

AÑO 1957

Expediente núm. 235688



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** invención por 20 años, en España

a favor de

SOCIETÀ FARMACEUTICI ITALIA, de nacionalidad

italiana domiciliado en MILAN (Italia)

calle de Via F. Turati núm. 18

por:

« PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 4-CLORO-3-CETO- Δ^4 -ESTEROIDES »

Nº 1362

Agente Sr. Jaime Isern Miralles



235688

235688

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

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 4-CLORO-3-CETO- Δ^4 -ESTEROIDES", a favor de la firma italiana SOCIETÀ FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en MILAN, Italia, Via Filippo Turati 18.

-000-

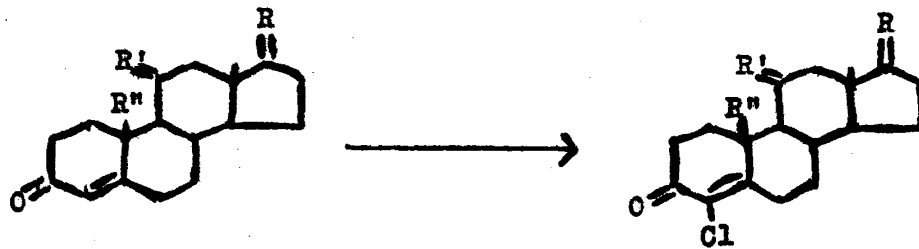
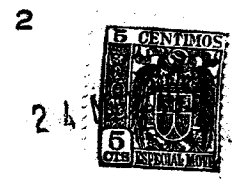
MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto del presente invento es la preparación de 4-cloro-3-ceto- Δ^4 -esteroides.

Los 4-cloro-3-ceto- Δ^4 -esteroides objeto de la presente invención son preparados haciendo reaccionar 3-ceto-
5 - Δ^4 -esteroides con cloro, o un compuesto que cede cloro, en un disolvente orgánico no clorable (por ejemplo tetracloruro de carbono) en presencia o en ausencia de una base terciaria (por ejemplo piridina).

El procedimiento objeto de la presente invención
10 puede ser representado por las siguientes fórmulas:

235688



en las cuales

R es (H)OR''', =O, (CH₃)OH, (C₂H₅)OH, (H)COCH₃, (H)COCH₂OCOCH₃,

(OH)COCH₂OCOCH₃;

R' es H₂, (H)OH, =O;

5 R'' es H, CH₃, y

R''' es acilo.

Los compuestos objeto de la invención tienen gran interés farmacológico.

10 Por ejemplo, el acetato de 4-cloro-testosterona (en el cual R es (H)OCOCH₃; R' es H₂, R'' es CH₃), el ciclo-pentil-propionato de 4-cloro-19-nor-testosterona (en el cual R es (H)OCO-
-CH₂◻, R' es H₂ y R'' es H), el acetato de 4-cloro-19-nor-
-testosterona (en el cual R es (H)OCOCH₃, R' es H₂ y R'' es H),
15 han mostrado una elevada actividad anabólica sobre las pretef-
nas sin una acción androgénica equivalente.

20 El procedimiento objeto de la presente invención permite obtener con buenos rendimientos, los 4-cloro-3-ceto-
-△⁴-esteroides directamente de los 3-ceto-△⁴-esteroides sin
pasar por los 4,5-epoxi-3-ceto-esteroides según se ha descri-
to en nuestra solicitud de patente número 10 596/55, deposti-
tada en 20 de Julio de 1955 y titulada "Análogos de hormo-
nas esteroidales substituídas en posición 4 y procedimiento
para obtenerlos". El procedimiento objeto de la presente in-
vención es nuevo y sorprendente porque la cloración de un
25 3-ceto-△⁴-esteroide podría haber conducido a un 6-cloro- o

235688 24 M

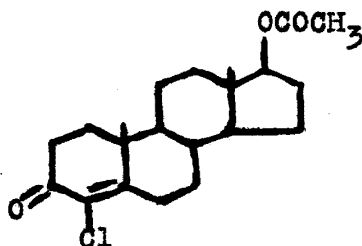


2-cloro-3-ceto- Δ^4 -esteroide en analogía con lo que ocurre en la bromación. Hemos encontrado, por el contrario, y esto es el objeto de la presente invención, que el producto principal de la reacción de un 3-ceto- Δ^4 -esteroide con cloro, o con un compuesto que cede cloro, es un 4-cloro-derivado.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla.

EJEMPLO 1.

Acetato de 4-clorotestosterona.



