

16



PATENTE DE INVENCION

Case 5295/E.

299886

299886

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

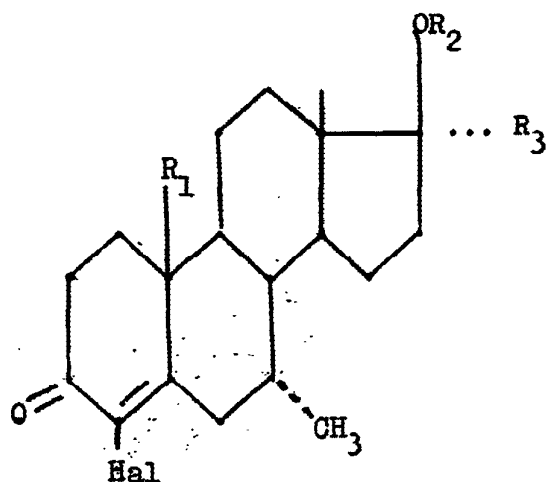
"Procedimiento para la obtención de  
4-halógeno-androstenos".

-----

*Solicitante:* CIBA SOCIETE ANONYME  
entidad suiza, residente en  
BASILEA, Suiza.

-----

El objeto de la presente invención  
es la obtención de 4-halógeno-androstenos de la -  
fórmula I



(I),

5. donde  $R_1$  representa un átomo de halógeno o un grupo metílico, Hal un átomo de fluor, cloro o bromo,  $R_2$  un átomo de hidrógeno, un resto de hidrocarburo bajo, el resto tetrahidropiránfilico o un resto acílico con 1-18 átomos de carbono y  $R_3$  un átomo de carbono ó un resto hidrocarburo alifático bajo.

10. El resto hidrocarburo mencionado para  $R_2$  es por ejemplo uno de la serie alifática, cicloalifática o aralifática, especialmente un resto de alquilo, cicloalquilo o aralquilo bajos, tal como el resto de metilo, etilo, n- ó i-propilo, n-, i- ó butilo terciario, ciclopentilo, ciclohexilo o bencilo. Un resto de hidrocarburo alifático que está por  $R_3$  significa especialmente un resto de alquilo bajo, por ej. uno de los arriba mencionados, ó un resto de alqueni-
- 15.

299886



-3-

lo o alquinilo bajos, tal como el resto vinílico, alílico, metallólico, etinílico o propargílico.

- Un resto acílico representa especialmente el de un ácido carbónico alifático, cicloalifático, aralifático, aromático o heterocíclico ó el de un ácido sulfónico alifático o aromático, por ej. el del ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, de los ácidos butíricos, ácidos valerianicos, tal como el ácido n-valeriánico, ó ácido trimetiloacético, de los ácidos caprónicos, tal como el ácido  $\beta$ -trimetil-propiónico o ácido dietilacético, de los ácidos oenántico, caprílico, pelargónico, caprínico, undecílico, por ej. del ácido undecílico, de los ácidos laurínico, miristínico, palmitínico o estearínico, por ej. del ácido oleico, del ácido ciclopropilo-, -butilo-, pentilo- y hexilcarbónico, del ácido ciclopropilmetilcarbónico, ácido ciclobutilmetilcarbónico, ácido ciclopentiletilcarbónico, ácido ciclohexiletilcarbónico, de los ácidos ciclopentil-, ciclohexil- ó fenilacéticos ó -propiónicos, del ácido benzoico, ácidos fenoxialcánicos, tal como del ácido fenoxiacético, ácido p-clorofenoxiacético, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, ácido 4-butilo terc.-fenoxiacético, ácido 3-fenoxi-propiónico, ácido 4-fenoxi-butírico, del ácido furano-2-carbónico, ácido 5-butilo terc.-furano-2-carbónico, ácido 5-bromo-furano-2-carbónico, de los ácidos nicotínicos, de los ácidos  $\beta$ -cetocarbónicos,

299886



-4-

5. por ej. del ácido aceto-acéxico, propionilacético, butirilacético o caprinoilacético, de los ácidos amínicos, tal como el ácido dietilaminoacético, ácido asparagínico o del ácido metano-, etano-, benzol- ó toluenosulfónico.

10. Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran por ej. un elevado efecto anabólico y un cociente de eficacia anabolandrogénico muy favorable. Especialmente sobre este particular han demostrado ser superiores a los correspondientes compuestos conocidos insustituídos en la posición 7 ó 4. Los nuevos compuestos, que en la posición 17 $\alpha$  contienen un resto hidrocarburo alifático bajo, muestran también un efecto progestativo, inhibidor de la ovulación y antigonadotrópico.
- 15.

20. Especialmente valiosos son aquellos compuestos de la fórmula I, donde Hal representa un átomo de cloro o de bromo, R<sub>2</sub> un átomo de hidrógeno o el resto acílico de un ácido carbónico con 1-18 átomos de carbono y R<sub>3</sub> especialmente un grupo metílico, pero también un átomo de hidrógeno, el resto etílico, vinílico, alílico, etínlico o propargílico y R<sub>1</sub> tiene el significado indicado, aunque sin embargo, representa especialmente un átomo de hidrógeno.
- 25.

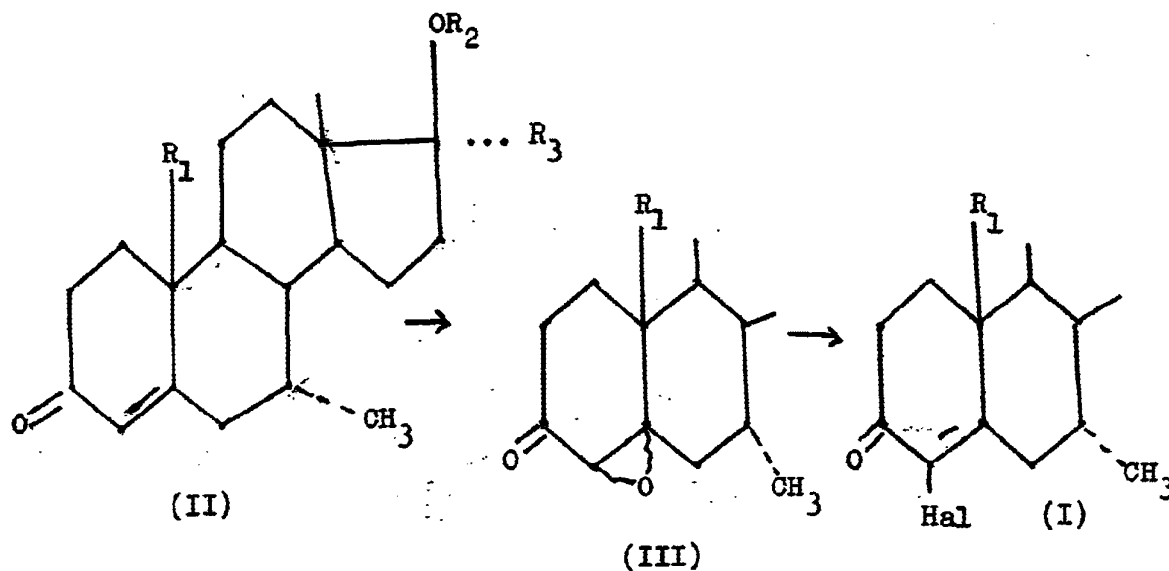
30. Los compuestos de la fórmula I, donde R<sub>2</sub> representa un resto acílico de un ácido carbónico, ventajosamente aquél de uno con más de 2



5. átomos de carbono, son especialmente adecuados para la administración parental y muestran también entonces un efecto protraído. En comparación, los compuestos de la fórmula I, donde  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno y  $R_3$  especialmente un grupo metílico, se pueden aplicar con ventaja peroralmente.

10. Los nuevos compuestos se pueden obtener según métodos en si ya conocidos. Así se pueden por ej. epoxidar los compuestos de la fórmula II y los 4,5-epóxidos (III) disociar con halógeno-hidrógeno o medios cededores de éste. Este procedimiento se representa en el siguiente esquema de fórmulas parciales:

15.





