

AÑO

Expediente núm.

250199



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

CIBA SOCIETE ANONYME, de nacionalidad
suiza, domiciliado en Basilea, Suiza,
calle de núm.

por:

"Procedimiento para la obtención de nuevos halogeno-
androstenos".

Nº 15631

Agente Sr. GOMEZ-ACEBO Y MODET.

PATENTE DE INVENCION

CIBA CASE 4069/E

17



250199

Memoria Descriptiva

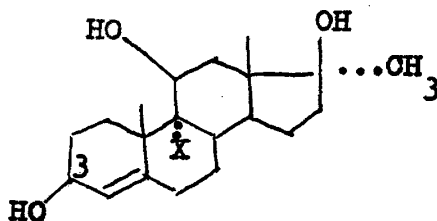
sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos
"halogeno-androstenos".

Solicitante:

C I B A, Société Anonyme, entidad suiza, domiciliada
en BASILEA, Suiza.

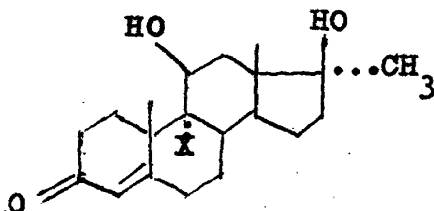
El objeto de la presente invención es la obtención
de nuevos halógeno-androstenos altamente eficaces
endrogénicamente, de la fórmula



donde X significa un átomo de cloro o fluoro, así como
de sus 3-ésteres. Los productos del presente procedimiento



se obtienen si los compuestos de la fórmula



donde X significa un átomo de cloro o fluoro, se reducen con hidruros de metal ligero complejos y los compuestos obtenidos, en caso dado, se transforman en sus 3-ésteres.

5. Para la reducción según la presente invención se tratan los materiales iniciales con un hidruro de metal ligero complejo, tal como por ejemplo hidruro de litio-aluminio, hidruro de litio-boro, hidruro de sodio o potasio-boro, en presencia de disolventes adecuados, tales como éter, dioxano, tetrahidrofurano, alcoholes, ésteres acéticos. El aislamiento de los compuestos Δ^4 -3-hidroxi se efectúa en forma conocida, por ejemplo, por cristalización y/o cromatografía. Contrariamente a los materiales iniciales, con ácido sulfúrico concentrado, da un tinte rojo característico.
10. Los Δ^4 -17 -metilo-9 -halógeno-androsteno-3,11,17-trioles, se pueden esterificar en forma conocida en la posición 3. En estos ésteres los restos ácidos son aquellos de ácidos carbónicos saturados o sin saturar, alifáticos o cicloalifáticos, aromáticos o heterocíclicos, por ejemplo, del ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, de los ácidos butíricos, ácidos valerianicos, tales como ácido n-valerianico o ácido trimetilacético, de los ácidos caprónicos, tal como ácido β -trimetilo-
- 15.
- 20.



- 3 -

250199

- propiónico o ácido dietilacético, de los ácidos oenántico, caprílico, pelargónico, caprínico, undecílico, por ejemplo del ácido undecilénico, de los ácidos laurínico, miristínico, palmitínico o estearínico, por ejemplo,
5. del ácido oléico, del ácido ciclopropilo-, butilo-, pentilo- y hexilo-carbónico, ácido ciclopropilometilo-carbónico, ácido ciclibutilometilocarbónico, ácido ciclopentiloetilocarbónico, ácido ciclohexiloetilocarbónico de los ácidos ciclopentilo-, ciclohexilo- ó fenil-acéticos
10. ó propiónicos, del ácido benzóico, de los ácidos fenoxi-alcánicos, tales como ácido fenoxiacético, ácido p-cloro-fenoxi-acético, ácido 2,4-dicloro-fenoxi-acético, ácido 4-butilo-terc.-fenoxi-acético, ácido 3-fenoxi-propiónico, ácido 4-fenoxi-butírico, el ácido furano
15. 2-carbónico, ácido 5-butilo terc.-furano-2-carbónico, ácido 5-bromo-furano-2-carbónico, de los ácidos nicotínicos, de ácidos β -ceto-carbónicos, por ejemplo del ácido acetoacético, propionilacético, butirilacético o caprionilacético, de ácidos amínicos, tal como del
20. ácido dietiloaminoacético, ácido asparagínico, etc. en lugar de restos de ácido carbónico pueden estar igualmente presentes aquellos de ácidos sulfónicos, además ácidos fosfóricos, sulfúricos o halogeno-hidrogénicos.