Se coloca 2 g de acetato de testosterona disueltos en 20 cc de tetracloruro de carbono anhidro y 10 cc de piridina anhidra, en un frasco de cuatro cuellos provisto de agitador, termómetro, embudo separador, y de un tubo de cloruro cálcico. Entonces se añade 14 cc de una solución 1.7 molar de cloro en tetracloruro de carbono mientras se mantiene la temperatura a unos -5°C . Inicialmente se produce un ligero desarrollo de calor y la precipitación de un sólido blanco. Después de la adición se continúa agitando durante 15 minutos y la mezcla es dejada reposar entonces sin enfriamiento ulterior, de modo que la temperatura de la mezcla reaccional alcanza lentamente la temperatura ambiente. 5 horas después del principio de la reacción se añade 200 cm^3 de CCl_4 , la solución es tratada con una solución de bisulfito sódico, con ácido clorhídrico diluido, con una solución diluida de bicarbonato sódico, con agua, y finalmente secada, destilando



235688 24 MAR

el disolvente.

Se obtiene un residuo de 2.2 g que, recristalizado de 150 cm³ de etanol, da 1.5 g de acetato de 4-cloro-testosterona, punto de fusión 228-230°C, (alfa)_D²⁰ = +120° (en cloroformo); λ_{max.} = 255 mμ; ε = 13200.

EJEMPLO 2.

Acetato de 4-cloro-testosterona.

2 g de acetato de testosterona disueltos en 30 cm³ de CCl₄, son tratados a -10°C con 4 cm³ de una solución 1.7 molar de cloro en CCl₄ (= 1.1 mols de cloro). Después de 5 horas a temperatura ambiente, la solución incolora es tratada con una solución diluída de NaHSO₃, con NaHCO₃, con agua, y secada; el CCl₄ es evaporado. El residuo, recristalizado de etanol, da 0.7 g de acetato de 4-cloro-testosterona, punto de fusión 226-230°C.

EJEMPLO 3.

A 2 g de acetato de testosterona en 20 cm³ de CCl₄ y 20 cm³ de piridina, calentada a 50°C, se añade 4.6 cm³ de una solución 1.7 molar de cloro en CCl₄. La temperatura es elevada a 65-70°C y se observa la formación de un precipitado marrón. El todo es agitado durante 30 minutos a 50°C, se añade CCl₄, la solución es tratada con una solución de NaHSO₃, con ácido clorhídrico diluído, NaHCO₃ diluído, con agua, y es secada y destilada. Después de cristalización de etanol, se obtiene 0.9 g de acetato de 4-cloro-testosterona, en el cual se observa el punto de fusión de 228-230°C.

EJEMPLO 4.

Acetato de 4-cloro-testosterona.

Se trata 4 g de testosterona a temperatura ambiente con 16 cm³ de piridina y 4 cm³ de anhídrido acético durante



235688

20 horas. A esta solución, colocada en un frasco de tres cuellos provisto de un agitador y de un condensador de reflujo, se añade 20 cm³ de CCl₄ y 17 cm³ de una solución 1.7 molar de cloro en CCl₄. Se nota un fuerte calentamiento y la formación de un precipitado oscuro. Después de cuatro horas a temperatura ambiente la mezcla reaccional es diluida con CCl₄, tratada con una solución de NaHSO₃, con ácidos diluidos, álcalis diluidos y agua hasta que la solución es neutralizada; entonces es secada y el CCl₄ es evaporado.

Se obtiene un residuo de 4.4 g que, por recristalización de 100 cm³ de etanol, proporciona 2.4 g de acetato de 4-cloro-testosterona, con un punto de fusión de 227-230°C.

EJEMPLO 5.

Acetato de 4-cloro-testosterona.

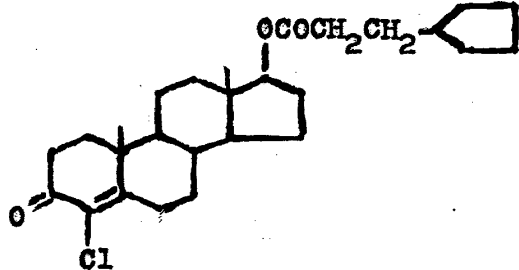
Se disuelve 3.3 g de acetato de testosterona en 40 cm³ de ácido acético y se los calienta durante una hora en baño maría con 1.08 g de butilo terciario-hipeclorite.

La solución es concentrada al vacío, el residuo es recuperado con alcohol y los cristales formados son filtrados y recristalizados de etanol.

Se obtiene 0.9 g de acetato de 4-cloro-testosterona; punto de fusión 226-229°C.