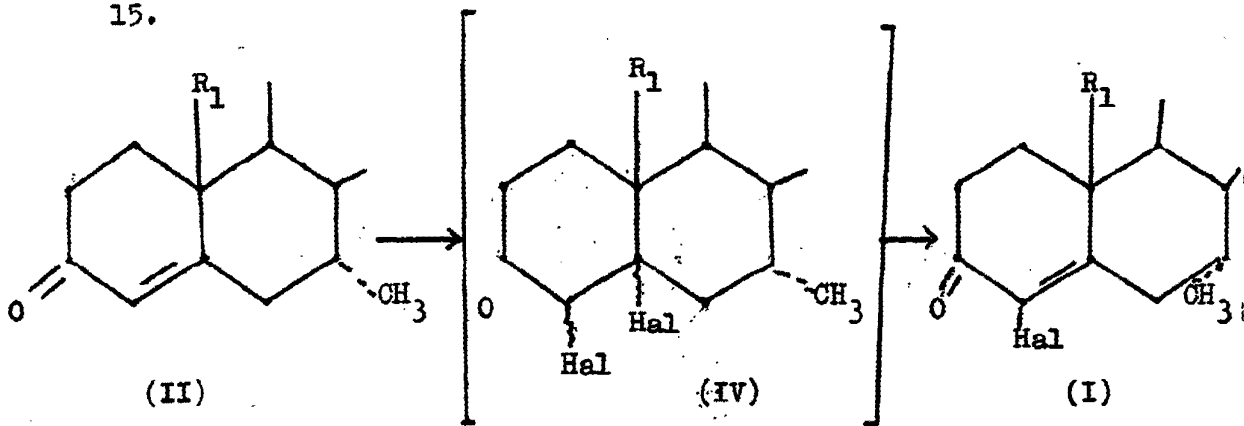
Se puede efectuar por ejemplo análogamente al procedimiento descrito en la patente US-2 933 510 y en la patente inglesa nº 864 615.

La epoxidación se logra por ejemplo mediante peróxidos, ventajosamente peróxido de hidrógeno alcalino, y la disociación de los epóxidos mediante reacción con halógeno-hidrógeno, especialmente cloro- ó bromo-hidrógeno, o medios cededores de éste, por ej. halogenuros de bases nitrogenadas terciarias, tal como hidrocloruro piridínico.

10.

Según otro procedimiento se pueden halogenizar los productos de partida mencionados de la fórmula II también directamente, por ej. según el siguiente esquema de fórmulas parciales:

15.



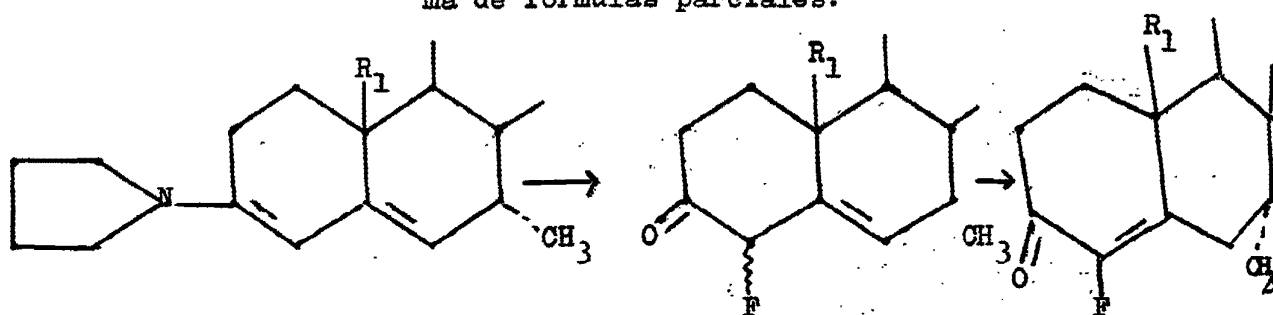
299886



-7-

La reacción mencionada se puede realizar por ej. según los procedimientos descritos en Bull. Chem. Soc. Japan 33, [17], 25 (1960) y Chem. Pharm. Bull. Japan, 10, [57] 429 (1962).

