento se refiere a nuevos 17-alquil-17-hidroxi-esteroides y ésteres de los mismos.

Uno de los objetos del presente invento es proporcionar nuevas 9 α -halo-11 β -hidroxi-17-alquilttestosteronas, 9 α -halo-11-ceto-17-alquilttestosteronas, 17-ésteres de las mismas y productos intermedios en su producción mediante el procedimiento para la producción de los mismos. Otros objetos se comprenderán fácilmente por los especializados en el ramo a que pertenece el presente invento.

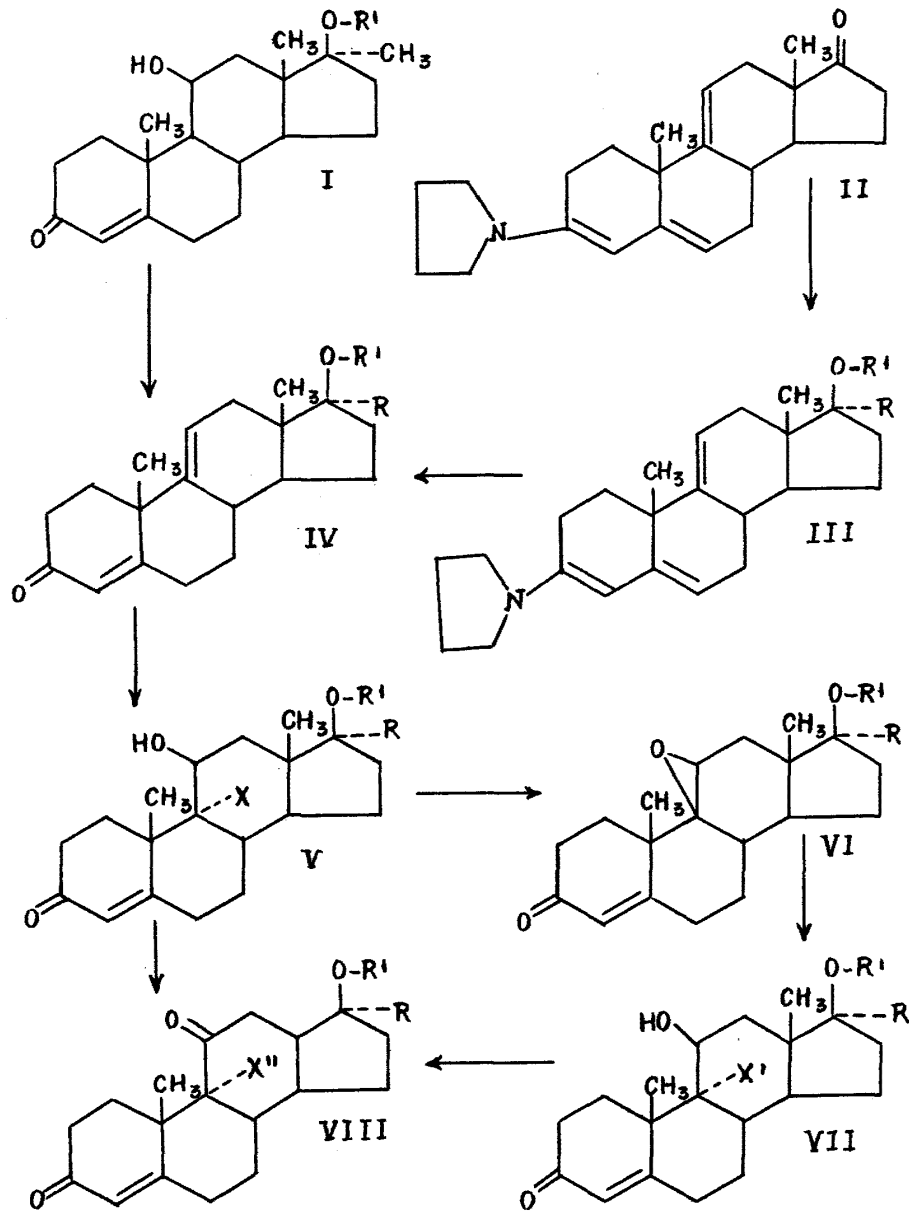
Según el presente invento las nuevas 9 α -halo-11 β -hidroxi-17-alquilttestosteronas, 9 α -halo-11-ceto-17-alquilttestosteronas y sus ésteres 17 pueden prepararse partiendo de 9(11)-dehidro-17-alquilttestosterona mediante la conocida 3-pirrolidil-enamina de 4,9(11)-androstadieno-3,17-diona (II) [Heyl y Herr, J. Am. Chem. Soc., 77 489 (1955)], la 11 β -hidroxi-17-metilttestosterona o sus ésteres (I) o la 11 α -hidroxi-17-metilttestosterona o sus ésteres (patente de los Estados Unidos 2.660.586) (I) como se demuestra por las siguientes fórmulas:



7

3.-

230256





7 A

4.-

230256

en que R es un grupo alquílico inferior que contiene menos de 3 átomos de carbono, esto es metilo o etilo; R' es hidrógeno o el radical acílico de un ácido carboxílico de hidrocarburo conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono inclusive; X es un halógeno con un peso atómico desde 79 a 127 inclusive, esto es bromo o yodo; X' es un halógeno con un peso atómico desde 19 a 36 inclusive, esto es fluor o cloro y X'' es un halógeno con un peso atómico desde 19 a 127 inclusive, esto es fluor, cloro, bromo o yodo.