EJEMPLO 6.

Ciclopentilpropionato de 4-cloro-testosterona.



Se opera según se ha descrito en el ejemplo 1, par-

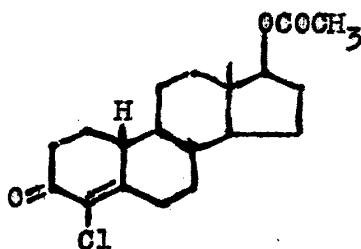
235688²⁴

tiendo de 2 g de ciclopentilpropionato de testosterona.

Se obtiene 1.2 g de ciclopentilpropionato de 4-cloro-testosterona, punto de fusión 108-110°C.

EJEMPLO 7.

5 Acetato de 4-cloro-19-nortestosterona.

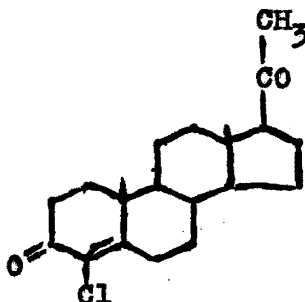


Se opera según se ha descrito en el ejemplo 1, partiendo de 0.5 g de acetato de 19-nortestosterona.

Se obtiene 0.3 g de acetato de 4-cloro-19-nortestosterona, punto de fusión 168-170°C; $\lambda_{\text{max.}} = 255 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 13800$.

10 EJEMPLO 8.

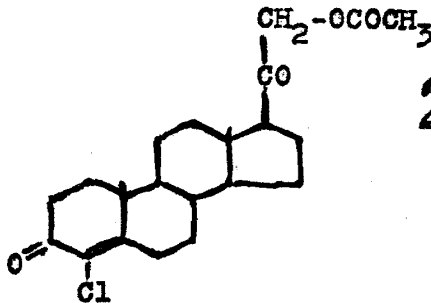
4-cloro-progesterona.



15 A 2 g de progesterona disueltos en 20 cm³ de CCl₄ y 8 cm³ de piridina, se añade a 0°C 5 cm³ de una solución 1.7 molar de cloro en CCl₄. 5 horas más tarde la mezcla de reacción es diluida con CCl₄, tratada con una solución de NaHSO₃, con ácidos diluidos, álcalis diluidos y agua, y secada evaporando CCl₄. El residuo es recristalizado de etanol y da 0.9 g de 4-cloro-progesterona, punto de fusión 216-219°C; $\lambda_{\text{max.}} = 257 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 12950$.



24 MAR

EJEMPLO 9.Acetato de 4-cloro-desoxicorticoesterona.

235688

5 A 1 g de acetato de desoxicorticoesterona en 10 cm³ de CCl₄ y 2.5 cm³ de piridina, se añade 7 cm³ de una solución 1.7 molar de cloro en CCl₄, a -10°C. 5 horas más tarde la mezcla de reacción es diluida con CCl₄, tratada con una solución de NaHSO₃, con ácidos, álcalis diluidos, agua y secada, evaporando el disolvente.

10 Por cristalización de etanol y enfriando a 0°C, se recupera cristales que tienen un punto de fusión de 185°C, los cuales, después de una segunda cristalización, dan 0.35 g de acetato de 4-cloro-desoxicorticoesterona, punto de fusión 190-192°C; λ_{max.} = 255 mμ; ε = 13500.

15 La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras variantes que difieran en detalle de las indicadas y a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, ser realizada con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.



NOTA

235688

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana número 7825/56 del 25 de Mayo 1956.

5 1. Procedimiento para preparar 4-cloro-3-ceto- Δ^4 -
-esteroides, caracterizado porque un 3-ceto- Δ^4 -esteroide
disuelto en un disolvente orgánico inerte al cloro, es hecho
reaccionar con cloro o con un reactivo químico que cede cloro.

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado
porque se utiliza tetracloruro de carbono como disolvente
orgánico.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado
porque la cloración se produce en presencia de piridina.

15 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado
porque la cloración se produce a temperaturas incluidas entre
-15 y +60°C.

20 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado
porque como reactivo orgánico que cede cloro se utiliza
hipoclorito de butilo terciario, y ácido acético como
disolvente orgánico.

6. Procedimiento para preparar 4-cloro-3-ceto- Δ^4 -
-esteroides.

25 Según se describe y reivindica en la presente memoria
descriptiva que consta de ocho hojas foliadas y mecanografiadas
por una sola cara.

Madrid, 24 de Mayo 1957.

JAIME BERN MIRALLES

P. P.

tr: mor
O. mo