5. Como medio de halogenización entran en consideración por ej. halógeno libre o medios cededores de halógeno, tal como cloruro isocianúrico, cloruro sulfurílico ó bromuro sulfurílico, en medio neutro, ácido ó básico.
10. Los nuevos compuestos se pueden obtener también por halogenización de los derivados enólicos de los compuestos de la fórmula II, especialmente de las enaminas, e isomerización de los compuestos  $\Delta^5$ -4-halógeno obtenidos.
15. Este procedimiento es especialmente adecuado para la obtención de los 4-fluoro-androstenos y transcurre por ej. según el siguiente esquema de fórmulas parciales:





5. La halogenización se efectúa por ej. por reacción de fluoruro perclorílico, o medio de halogenización equivalente a éste, en disolventes acuosos, tal como formamida dimetílica y ventajosamente en presencia de bases de nitrógeno terciarias, por ej. piridina. La isomerización se logra fácilmente mediante tratamiento de los productos de reacción con ácidos, por ej. ácidos minerales, tal como ácido clorhídrico ó
10. ácido sulfúrico. Algunas formas de ejecución de tales reacciones están descritas por ej. en la patente belga nº 601.533 y en Bull. Soc. Chim. Fr. 1961, 569- 37.

15. En los compuestos obtenidos según los procedimientos mencionados se puede esterizar o eterizar en forma en sí conocida un grupo  $\beta$ -hidroxi existentes.

20. Las reacciones según la presente invención se efectúan preferentemente en presencia de disolventes o diluyentes, a temperatura baja o especialmente aumentada, en presencia o ausencia de catalizadores, medios de condensación y/o sales inertes, en caso dado en recipiente cerrado bajo presión.

25. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las que se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas
30. del procedimiento que faltan o el procedimiento

270386



-9-

se interrumpe en cualquier etapa o los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción.

- Los materiales de partida son en gran parte conocidos. Los materiales de partida nuevos se pueden obtener según métodos conocidos. Así se pueden por ej. obtener los  $\Delta^4$ -3-oxo-7 $\alpha$ -metilandrostenos y -19- nor-adrostenos 4-insustituídos de la fórmula 2 ventajosamente de los compuestos
5.  $\Delta^5$ -3-hidroxi 4,7-insustituídos por oxidación según Oppenauer, deshidratación de las  $\Delta^4$ -3-cetonas obtenidas a  $\Delta^{4,6}$ -3-oxo-androstadienos por ej. mediante cloranil, y su reacción con bromuro de magnesio metálico en presencia de sales cupríferas -(1). Si la realización de una de las reacciones indicadas no es posible o conveniente debido a la presencia de un resto de hidrocarburo  $R_3$  insaturado o de un grupo 17  $\beta$ -hidroxi en el reactante, entonces se puede partir de los compuestos correspondientes con grupo 17  $\beta$ -hidroxi esterizados o eterizados o de compuestos 17-oxo-androstánicos. En este último se puede introducir el resto hidrocarburo  $R_3$  ulteriormente, en forma en sí conocida, en la posición 17 $\alpha$  del producto de reacción. Convenientemente se preparan aquellos materiales de partida que conducen a los materiales finales más arriba descritos como especialmente valiosos.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
30. Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos en la medicina humana y

219886



-10-

- veterinaria. por ej. en forma de preparados farmacéuticos. Estos contienen los nuevos compuestos junto con materiales vehículo farmacéuticos, orgánicos o inorgánicos, sólidos ó líquidos, que sean adecuados para la aplicación enteral, por
5. ej, oral, parental o topical. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ej. agua, gelatina, lactosa,
10. almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, colesferina y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida,
15. por ej. como tabletas, grageas o cápsulas, o en forma líquida o semi-líquida como soluciones, suspensiones, emulsiones, unguentos o cremas. En caso dado estos preparados farmacéuticos estarán esterilizados y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, de estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o topes. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos. Los compuestos nuevos pueden servir también como productos de partida para la obtención
20. de otros compuestos valiosos.
- 25.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados Celsio.