- Especial interes tienen aquellos ésteres que
25. muestran un grupo que los hace solubles en agua, tal como un grupo hidroxílico, carboxílico o amínico, ya que se pueden emplear para la obtención de soluciones acuosas. Los semiésteres así obtenidos se derivan de ácidos dicarbónicos, por ejemplo del ácido oxálico,



250199

- succínico, maleínico, glutárico, dimetilglutárico, pimelínico acetondicarbónico, acetilenodicarbónico, ftálico, tetrahidro-ftálico, hexahidroftálico, endometileno-tetrahidroftálico, endometileno-hexahidroftálico, endoxi-hexahidroftálico,
5. endoxi-tetrahidroftálico, ácido camfórico, ácido ciclo-butanodicarbónico, ácido ciclopropánico, ácido diglicólico, ácido etileno-bis-diglicólico, ácidos polietileno-bis-glicólicos, ácido tioglicólico, ácido furánico, dihidrofuránico, tetrahidrofuranodicarbónico, ácido quinolínico, ácido
10. cincomerónico, así como de los semi-ésteres de polietileno-éter glicolmonoalquílico de los ácidos dicarbónicos arriba mencionados o de ácidos inorgánicos polibásicos, tal como ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos, etc.

- En los semi-ésteres así obtenidos se puede seguir
15. esterificando el grupo ácido libre de los ácidos dicarbónicos empleados o ácidos inorgánicos polibásicos. Así, por ejemplo, por reacción con diazometano en metanol-éter, se pueden obtener los ésteres metílicos de los 3-hemidiglicolatos, 3-hemisuccinatos, etc.

20. Para la obtención de los ésteres sirven los ácidos arriba indicados, sus halogenuros, anhídridos, derivados tiólicos así como cetonas; también se pueden emplear métodos de reesterificación. Para la obtención de las sales solubles en agua se reaccionan los semi-
25. ésteres en forma en sí conocida, por ejemplo, con hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de metal alcalino, especialmente con bicarbonatos sódicos, además con bases orgánicas, tales como amina etanólica, amina dietanólica, amina trietanólica, diamina dibenciloetilénica, efedrina,

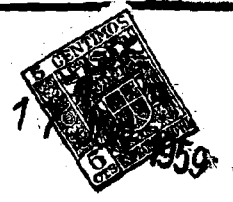


250199

o α -1-fenilo-2-metilo-amino-propano. La especial venjata de estos semi-ésteres consiste en que con las bases orgánicas o inorgánicas mencionadas forman soluciones acuosas relativamente estables.

5. La presente invención abarca también las mezclas de material para la aplicación en la medicina humana y veterinaria que contengan los mencionados compuestos de halogenoandrostenos mencionado y un vehículo medicinal sólido o líquido. Las mezclas de las materias se obtienen según métodos en sí ya conocidos, por ejemplo, empleando material vehículo, orgánico o inorgánico, farmacéuticamente adecuado para la aplicación enteral, parenteral o topical. Como tales materias, que no reaccionan con los productos del procedimiento, entran en consideración
10. agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles polietilénicos, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, vaselina, colessterina y otros vehículos medicinales. Se preparan principalmente preparados para la administración parenteral, preferentemente soluciones,
15. en primer lugar soluciones aceitosas o acuosas, además suspensiones, emulsiones o implantados; para la aplicación enteral se preparan en forma correspondiente además tabletas o grageas, para la aplicación topical además cremas y ungüentos. En caso dado se pueden esterilizar los preparados o agregarles agentes auxiliares, tales
20. como agentes de conservación, estabilización, retitulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o ahuecadores.
- 25.