10 Siguiendo la serie de reacciones después descritas para la conversión de 11 α -hidroxi-17-metiltestosterona (I) en 9 α -fluor-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona y sus ésteres (VII), aunque sustituyendo 10-normetil-11 α -hidroxi-17-metiltestosterona (patente norteamericana 2.660.586) como el esteroide de partida se han producido así 9 α -fluor-10-normetil-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona y sus ésteres 17. Estos compuestos son también agentes anabólicos poderosos orales que poseen actividad androgénica.

20 La reacción de 9(11)-dehidro-17-metiltestosterona con un exceso molar de oxalato de dietilo y un equivalente molar de metóxido sódico en alcohol butílico terciario se puede obtener el enolato sódico de su derivado 2-etoxioxalílico. Después de neutralizar la disolución con ácido acético y de tratarla con un equivalente molar de bromo alrededor de menos 10^o C, se produce la 2-bromo-21-etoxioxalil-9(11)-dehidro-17-metiltestosterona. Después de eliminar con metóxido sódico en metanol el gru-



7 A

5.-

230256

po 2-etoxioxalilo, se deshidrohalogena la 2-bromo-9(11)-dehidro-17-metiltestosterona con colidina en reflujo en 3-ceto-17 α -metil-1,4,9(11)-androstatrieno-17 β -ol. Empleando este compuesto como esteroide de partida en las reacciones para convertir la 9(11)-dehidro-17-metiltestosterona en la 9 α -fluor-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona y sus ésteres 17, se producen el 3-ceto-9 α -fluor-17 α -metil-1,4-androstadieno-11 β ,17 β -diol y sus ésteres 17, p. ej. un éster de ácido carboxílico de hidrocarburo conteniendo desde 1 a 12 átomos de carbono inclusive, p. ej. un ácido designado en el párrafo siguiente al ejemplo 4. Estos compuestos poseen también actividad androgénica y pronunciada actividad anabólica por vía oral.

La nueva 9 α -halo-11 β -hidroxi-17-alquilttestosterona y sus ésteres 17 (VII) y la 9 α -halo-11-ceto-17-alquilttestosterona y sus ésteres 17 (VIII) poseen pronunciada actividad androgénica y actividad anabólica por vía oral. Por ejemplo la 9 α -fluor-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona posee una actividad anabólica oral aproximadamente 18 a 19 veces y una actividad androgénica oral de unas 10 veces la de la 17-metiltestosterona. Además es considerablemente menos tóxica y sorprendentemente no manifiesta el efecto secundario de la retención desagradable de la sal que se podía esperar de un compuesto 9 α -fluor. La 9 α -fluor-11-ceto-17-metiltestosterona posee una actividad androgénica oral que es más de 12 veces la de la 11-metiltestosterona y su actividad anabólica oral es más de cinco veces la de la 17-metiltestosterona. De modo



230256

5 similar los correspondientes compuestos 9 α -cloro poseen actividades anabólica y androgénica orales tan elevadas como la de los ésteres 17 de los dos compuestos 9 α -fluoer y 9 α -cloro. La 9 α -bromo- y la 9 α -yodo-11-ceto-17-metiltestosterona y sus ésteres 17 poseen también actividad anabólica y androgénica.

10 Los nuevos agentes andrógenos y anabólicos del presente invento, especialmente los VII y VIII pueden utilizarse como terapéutica sustitutiva del gonadal macho encastrados prepuberales y pospuberales, en el enanismo pituitario, en la enfermedad Simmond, en la dismenorrea y para suprimir la lactación. Su actividad anabólica puede utilizarse para aumentar el peso, la fuerza muscular y para aumentar la sensación de bienestar y el equilibrio positivo del nitrógeno en las deficiencias pituitarias. Mediante el ajuste de las dosis puede
15 conseguirse un resultado anabólico favorable sin apreciable efecto androgénico, si esto fuese conveniente.

20 Los nuevos agentes andrógenos y anabólicos del presente invento se propinan normalmente por vía oral, p. ej. como tabletas, cápsulas o en la forma de preparaciones fluidas de buen sabor, en las que además puede incorporarse, si se quiere, un estrógeno, p. ej. estrona, etradiol, estradiol, propionato de 21- β -ciclopentilo para la terapia combinada andrógena-estrógena.

25 Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar los productos y procedimientos del presente invento, aunque no deben considerarse como limitativos.



230256

Ejemplo 1: 9(11)-dehidro-17-metiltestosterona (IV)

5 A una disolución agitada de 100 gramos de 11 β -hidroxi-4-androsteno-3,17-diona en un litro de piridina seca se agrega a la temperatura del local y en atmósfera de nitrógeno, 60
10 gramos de N-bromoacetamida rápidamente. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y luego se enfrió hasta diez grados centígrados. En la disolución enfriada se hizo borbotar anhídrido sulfuroso gaseoso hasta que la mezcla dió una reacción negativa con papel acidificado de yoduro de almidón. La mezcla se diluyó con cuatro litros de agua y se enfrió hasta cero grados centígrados próximamente durante tres horas. Así se precipitó la 4,9(11)-androstadieno-3,17-diona [Heyl y Herr, J. Am. Chem. Soc., 77, 488 (1955)], la cual después de filtrar, lavar con agua y secar, tenía un peso de 80 gramos y fundió a 197-203 grados centígrados.