299886

-11-



EJEMPLO 1 -

- Una solución de 7,4 g de 3-oxo-4 $\beta$ ,5-epoxi-7 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -acetoxi-19-nor-androstano y 30 g de hidrocloreuro de piridina en 300 ml de cloroformo abs. se hierve durante 23 horas. Seguidamente se enfría, se lava tres veces con agua y las soluciones acuosas se extraen aún dos veces con cloruro metilénico. El residuo de las soluciones orgánicas secadas y evaporadas en vacío al chorro de agua se cromatografía en 200 g de óxido de aluminio (actividad II). De las fracciones eluidas con benzol se obtienen disolviendo y precipitando de una mezcla de cloruro metilénico-éter-pentano, 2,6 g de 3-oxo-4-cloro-7 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -19-nor-androsteno del P.F. 139,5 - 140,5 $^{\circ}$ . Espectro infrarrojo (disolvente: cloruro metilénico): 5,78  $\mu$  (acetato); 5,92  $\mu$  + 6,28  $\mu$  ( $\Delta^4$ -3-cetona) y 8,08  $\mu$  (acetato).
- El 3-oxo-4 $\beta$ ,5-epoxi-7 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -acetoxi-19-nor-androstano, empleado como material de partida, se obtiene como sigue:
- A una solución de 6 g de 3-oxo-7 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -19-nor-androsteno en 60 ml de cloruro metilénico y 180 ml de metanol se gotean agitando y enfriando a -2 $^{\circ}$  hasta 0 $^{\circ}$  simultáneamente 36 ml de agua oxigenada al 30% y 12 ml de sosa cáustica al 10%. Después de dejar reposar durante 90 horas a 0 $^{\circ}$  se vacía sobrehielo y agua y se agita tres veces con benzol.
- Las soluciones orgánicas se lavan

299886



-12-

- tres veces con agua, se secan y se evaporan en vacío al chorro de agua. Disolviendo y precipitando el residuo de una mezcla de cloruro metilénico-éter se obtienen 4,46 g de 3-oxo-4 $\beta$ ,5-epoxi-7 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -hidroxi-19-nor-androstano de P.F. 137,5-138,5°. Volviendo a recrystalizar de mezcla de cloruro metilénico-éter sube el punto de fusión a 139,5-140°.  $[\alpha]_D^{20} = +104^\circ$  (c = 0,812 en cloroformo). Espectro infrarrojo (disolvente: cloruro metilénico) 2,77  $\mu$  (hidroxilo) y 5,87  $\mu$  (3-cetona).
- 5.
10. 6,33 g del epóxido así obtenido se calientan con 30 ml de piridina y 30 ml de anhídrido acético durante 2½ horas a 40-45°, evaporando a igual temperatura en alto vacío. El residuo cristalino se filtra en solución benzólica a través de 30 g de óxido de aluminio (actividad II). Disolviendo y precipitando el residuo del filtrado, evaporado en vacío al chorro de agua, de una mezcla de cloruro metilénico-éter-éter de petróleo se obtienen 6,49 g de 3-oxo-4 $\beta$ ,5-epoxi-7 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -acetoxi-19-nor-androstano del P.F. 144-146,5°.  $[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$  (c = 0,928 en cloroformo). Espectro infrarrojo (disolvente: cloruro metilénico): 5,77  $\mu$  (acetato); 5,84  $\mu$  (cetona) y 8,09  $\mu$  (acetato).
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 2 -

- Una solución de 3,32 g de 3-oxo-4 $\beta$ ,5-epoxi-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetilo-17 $\beta$ -hidroxi-19-nor-androstano y 13 g de hidrocloreuro de piridina en
- 30.