La invención se describe en los siguientes



250199

ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsio.

EJEMPLO 1 -

5. 10,0 g. de 9α -fluoro-11 β -hidroxi-17 β -metilo-testosterona se disuelven en 1300 cm³ de metanol y 200 cm³ de éster acético. La solución clara se enfría a -5° y de una vez se introducen 2,5 g. de borohidruro sódico que, bajo ligero desarrollo de hidrógeno y después de agitar varias veces, se disuelve rápidamente. El curso
10. de la reducción se sigue mediante controles periódicos de la absorción ultravioleta; después de aproximadamente 2 horas, a contar del momento de la introducción de borohidruro sódico, no se puede demostrar en el ultravioleta ninguna cetona α, β -insaturada más, mientras que una
15. prueba simultánea con nitrato de plata indica aún borohidruro sódico en exceso. Después de dejar reposar durante la noche a 0° se le agregan a la solución de reacción clara 10 cm³ de agua y a continuación 50 cm³ de ácido acético n/2 [pH 6-7]. La solución clara se concentra
20. en vacío a 40-50° hasta aproximadamente 100 cm³; después de agregar otros 300 cm³ de agua se vuelve a evaporar en vacío hasta 100 cm³. Después se diluye con 500 cm³ de agua el producto de reacción precipitado se filtra en vacío, se lava bien con agua y se seca. Se obtienen
25. 9,4 g. de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β -11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno que funde a 206-207°. Después de recrystalizar de acetona, funde el producto de reacción a 215-216°; λ_{max} 3,05 , 6,00 - 6,05 6,84.

En forma análoga se obtiene de 9α -cloro-11 β -

250199



hidroxi-17-metilo-testosterona por reducción con boro-hidruro sódico el Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

EJEMPLO 2 -

5. 3,38 g. de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno se disuelven en 50 cm³ de piridina y después de agregar 10 cm³ de anhídrido de ácido acético se deja reposar durante la noche a temperatura de ambiente. La solución de reacción se vierte sobre
10. agua de hielo y el producto precipitado se filtra en vacío, se lava con agua abundante y se seca. Después de recristalizar de éster acético o acetona se obtiene el 3-acetato puro de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno. Rendimiento 74 %.
15. En forma análoga se obtiene de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo androsteno y anhídrido de ácido propiónico en piridina, con un 76 % de rendimiento, el 3-propionato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

20. EJEMPLO 3 -

- 3,5 g. de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno, 50 cm³ de piridina y 10 cm³ de anhídrido acético se reúnen y se dejan reposar durante la noche a temperatura de ambiente. La solución de
25. reacción clara se vierte sobre hielo y el producto precipitado se filtra en vacío, se lava y se seca en vacío, a 40-60°. Después de recristalizar de éster-éster de petróleo se obtiene un 70% de 3-acetato de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.



250199

EJEMPLO 4 -

- 3,5 g. de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androstenó se disuelven en 50 cm³ de piridina y después de agregar 10 cm³ de anhídrido del ácido propiónico se deja reposar durante 24 horas a temperatura de ambiente. Después de introducir agua de hielo se precipita el producto de reacción. Se filtra en vacío, se lava con agua y se seca. Después de recrystalizar de acetona se obtiene el 3-propionato puro de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 β -metilo-androstenó.

EJEMPLO 5 -

- 3,38 g. de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androstenó se disuelven en 50 cm³ de piridina; en el espacio de tiempo de 30 minutos se vierte a 20-25° una solución de 2,0 cm³ de cloruro trimetiloacético en 25 cm³ de piridina. Después de dejar reposar durante la noche a temperatura de ambiente se efectúa la ulterior elaboración según indicado en el ejemplo 4. Después de recrystalizar de éster acético se obtienen 3,2 g, del 3-trimetilacetato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androstenó.
- En igual forma se obtiene de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androstenó y cloruro trimetiloacético en piridina el 3-trimetilacetato de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androstenó.

EJEMPLO 6 -

3,38 g. de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androstenó se calientan en 50 cm³ de



piridina con 2,0 g. de anhídrido de ácido succínico bajo nitrógeno durante 30 minutos sobre el baño Maria hirviendo. Después de enfriar se vierte sobre ácido clorhídrico diluido frío como el hielo, se filtra en vacío, se lava con ácido clorhídrico diluido, después con agua, se seca y recristaliza de metanol. Se obtiene el 3-hemisuccinato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

10. Para la obtención de la sal sódica soluble en agua del 3-hemisuccinato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno se disuelven 0,438 g. de 3-hemisuccinato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno en 11 cm³ de bicarbonato sódico n/10, se filtra limpio y se liofiliza según la técnica conocida. Se obtienen 0,5 g. de la sal sódica del 3-hemisuccinato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

15. En forma análoga, se obtiene de amina trietanólica y Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno la sal trietanólica del 3-hemisuccinato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

EJEMPLO 7 -

25. 3,38 g. de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno, 2,3 g. de anhídrido del ácido diglicólico y 50 cm³ de piridina se calientan bajo nitrógeno durante 30 minutos a 100°. La solución de reacción enfriada se vierte sobre agua de hielo. Se recoge en cloruro metilénico y el extracto se lava



con ácido clorhídrico diluido y agua , se seca sobre sulfato sódico y se evapora.

El residuo se recristaliza de metanol y da el 3-hemidiglicolato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

5.

En forma análoga se obtiene de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno con anhídrido del ácido diglicólico el 3-hemidiglicolato de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

10.

Para la obtención de la sal sódica soluble en agua del 3-hemidiglicolato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno se disuelven 0,454 g. de 3-hemidiglicolato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno en 11,0 cm³ de bicarbonato sódico n/10, se filtra limpio y se liofiliza. Se obtienen 0,5 g. de sal sódica del 3-hemidiglicolato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

15.

EJEMPLO 8 -

20.

3,50 g. de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno, 2,0 g. de anhídrido de ácido succínico y 50 cm³ de piridina se calientan bajo nitrógeno sobre el baño María hirviendo. La elaboración se efectúa como en el ejemplo 6. Se obtiene el 3-hemi-

25.

succinato de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

Para la obtención de la sal sódica soluble en agua del 3-hemisuccinato de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo androsteno se disuelven 0,455 g.



5. 3-hemisuccinato de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno en 11,0 cm³ de bicarbonato sódico n/10 y se liofiliza. Se obtienen 0,5 g. de la sal sódica del 3-hemisuccinato de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

EJEMPLO 9 -

10. 0,338 g. de Δ^4 -9-fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno, 2,7 g. de anhídrido del ácido tetrahidro-ftálico y 100 cm³ de piridina se calientan bajo nitrógeno durante 30 minutos a 100°. La elaboración se efectúa como en el ejemplo 6. Se obtiene el 3-hemi-tetrahidroftalato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

15. Para la obtención de la sal sódica soluble en agua del 3-hemi-tetrahidroftalato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno se disuelven 0,487 g. de 3-hemi-tetrahidroftalato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno en 11,0 cm³ de bicarbonato sódico n/10 y se liofiliza.

20. El rendimiento es de 0,5 g. de sal sódica del 3-hemi-tetrahidroftalato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

25. En forma análoga se obtiene, de amina dietanólica y 3-hemi-tetrahidroftalato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno la sal dietanólamínica del 3-hemi-tetrahidroftalato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

EJEMPLO 10 -

0,35 g. de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-



252199

17 α -metilo-androsteno , 2,7 g. de anhídrido de ácido tetrahidrofáltico y 100 cm³ de piridina se calientan bajo nitrógeno durante 30 minutos a 100°. La elaboración se efectúa según el ejemplo 6. Se obtiene el 3-hemi-tetra-

5. hidrofáltato de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

Para la obtención de la sal sódica soluble en agua del 3-hemi-tetrahidrofáltato de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno se disuelven

10. 0,507 g. de 3-hemi-tetrahidrofáltato de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno en 11,0 cm³ de bicarbonato sódico n/10 y se liofiliza. Se obtienen 0,52 g. de sal sódica del 3-hemi-tetrahidrofáltato de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-

15. androsteno.

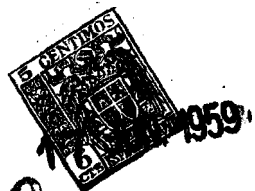
EJEMPLO 11 -

0,338 g. de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno se disuelven en 50 cm³ de piridina; en el espacio de tiempo de 30 minutos se

20. vierte a 20-25° una solución de 2,0 g. de cloruro benzófilico en 25 cm³ de piridina. Después de dejar reposar durante la noche a temperatura de ambiente se efectúa la ulterior elaboración según el ejemplo 4. Después de recrystalizar de éster acético se obtiene el 3-benzoato

25. de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

En forma análoga se obtiene de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno y cloruro benzófilico en piridina el 3-benzoato de Δ^4 -9 α -



250199

cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

EJEMPLO 12 -

5. 0,338 g. de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno se disuelven en 20 cm³ de piridina y después de agregar 0,3 g. de anhídrido del ácido ciclopropanocarbónico se calienta bajo nitrógeno durante 30 minutos en el baño María hirviendo. Después de dejar reposar durante la noche a temperatura de ambiente se concentra la solución de reacción por evaporación
10. en vacío mediante un evaporador de capa delgada, el residuo se recibe en cloroformo y la solución se lava consecutivamente con ácido clorhídrico diluido, agua, sosa diluida y nuevamente con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El residuo dá, después
15. de recristalizar de metanol, el 3-ciclopropanoformiato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

20. En igual forma se obtiene de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno y anhídrido del ácido ciclopropanolcarbónico en piridina el 3-ciclopropanoformiato de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

EJEMPLO 13 -

25. 0,8 g. de trióxido sulfúrico líquido se introducen gota a gota, bajo nitrógeno, a -10 hasta -5^o en 30 cm³ de piridina seca. A continuación se vierte enfriando continuamente una solución de 3,4 g. de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno en 30 cm³ de piridina seca en el espacio de

250199



- tiempo de 30 minutos en el aducto de piridina trióxido sulfúrico en piridina. La mezcla de reacción se agita primeramente durante 1 - 2 horas a 0° con lo que el aducto de piridina-trióxido sulfúrico se disuelve
5. lentamente y a continuación se mantiene durante otras 2 - 3 horas a temperatura de ambiente. Ahora se destila todo lo posible la piridina en vacío mediante un evaporador de capa delgada rotante. El residuo obtenido se mezcla repetidamente con éter seco hasta que
10. empiece la cristalización, la masa cristalina se cubre con éter seco y se deja reposar durante la noche. Se filtra en vacío, el cristalizado se disuelve en 90 cm³ de metanol y la solución se titriza con metilato sódico 1,0-n a un pH de 9. El sulfato sódico que se
15. precipita durante la titración se separa y el filtrado se concentra en vacío a 40°, mediante un evaporador de capa delgada rotante, la solución concentrada por evaporación se enfría a -40 hasta -50° y agitando se introduce lentamente en éter. La suspensión cristalina
20. que se forma, se filtra en vacío después de enfriar durante la noche, se lava con algo de éter y se seca. Se obtienen 3 - 4 g. de la sal sódica soluble en agua del 3-hemisulfato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.
25. 0,5 g. de sal sódica del 3-hemisulfato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno se disuelven en 50 cm³ de metanol y se deja fluir lentamente a través de una columna de amberlite IR-120 preparada con ácido clorhídrico diluido y metanol;



250199

- se lava ulteriormente con metanol hasta que el filtrado que sale, en untravioleta a 240 m μ , prácticamente no absorba más. El filtrado se concentra por evaporación según el procedimiento de capa delgada a max. 40°, se diluye con éter, con lo que se precipita el 3-hemisulfato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno. Después de reposar durante la noche en la nevera, se filtra el cristalizado en vacío y se seca.
5. Se obtienen 0,4 g. de 3-hemisulfato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno que disuelve claramente en solución de bicarbonato sódico.
- 10.