15 A una disolución caliente de 56,8 gramos de 4,9(11)-androstadieno-3,17-diona en 800 ml. de metanol se agregaron 25 ml de pirrolidina, después de lo cual el producto empezó a precipitar inmediatamente. Se dejó enfriar la disolución a la
20 temperatura del local y luego se enfrió a cero grados centígrados durante tres horas. Se filtró el precipitado cristalino, se lavó con metanol y luego se secó proporcionando 59 gramos de la 3-enamina de la 4,9(11)-androstadieno-3,17-diona (II) (3-pirrolidil-3,5,9(11)-androstatrieno-17-ona) (Heyl y Herr, loc. cit.) que funde con descomposición por encima de 165 grados centígrados.

25 A una disolución agitada de 700 ml de una disolución



230256

cuatro veces molar de bromuro de metil-magnesio en eter dietílico se agregó a gotas y en una atmósfera de nitrógeno, una disolución de 59 gramos de la 3-enamina de 4,9(11)-androstadieno-3,17-diona (II) en un litro de tetrahidrofurano estrictamente anhidro durante un periodo de 15 minutos. Después de terminada la adición, se calentó la mezcla y se destiló de ella el disolvente hasta que la temperatura de destilación alcanzó sesenta grados centígrados. Protegiéndola de la humedad y del oxígeno atmosférico, se calentó con reflujo la mezcla durante 18 horas. Luego se enfrió la disolución en baño con agua de hielo y después se le agregó de modo continuo 430 ml de agua. Manteniendo la mezcla bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron luego 260 ml de ácido acético cristalizante y después un litro de metanol y luego la mezcla se calentó hasta que se disolvió toda la 3-enamina precipitada de la 9(11)-dehidro-17-metiltestosterona (III).

A la disolución conteniendo la 3-enamina de la 9(11)-dehidro-17-metiltestosterona (III) se agregaron luego 700 mililitros de hidróxido sódico acuoso al 10 % y después la mezcla se calentó a su temperatura de reflujo durante 30 minutos para hidrolizar el grupo enamina, regenerando de este modo el grupo Δ^4 -3-ceto. Luego se enfrió la mezcla a la temperatura del local, se acidificó con ácido acético y después se destiló a presión reducida hasta que se alcanzó un volumen residual de 1,5 litros próximamente. Después de agregar una mezcla de 100 mililitros de ácido clorhídrico concentrado y 100 gramos de hielo se extrajo el residuo con porciones de 800, 500, 400 y 400 mililitros de cloruro de metileno. Los extractos reunidos se



9.-

230256

5 lavaron sucesivamente con agua, hidróxido sódico diluido y agua y se secaron. Se destiló el disolvente de la disolución secada y el residuo se disolvió en una mezcla de 100 mililitros de cloruro de metileno y 250 ml de benceno y cromatografió sobre 700 gramos de alúmina activada. La columna se desarrolló con 500 ml de benceno dos litros de Skellysolve B de hidrocarburos hexano más cuatro por ciento de acetona, dos litros de Skellysolve B más siete por ciento de acetona, dos litros de Skellysolve B más once por ciento de acetona, cuatro litros de Skellysolve B más catorce por ciento de acetona y finalmente dos litros de Skellysolve B más diecisiete por ciento de acetona. Las fracciones eluadas conteniendo desde once hasta diecisiete por ciento de acetona se reunieron y se destiló de ellas el disolvente para obtener un producto crudo que, cristalizado en acetona diluida, proporcionó 26,8 gramos de 9(11)-dehidro-17-metiltestosterona (IV), con punto de fusión de 167 a 170 grados centígrados.

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 exactamente, aunque sustituyendo el bromuro de etil-magnesio al bromuro de metil-magnesio, se obtiene la 9(11)-dehidroxi-17-metiltestosterona.

Ejemplo 2: 9(11)-dehidro-17-metiltestosterona (IV)

25 Medio gramo de 11-ceto-17~~o~~-metil-testosterona (patente norteamericana 2.678.933) se disolvió en 5 mililitros de metanol absoluto y se mezcló con medio mililitro de pirrolidina a una temperatura de unos cincuenta grados centígrados. Se dejó la mezcla enfriar a la temperatura del local y después de media hora próximamente la 3-enamina de la 11-ceto-17-metiltes-



10.-

230256

5 testosterona [3-(N-pirrolidil)-17 α -metil-17 β -hidroxi-3,5-androsta-
dieno-11-ona] que precipitó, se eliminó por filtración y se se-
có al vacío. El rendimiento de 3-enamina de alta pureza fué de
0,452 gramos con punto de fusión de 180 a 195 grados centígra-
dos con descomposición.