299886



-13-

- 130 ml de cloroformo absoluto se hierve durante 20 horas, después de lo cual la solución enfriada se lava tres veces con agua y las soluciones acuosas se extraen dos veces con cloruro metilénico.
5. El residuo de las soluciones orgánicas secadas y evaporadas en vacío al chorro de agua representa un aceite ligeramente teñido de amarillo que en el espectro infrarrojo, además de las bandas características para la agrupación  $\Delta^4$ -3-oxo-4-cloro, muestra la existencia de reducidas cantidades de cetona saturada. Para obtener el 3-oxo-4-cloro-7 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -dimetilo-17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -19-nor-androsteno puro se cromatografía el producto en bruto en solución benzólica en 95 g de óxido de aluminio (actividad II).
- 10.
15. Para la obtención del 3-oxo-4 $\beta$ , 5-epoxi-7 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -dimetilo-17 $\beta$ -hidroxi-19-nor-androstano, empleado como material de partida, se mezcla una solución de 4 g de 3-oxo-7 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -dimetilo-17 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -19-nor-androsteno en 40 ml de cloruro metilénico y 120 ml de metanol, agitando y enfriando, a 0 $^{\circ}$ , simultáneamente gota a gota con 24 ml de agua oxigenada al 30% y 8 ml de sosa cáustica al 10%. Después de reposar durante 4 días
- 20.
25. a 0 $^{\circ}$  se vierte sobre agua de hielo y se extrae tres veces con benzol, después de lo cual se lavan las soluciones orgánicas tres veces con agua, se secan y se evapora en vacío al chorro de agua. Disolviendo y precipitando el residuo en una mezcla de éter-pentano se obtienen 3,35 g de 3-oxo-
- 30.

299886



-14-

5. 4 $\beta$ ,5-epoxi-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetilo-17 $\beta$ -hidroxi-19-nor-androstano que, después de recrystalizar de nuevo, funde a 135-138 $^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +83^{\circ}$  (c = 1,119 en cloroformo. Espectro infrarrojo (disolvente: cloruro metilénico): 2,76  $\mu$  (hidroxilo) y 5,85  $\mu$  (cetona).

EJEMPLO 3 -

10. Una solución de 380 mg de 3-oxo-7 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -19-nor-androsteno en 5 ml de piridina se mezcla agitando y enfriando con una mezcla de hielo-etanol con 1 ml de una solución 2,43-n de cloro en ácido acético. Después de reposar durante 14 horas en la oscuridad se diluye la mezcla de reacción con agua, se extrae con cloruro metilénico y el extracto se lava con ácido clorhídrico 1-n y solución saturada de carbonato ácido de sodio. El residuo de las soluciones secadas y evaporadas en vacío al chorro de agua se cromatografía en 12 g de óxido de aluminio (actividad II).
15. Con las primeras fracciones benzólicas se eluye el 3-oxo-4-cloro-7 $\alpha$ -metilo-17 $\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -19-nor-androsteno que, en todos los aspectos, es idéntico al compuesto obtenido según el Ejemplo 1.
- 20.

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se
30. hace constar que el invento corresponde a dos



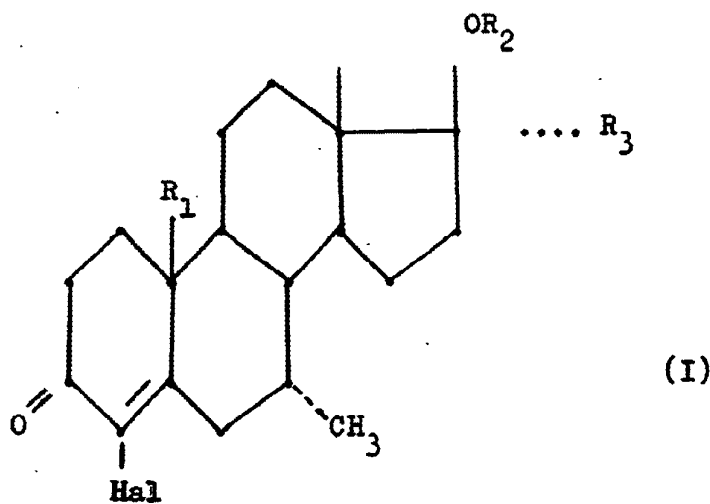
5. hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de Patente presentadas en Suiza números 6278/63 de 17 de mayo de 1963 y 2992/64 de 9 de marzo de 1964, acogiendo por tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que solicita Patente de Invención por 20 años en España; sobre:

10. "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 4-HALOGENO-ANDROSTENOS"; caracterizandose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de 4-halógeno-androstenos de fórmula general I

15.

20.