- En forma análoga se obtiene por reacción de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno con aducto de piridina-trióxido sulfúrico el 3-hemisulfato de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno y de éste la sal sódica del 3-hemisulfato del Δ^4 -9 α -cloro-3, β 11, β 17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.
- 15.

EJEMPLO 14 -

20. 0.4 g. de 3-hemisuccinato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno se disuelven en 20 cm³ de metanol y enfriando con agua de hielo se mezclan hasta mantenerse el color amarillo con una solución de diazometano en éter. Hasta que se descolore se gotea ácido acético glacial y se concentra en vacío hasta empezar la cristalización. Después de dejar reposar durante la noche en la nevera se filtra el cristalizado en vacío. Se obtienen 0,2 g. de éster metílico del 3-hemisuccinato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,
- 25.



17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno; de la lejía madre se obtienen después de concentrar ulteriores cantidades del éster metílico.

- En forma análoga se obtiene por reacción de
5. diazometano con 3-hemidiglicolato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno el éster metílico del 3-hemidiglicolato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno, con
10. 3-hemi-tetrahydroftalato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno el éster metílico del 3-hemi-tetrahydroftalato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno y con 3-hemisulfato de Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno el éster metílico del 3-hemisulfato de
15. Δ^4 -9 α -fluoro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.

- Según el mismo método de trabajo se obtiene de
- 3-hemidiglicolato, -succinato, -tetrahydroftalato y -sulfato de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno, por reacción con diazometano en metanol-éter, el éster metílico del 3-hemi-diglicolato, -succinato, -tetrahydroftalato y sulfato de Δ^4 -9 α -cloro-3 β ,11 β ,17 β -trihidroxi-17 α -metilo-androsteno.
- 20.

N O T A

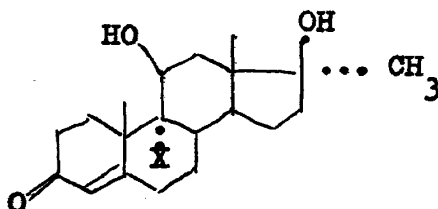
25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de llevarlo a cabo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.



Tambien se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de patente presentadas en Suiza : N^o 61.005 de fecha 25 de junio de 1958 y N^o 73.989 de fecha 4 de junio de 1959, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos halogeno-androstenos" caracterizándose por lo siguiente:

5.

10. 1^a.- Procedimiento para la obtención de nuevos halogeno-androstenos, caracterizándose porque los compuestos de la fórmula



15. donde X significa un átomo de cloro o fluoro, se reducen con hidruros de metal ligero complejo y los compuestos obtenidos, en caso dado, se transforman en sus 3-ésteres.

20. 2^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizándose porque como hidruro de metal ligero complejo se emplea hidruro de litio-aluminio, hidruro de litio-, sodio o potasio-boro.

3^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones

250199

- 18 -



1ª y 2ª, caracterizado porque como material inicial
se emplea 9 -cloro-11 -hidroxi-17 -metilo-testosterona.

2 13a

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones
1ª y 2ª, caracterizado porque como material inicial
se emplea 9 -fluoro-11 -hidroxi- 17 -metilo-testosterona.

2 B 5.

5ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos
halogeno-androstenos; tal y como queda substancialmente
descrito en la presente memoria, que consta de dieciocho
hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid,

C I B A Société Anonyme.

17 JUN. 1959

J. BOMEZ ACEBO Y MODELA