10 Una disolución de 1,79 gramos de la 3-enamina de la
11-ceto-17 α -metiltestosterona en una mezcla de 25 mililitros
de benceno exento de tiofeno y 25 mililitros de éter anhidro
se agregó a gotas agitando mecánicamente a una mezcla de medio
15 gramo de hidruro de litio-aluminio y 85 mililitros de éter se-
co. La adición requirió unos 5 minutos y la agitación se conti-
nuó durante otros 15 minutos. Luego agitando se agregaron a go-
tas con precaución diez mililitros de acetato de etilo y después
diez mililitros de agua. La mezcla resultante se concentró al
20 vacío hasta una papilla espesa. Luego se agregó 100 mililitros
de metanol y se agitó la mezcla durante diez minutos a una tem-
peratura de unos cincuenta grados centígrados. Después se agre-
garon dieciocho mililitros de hidróxido sódico acuoso al cinco
por ciento y la agitación se continuó a la misma temperatura
25 durante otros diez minutos. Después de agregar cinco mililitros
de ácido acético, se concentró la mezcla al vacío. Se agregó
una mezcla de cincuenta mililitros de agua y ocho mililitros
de ácido clorhídrico concentrado y el producto sólido se recu-
peró por filtración, se lavó con agua y se secó al aire. El
rendimiento en 11 β -hidroxi-17 α -metiltestosterona (I) fué de
1,29 gramos; punto de fusión 207 grados centígrados. Recrista-
lizando en una mezcla de cloruro de metileno y Skellysolve B



11.-

230256

hidrocarburos hexano se obtuvieron 0,977 gramos de 11 β -hidroxi-17 α -metiltestosterona; punto de fusión 209 a 211 grados centígrados y con un $[\alpha]_D^{25}$ de más de 128 grados en cloroformo.

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{36}O_2$: C, 75,44; H, 9,49.

Hallado : C, 75,14; H, 9,85.

A la disolución agitada de un gramo de 11 β -hidroxi-17-metiltestosterona (I) en diez mililitros de piridina seca se agregaron en porciones a 25 grados centígrados y en atmósfera de nitrógeno, 0,5 gramos de N-bromo-acetamida. Se continuó la agitación durante quince minutos, se enfrió luego la mezcla a diez grados centígrados y se hizo borbotar anhídrido sulfuroso dentro de la disolución fría hasta que se obtuvo una prueba negativa con papel acidificado de yoduro de almidón. Luego se agregaron diez mililitros de agua a la mezcla y después una mezcla de quince mililitros de ácido clorhídrico concentrado mezclado con 25 gramos de hielo. El sólido precipitado se separó, lavó con agua, se secó y después se cristalizó primeramente en una mezcla de cloruro de metileno y Skellysolve B (hidrocarburos de hexano) y después en acetona diluida obteniéndose 9(11)-dehidro-17-metiltestosterona con punto de fusión de 170 a 172 grados centígrados.

Ejemplo 3: 9(11)-dehidro-17-metiltestosterona (IV)

Una disolución caliente de un gramo de 11 α -hidroxi-17-metiltestosterona (I), (patente norteamericana 2.670.586) en dos mililitros de piridina seca se mezcló con un gramo de cloruro de para-toluenosulfonilo. Se mantuvo la mezcla a la temperatura del local durante 18 horas y luego se vertió en 25



230256

6 mililitros de agua. Se agitó la mezcla hasta que se solidificó el aceite precipitado. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó para obtener 1,41 gramos de 11 α -(p-toluenosulfoniloxi)-17 α -metil-17 β -hidroxi-4-androsteno-3-ona que fundió a 144-148 grados centígrados con descomposición y después de cristalizar en una mezcla de cloruro de metileno y de hidrocarburos de hexano, fundió a 141-144 grados centígrados con descomposición y poseía un $[\alpha]_D$ de más de 41 grados en cloroformo y el análisis siguiente:

10 Calculado para $C_{27}H_{36}O_5S$: C, 68,61; H, 7,68; S, 6,78.

Hallado : C, 68,86; H, 7,86; S, 6,89.

15 Una mezcla de un gramo de la 11 α -(p-toluenosulfoniloxi)-17 α -metil-17 β -hidroxi-4-androsteno-3-ona así obtenida, 0,2 gramos de formiato sódico, 0,57 mililitros de agua y 14 mililitros de etanol absoluto se calentaron a su temperatura de reflujo durante 19 horas. Se enfrió la disolución y luego se vertió sobre cincuenta gramos de una mezcla de hielo y agua, agitando. El precipitado resultante se filtró y secó obteniendo 0,59 gramos de 9(11)-dehidro-17-metiltestosterona que fundió a 156-160

20 grados centígrados y después de cristalizar en una mezcla de cloruro de metileno e hidrocarburos de hexano, fundió a 167-170 grados centígrados y poseía un $[\alpha]_D$ de más de 57 grados en cloroformo y el análisis siguiente:

25 Calculado para $C_{20}H_{28}O_2$: C, 79,96; H, 9,39.

Hallado: C, 79,59; H, 9,08.

Ejemplo 4: 17-acetato de 9(11)-dehidro-17-metiltestosterona (IV)

Una disolución de 9(11)-dehidro-17-metiltestostero-



7

13.-

230256

na en piridina seca se trató con anhídrido acético, siendo la relación molar del esteroide al anhídrido acético de uno a tres próximamente y la mezcla resultante se calentó con reflujo durante seis horas. Luego se enfrió la mezcla, se diluyó con agua agitando y por filtración se separó el precipitado sólido obtenido. Este sólido se lavó con disolución de ácido clorhídrico acuoso al dos por ciento y con agua, y después se secó al vacío. Separado por recristalización o por cromatografía dió un 17-acetato de 9(11)-dehidro-17-metiltestosterona purificado. De modo análogo la 9(11)-dehidro-17-metiltestosterona se convierte en otros 17-acilatos de 9(11)-dehidro-17-metiltestosterona por esterificación del grupo hidroxil-17, p. ej. por reacción con el anhídrido ácido adecuado, cloruro o bromuro ácido, cambio de éster por éster, ácido en presencia de catalizador de la esterificación etc. Ejemplos de 17-acilatos de 9(11)-dehidro-17-metiltestosteronas (IV, $R = CH_3$, $R' = \text{acilo}$) ya preparados comprenden aquellos en que el grupo acilo es el radical acilo de p. ej. un ácido alifático inferior, p. ej. el ácido fórmico, propiónico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico, trimetilacético, 2-metilbutírico, 3-etilbutírico, hexanoico, dietilacético, trietilacético, heptanoico, octanoico, α -etilisovalérico u otros ácidos carboxílicos de hidrocarburos conteniendo desde uno a doce átomos de carbono inclusive, p. ej. el ácido ciclopropilidenoacético, ciclopentilfórmico, ciclopentilacético, β -ciclopentilpropiónico, ciclohexilfórmico, ciclohexilacético, β -ciclohexilpropiónico, un ácido arílico o alcarílico, p. ej. el benzoico 2, 3 ó 4-metilbenzoico, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6- 3,4-



7 AG

14.-

230256

y 3,5-dimetilbenzoico, etilbenzoico, 2,4,6-trimetilbenzoico, α -naftoico, 3-metil- α -naftoico, fenilacético, fenilpropiónico, etc.

5 Los ésteres del ácido 17-carboxílico de la 9(11)-dehidro-17-etiltestosterona se preparan del mismo modo partiendo de 9(11)-dehidro-17-etiltestosterona.

Ejemplo 5: 9 α -bromo-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona (V)

10 A una disolución de un gramo de 9(11)-dehidro-17-metiltestosterona (IV) en cincuenta mililitros de acetona se agregaron a gotas, agitando y a quince grados centígrados un gramo de N-bromoacetamida disuelto en 25 mililitros de agua. Luego se agregó poco a poco a la misma temperatura una disolución de 20 mililitros de ácido perclórico 0,8 N. Después de

15 veinte minutos se agregó una cantidad suficiente de disolución acuosa saturada de sulfito sólido para suprimir el color amarillo de la disolución. La mezcla resultante se diluyó después con cien mililitros de agua, precipitando así un gramo de 9 α -bromo-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona como agujas con punto de fusión de 153 a 155 grados centígrados. De modo análogo los

20 ésteres del ácido 17-carboxílico de la 9(11)-dehidro-17-metiltestosterona (V, R=CH₂, R'=Ac), p. ej. un éster citado en el párrafo siguiente al ejemplo 4, preferentemente el acetato, se convierten de modo similar en un éster del ácido 17-carboxílico de la 9 α -bromo-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona.

25 Haciendo reaccionar 9 α -bromo-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona o su éster 17 quitado anteriormente, con yoduro sódico en acetona, siguiendo las técnicas conocidas en el arte,



15.-

230256

puede obtenerse 9 α -yodo-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona y sus ésteres respectivamente.

La 9 α -bromo-11 β -hidroxi-17-etiltestosterona y los ésteres 17 del ácido carboxílico se preparan de modo análogo sustituyendo la 9(11)-dehidro-17-etiltestosterona y sus ésteres 17 del ácido carboxílico respectivamente, como esteroide de partida en la reacción descrita en el ejemplo 5.

En la reacción del ejemplo 5 la N-bromoacetamida produce in situ ácido hipobromoso. Pueden utilizarse otras N-bromocamidas y N-bromoimidas o una disolución de ácido hipobromoso ya formado.

Ejemplo 6: 9,11 β -epoxi-17-metiltestosterona (VI)

Una suspensión de un gramo de 9 α -bromo-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona (V) en 30 mililitros de metanol se tituló con un equivalente molar de hidróxido sódico acuoso 0,1 N. La mezcla resultante se diluyó con cincuenta mililitros de agua y luego se enfrió a cero grados centígrados próximamente, con lo que se precipitaron 0,64 gramos de 9,11 β -epoxi-17-metiltestosterona con punto de fusión de 170 a 176 grados centígrados, la cual, después de cristalizar en metanol diluido, fundió a 165-172 grados centígrados (con sublimación) y tenía un $[\alpha]_D$ de menos de cuarenta grados en cloroformo y el análisis siguiente:

Calculado para $C_{20}H_{28}O_2$: C, 75,92; H, 8,92.

Hallado: C, 75,60; H, 8,96.

Del mismo modo descrito en el ejemplo 5 los ésteres 17 de 9 α -bromo-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona, p. ej. los



230258

acilatos 17 de la 9α -bromo- 11β -hidroxi-17-metiltestosterona, en los que el radical acilo es el de un ácido citado en el párrafo siguiente al ejemplo 4, se convierten en ésteres 17 del ácido carboxílico de 9, 11β -epoxi-17-metiltestosterona.

5 La 9, 11β -epoxi-17-metiltestosterona y sus ésteres 17 del ácido carboxílico se preparan también sustituyendo 9α -yodo- 11β -hidroxi-17-metiltestosterona y sus ésteres del ácido carboxílico respectivamente, como esteroide de partida en la reacción descrita en el ejemplo 6.

10 La 9, 11β -epoxi-17-etiltestosterona y sus ésteres 17 del ácido carboxílico se preparan del modo análogo sustituyendo la 9α -bromo- 11β -hidroxi-17-etiltestosterona y sus ésteres 17 del ácido carboxílico respectivamente, como esteroide de partida en la reacción descrita en el ejemplo 6.

15 Ejemplo 7: 9α -fluor- 11β -hidroxi-17-metiltestosterona (VII)

A una disolución de 0,5 gramos de 9, 11β -epoxi-17-metiltestosterona (VI) en diez mililitros de cloruro de metileno se agregaron dos mililitros de ácido hidrefluorhídrico acuoso al cuarenta y ocho por ciento. Se agitó la mezcla a la temperatura del local durante cinco horas y luego con precaución se vertió agitando en una mezcla de 6 gramos de bicarbonato sódico en una mezcla de hielo y agua. El esteroide precipitado se extrajo con cloruro de metileno, se lavó el extracto con agua y luego se secó. De la disolución secada se destiló el disolvente y el residuo se cristalizó en cloruro de metileno obteniendo 148 miligramos de 9α -fluor- 11β -hidroxi-17-metiltestosterona con punto de fusión de 265 grados centígrados con des-

20

25



7 A

17.-

230256

composición y poseyendo un $[\alpha]_D$ de más de 110 grados en cloroformo y el siguiente análisis.

Calculado para $C_{20}H_{29}O_3F$: C, 71,40; H, 8,69; F, 5,65

Hallado : C, 71,71; H, 8,66; F, 5,75.

5

De modo análogo se prepara la 9 α -fluor-11 β -hidroxi-17-etiltestosterona sustituyendo como esteroide de partida en el ejemplo 7 la 9,11 β -epoxi-17-etiltestosterona.

Ejemplo 8: 17-acetato de 9 α -fluor-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona (VII).

10

Siguiendo exactamente el procedimiento del ejemplo 7, aunque sustituyendo un equivalente molar de 17-acetato de 9,11 β -epoxi-17-metiltestosterona como esteroide de partida se obtiene el 17-acetato de 9 α -fluor-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona.

15

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 8 aunque sustituyendo como esteroide de partida otros ésteres 17 del ácido carboxílico de la 9,11 β -epoxi-17-metiltestosterona, p. ej. una 17-acilato de 9,11 β -epoxi-17-metiltestosterona, en el que el radical acilo es el de un ácido citado en el párrafo siguiente al ejemplo 4, se obtienen otros 17 ésteres de la 9 α -fluor-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona, p. ej. los 17-acilatos de la 9 α -fluor-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona, en los que el radical acilo es el de un ácido carboxílico de hidrocarburo conteniendo desde 1 á 12 átomos de carbono, por ejemplo un ácido alifático inferior, p. ej. el fórmico, propiónico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico, trimetilacético, 2-metilbutírico, 3-etilbutírico, hexanoico, dietilacético, tri-

25



230256

etilacético, heptanoico, octanoico, α -etilisovalérico, ciclopropilideno acético, un ácido cicloalifático, p. ej. el ciclo-pentilfórmico, ciclopentil acético, β -ciclopentilpropiónico, ciclohexil fórmico, ciclohexil acético, β -ciclohexil propiónico, un ácido arílico o alcarílico, p. ej. el benzoico 2-, 3-, o 4-
5 metilbenzoico, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5-dimetilbenzoico, etilbenzónico, 2,4,6-trimetilbenzoico, α -naftoico, 3-metil- α -naftoico, un ácido aralguílico, p. ej. el fenilacético, fenil propiónico, etc.

10 De modo análogo se preparan los 17-acilatos de la 9 α -fluor-11 β -hidroxi-17-etiltestosterona sustituyendo un 17-acilato de 9,11 β -epoxi-17-etiltestosterona p. ej. en el que el radical acilo es el de un ácido citado en el párrafo siguiente al ejemplo 8, como esteroide de partida en la reacción del ejemplo 8.
15

Ejemplo 9: 9 α -cloro-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona.

20 Siguiendo exactamente el procedimiento del ejemplo 7, aunque sustituyendo el ácido clorhídrico anhídrido por el ácido fluorhídrico se obtiene la 9 α -cloro-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona.

25 De modo análogo se obtienen ésteres 17 del ácido carboxílico, p. ej. los 17-acilatos de la 9 α -cloro-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona en los que el radical acilo es el de un ácido citado en el párrafo siguiente al ejemplo 4 sustituyendo un 17-acilato de la 9,11 β -epoxi-17-metiltestosterona, p. ej. en el que el radical acilo es el de un ácido citado en el párrafo siguiente al ejemplo 4, como esteroide de partida en la reacción des-



19.-

230256

crita en el ejemplo 9.

6 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, pero sustituyendo como esteroide de partida la 9,11 β -epoxi-17-etiltestosterona o un 17-acilato de 9,11 β -epoxi-17-etiltestosterona, en el que el radical acilo es p. ej. el de un ácido citado en el párrafo siguiente al ejemplo 4, se obtiene la 9 α -cloro-11 β -hidroxi-17-etiltestosterona y los 17-acilatos de la 9 α -cloro-17-etiltestosterona respectivamente.

10 Los 17-acilatos de la 9 α -cloro- y las 9 α -fluor-11 β -hidroxi-17-alciltestosteronas, citados anteriormente se preparan también por esterificación de los correspondientes compuestos libres 17-hidroxi de la manera descrita en el ejemplo 4.

Ejemplo 10: 9 α -fluor-11-ceto-17-metiltestosterona (VIII).

15 A una disolución de 0,457 gramos de 9 α -fluor-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona (VII) en 20 mililitros de ácido acético cristalizante se agregó una disolución de 0,25 gramos de trióxido cromo y un mililitro de agua en 20 mililitros de ácido acético. La mezcla se mantuvo a la temperatura del local durante 4,5 horas y luego se mezcló con 5 mililitros de metanol. Por destilación se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo seco se mezcló con 20 mililitros de agua. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y luego se secó obteniendo 0,362 gramos de 9 α -fluor-11-ceto-17-metiltestosterona con punto de fusión de 208 a 212 grados centígrados y después de cristalizar en metanol diluido y luego en una mezcla de acetona e hidrocarburos de hexano fundió a 213-220 grados cen-

20

25



20.-

230256

tigrados, poseyendo un $[\alpha]_D$ de más de 144 grados en cloroformo y el análisis siguiente:

Calculado para $C_{20}H_{27}O_2F$: C, 71,83; H, 8,14; F, 5,68

Hallado : C, 72,13; H, 8,30; F, 5,83.

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 10, aunque sustituyendo como esteroide de partida un 17-acilato de 9 α -fluor-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona, citado en el párrafo siguiente al ejemplo 4, se obtienen ésteres de 9 α -fluor-11-ceto-17-metiltestosterona, p. ej. los 17-acilatos de 9 α -fluor-11-ceto-17-metiltestosterona, en los que el radical acilo es p. ej. el de un ácido citado en el párrafo siguiente al ejemplo 4.

15 De modo análogo sustituyendo la 9 α -cloro-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona como el esteroide de partida en la reacción descrita en el ejemplo 10, se obtiene la 9 α -cloro-11-ceto-17-metiltestosterona.

20 Sustituyendo la 9 α -fluor-11 β -hidroxi-17-etiltestosterona o los 17-acilatos de 9 α -fluor-11 β -hidroxi-17-etiltestosterona en los que el radical acilo es p. ej. el de un ácido citado en el párrafo siguiente al ejemplo 8, como esteroide de partida en el ejemplo 10, se obtiene la 9 α -fluor-11-ceto-17-etiltestosterona y los 17-acilatos de 9 α -fluor-11-ceto-17-etiltestosterona respectivamente. La 9 α -cloro-11-ceto-17-etiltestosterona y sus 17-acilatos se preparan de modo análogo de los correspondientes compuestos 9 α -cloro-11 β -hidroxi.

3-ceto-9 α -fluor-17 α -metil-1,4-androstadieno-11 β ,17 β -diol

Ocho mililitros (0,068 mol) de oxalato de etilo y 10,6

5

10

15

20

25



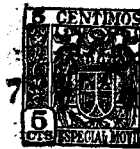
21.-

230256

5 mililitros (0,023 mol) de una disolución metanólica 2,2 normal de metóxido sódico se agrega a una disolución de 6,3 gramos (0,021 mol) de 9(11)-dehidro-17-metiltestosterona en 100 mililitros de alcohol butílico terciario anhidro a unos 50 grados centígrados. La mezcla se mantiene a la temperatura del local durante tres horas, durante cuyo tiempo se precipita el enolato sódico de la 2-etoxioxalil-9(11)-dehidro-17-metiltestosterona. La mezcla se neutraliza con ácido acético cristalizabile.

10 A la disolución así obtenida de la 2-etoxioxalil-9(11)-dehidro-17-metiltestosterona se agregan 140 mililitros de metanol, la mezcla se enfría a cero grados centígrados en un baño de hielo y luego se agrega a gotas una disolución de 3,7 gramos (0,023 mol) de bromo en 74 mililitros de metanol durante un periodo de unos 15 minutos para producir 2-bromo-9(11)-dehidro-17-metiltestosterona. A la mezcla resultante se agregan unos 25 miligramos de fenol y 35 mililitros (0,05 mol) de una disolución metanólica 1,5 normal de metóxido sódico, después de lo cual se calienta la mezcla durante 5 minutos en un baño de vapor y luego se agrega la disolución fría al agua. Se forma un precipitado de 2-bromo-9(11)-dehidro-17-metiltestosterona que se lava bien con agua y se seca en un desecador al vacío.

20 Una mezcla de 758 miligramos (0,2 milimol) de 2-bromo-9(11)-dehidro-17-metiltestosterona y 1,2 mililitros de γ -colidina se calienta a la temperatura de reflujo de la mezcla durante 30 minutos y luego se enfría a la temperatura del local. La mezcla enfriada se diluye con éter y el hidrobromuro de colidina que se precipita, se separa de la disolución por filtración. El filtrado se lava con ácido sulfúrico diluido y luego con agua

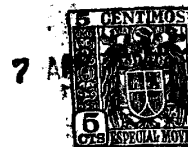


230256

y después se seca sobre sulfato sódico anhidro. La disolución secada se priva del disolvente y el residuo oleoso se cromatografía sobre 4 gramos de alúmina. La columna se desarrolla con Skellysolve B hidrocarburos de hexano conteniendo cantidades crecientes de acetona. Así de los otros productos de la reacción se aísla el 3-ceto-17 α -metil-1,4,9(11)-androstatrieno-17 β -ol.

5 Siguiendo exactamente los procedimientos de los ejemplos 5 a 7, aunque sustituyendo como esteroide de partida el 3-ceto-17 α -metil-1,4,9(11)-androstatrieno-17 β -ol, se obtiene la 1-dehidro-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona que se
10 convierte en sus ésteres del ácido carboxílico del hidrocarburo 17 siguiendo el procedimiento del ejemplo 6 y el párrafo siguiente; De modo análogo se prepara por el procedimiento del ejemplo 9 la 1-dehidro-9 α -cloro-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona empleando en la reacción descrita en el ejemplo 9 el 3-ceto-17 α -metil-9,11 β -epoxi-1,4-androstadieno-17 β -ol. Su 17-acetato
15 se prepara sustituyendo el alcohol libre como esteroide de partida del ejemplo 8. Otros ésteres del ácido carboxílico del hidrocarburo 17 se preparan del modo descrito en el párrafo siguiente al ejemplo 8. La 1-dehidro-9 α -fluor-11-ceto-17-metiltestosterona y sus ésteres se preparan sustituyendo la 1-dehidro-9 α -fluor-11 β -hidroxi-17-metiltestosterona y sus 17-ésteres respectivamente en la reacción descrita en el ejemplo 10.
20

- - - - -



23.-

230256

N O T A.-

=====

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para la obtención de un esteroide Δ^4 -3-ceto-9 α -halo-11 β -hidroxi-17 β -oxi-17 α -alquílico, caracterizado porque comprende la operación de hacer reaccionar con un halogenhídrico, cuyo halógeno posee un peso atómico de 19 a 36 inclusive, un esteroide Δ^4 -3-ceto-9,11 β -epoxi-17 β -oxi-17 α -alquílico, en el que el grupo 17 α -alquilo, contiene menos de 10 3 átomos de carbono y el grupo 17 β -oxi se selecciona del grupo constituido por hidroxí y aciloxi, en el que el radical acilo es el de un ácido carboxílico orgánico que contiene de 1 a 12 átomos de carbono inclusive, para producir así un esteroide Δ^4 -ceto-9 α -halo-11 β -hidroxi-17 β -oxi-17 α -alquílico.

15 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque el grupo 17 α -alquilo es metilo, el grupo 17 β -oxi es hidroxí y el halogenhídrico es ácido fluorhídrico.

20 3.- Procedimiento para la obtención de un esteroide 3-ceto-9 α -halo-11 β -hidroxi-17 β -oxi-17 α -alquílico, caracterizado porque comprende las fases de (1) hacer reaccionar ácido hipobromoso con un esteroide $\Delta^{4,9(11)}$ -3-ceto-17 β -oxi-17 α -alquílico, en el que el grupo 17 α -alquilo contiene menos de 3 átomos de carbono y el grupo 17 β -oxi se selecciona del grupo constituido por hidroxí y aciloxi, en el que el radical acilo es 25



230256

5 el de un ácido carboxílico orgánico que contiene de 1 a 12 átomos de carbono inclusive, para producir el correspondiente esteroide 9 α -bromo-11 β -hidroxi; (2) el hacer reaccionar el esteroide Δ^4 -3-ceto-9 α -bromo-11 β -hidroxi-17 β -oxi-17 α -alquílico así producido con una base para obtener el correspondiente esteroide 9,11 β -epoxi; y (3) el hacer reaccionar un halogenhídrico cuyo halógeno tiene un peso atómico de 19 a 36 inclusive con el esteroide Δ^4 -3-ceto-9,11 β -epoxi-17 β -oxi-17 α -alquílico así producido para obtener un esteroide Δ^4 -3-ceto-9 α -halo-11 β -hidroxi-17 β -oxi-17 α -alquílico.

10

4.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 3, caracterizado porque el grupo 17 α -alquilo es metilo y el grupo 17 β -oxi es hidroxi.

15 5.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 3, caracterizado porque el halogenhídrico es ácido fluorhídrico.

20 6.- Procedimiento para la obtención de una 9 α -fluor-11 β ,17 β -dihidroxi-17 α -metil-4-androsteno-3-ona, caracterizado porque comprende las fases de (1) hacer reaccionar 17 β -hidroxi-17 α -metil-4,9(11)-androstadieno-3-ona con ácido hipobromoso acuoso para producir 9 α -bromo-11 β ,17 β -dihidroxi-17 α -metil-4-androsteno-3-ona; (2) el hacer reaccionar el esteroide 9 α -bromo-11 β -hidroxi así producido con un hidróxido de metal alcalino para producir 9,11 β -epoxi-17 β -hidroxi-17 α -metil-4-androsteno-3-ona; y (3) el hacer reaccionar el esteroide 9,11 β -epoxi así producido con ácido fluorhídrico para obtener la 9 α -fluor-11 β ,17 β -dihidroxi-17 α -metil-4-androsteno-3-ona.

25



7 A

25.-

230256

7.- Procedimiento para la obtención de esteroides.
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

5 Consta esta memoria de veinticinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 7 de Agosto de 1956.

GUILLEMO ROEB
P.A.