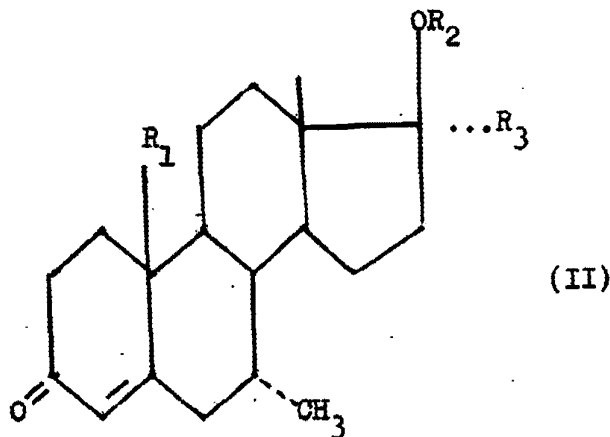
25.

30.

donde  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metílico, Hal un átomo de fluor, cloro o bromo,  $R_2$  un átomo de hidrógeno, un resto de hidrocarburo bajo, el resto tetrahidropiránilico o un resto acílico con 1-18 átomos de carbono y



R<sub>3</sub> un átomo de hidrógeno o un resto dehidrocarburo alifático bajo, caracterizado, porque los compuestos de fórmula II



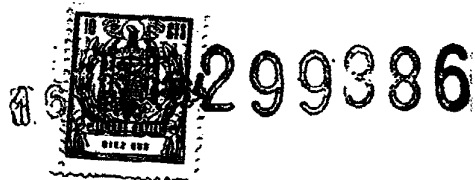
5. se epoxidan y los 4,5-epóxidos obtenidos se disocian con halógeno-hidrógeno o con medios cededores de éste o los compuestos de fórmula II, se halogenizan ó los derivados enálicos de los compuestos de fórmula II se halogenizan y los compuestos  $\Delta^5$ -4-halogénicos obtenidos se isomerizan y, si se desea, en los compuestos obtenidos un grupo 17(1)-hidroxi existente se esteriza o eterifica según métodos conocidos.

10. 2<sup>a</sup> - Procedimiento, según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque la epoxidación se efectúa mediante peróxidos.

15. 3<sup>a</sup> - Procedimiento, según la reivindicación 2<sup>a</sup>, caracterizados porque se emplea peróxido de hidrógeno alcalino.



- 4<sup>a</sup> - Procedimiento, según las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque los 4,5-epóxidos obtenidos se disocian por reacción con halógeno-hidrógeno.
- 5. 5<sup>a</sup> - Procedimiento, según las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque los 4,5-epóxidos obtenidos se disocian por reacción con halogenuros de bases de nitrógeno terciarias.
- 10. 6<sup>a</sup> - Procedimiento, según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque los compuestos de fórmula II se hacen reaccionar con halógeno libre o medios cededores de halógeno.
- 15. 7<sup>a</sup> - Procedimiento, según la reivindicación 6<sup>a</sup>, caracterizado porque se emplea cloruro isocianúrico, cloruro sulfurílico o los bromuros correspondientes.
- 20. 8<sup>a</sup> - Procedimiento, según las reivindicaciones 1, 6 y 7, caracterizado porque la halogenación se efectúa en medio neutro, ácido o básico.
- 25. 9<sup>a</sup> - Procedimiento, según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque las enaminas de los compuestos de fórmula II se hacen reaccionar con fluoruro perclorílico en disolventes acuosos.
- 30. 10<sup>a</sup> - Procedimiento, según la reivindicación 9<sup>a</sup>, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de bases de nitrógeno terciarias.
- 11<sup>a</sup> - Procedimiento, según las reivin-



dicaciones 1, 9 y 10, caracterizado porque el compuesto <sup>5</sup>-4-halogénico obtenido se isomeriza mediante ácidos a compuestos <sup>4</sup>-4-halogénicos.

5. 12<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se obtienen aquellos compuestos de fórmula I donde R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metílico, Hal un átomo de cloro o de bromo, R<sub>2</sub> un átomo de hidrógeno, o el resto acílico de un ácido carbónico con 1-18 átomos de carbono y R<sub>3</sub> un átomo de hidrógeno, el resto metílico, etílico, vinílico, alílico, etínfilico o propargílico.
- 10.

15. 13<sup>a</sup>.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-12, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción.
- 20.

25. 14<sup>a</sup>.-"Procedimiento para la obtención de 4-halógeno-androstenos", tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 MAY. 1934

CIBA SOCIETE ANONYME,

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER