

304867

12 ENE 1965

P.- 27.145

PH N 40

Rehecha I



304867

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

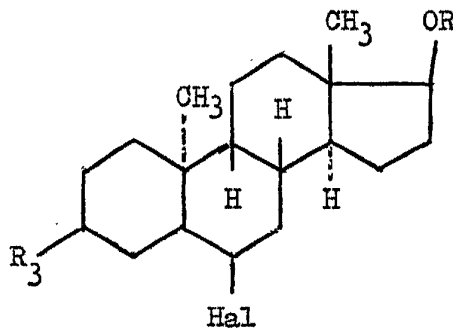
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. PHILIPS' GLOEILAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa, establecida en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda, por:

"METODO DE PRODUCCION DE NUEVOS ESTEROIDES 9 BETA, 10 ALFA"

La presente invención se refiere a 9-beta, 10-alfa esteroides de la fórmula general



10 en la que



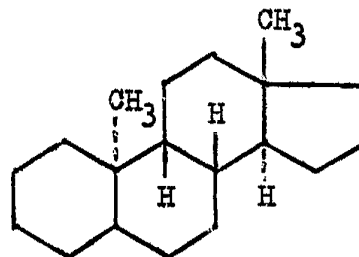
R₃ representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,
un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro,
un sistema 3-ceto-1,4-bidehidro,
un sistema 3-ceto-1,4,6-tridehidro,
5 un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro,

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo,
OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado
o oxhidrilo eterificado.

10 Los átomos de hidrógeno o grupos metilo en los
átomos de carbono 8, 9, 10, 13 y 14 de los esteroides de
que trata la presente invención tienen la misma configu-
ración estequiométrica que la de los átomos de hidrógeno
y grupos metilo en dihidroisolumisterona. Castells y
otros (Proc. of the Chemical Society Jan. 1958, página 7)
15 han demostrado que la dihidroisolumisterona tiene la con-
figuración 8-beta, 9-beta, 10-alfa-metil, 13-beta-metil,
14-alfa.

Los nuevos esteroides de los que trata la pre-
sente invención están indicados como 9-beta, 10-alfa es-
20 teroides para indicar en cuales de los átomos de carbono
(9 y 10) la configuración estequiométrica se desvía de la
correspondiente a los esteroides normales y en qué senti-
do (9-beta, 10-alfa) en contraposición a la configuración
9-alfa, 10 beta de los esteroides normales).

25



30



En la fórmula estructural precedente, la posición beta en los átomos de carbono 8,9 y 13 está indicada mediante una línea entera, mientras que la posición alfa en los átomos de carbono 10 y 14 está indicada mediante una línea interrumpida. Debería observarse que la configuración de los átomos de hidrógeno o substituyentes en los otros átomos de carbono pueden ser sea alfa, beta o planares. Si un átomo de hidrógeno o un substituyente en uno de estos otros átomos de carbono se encuentra en una de estas posiciones está indicado solo por el nombre químico y no por la fórmula química a no ser que esto se indique explícitamente, tal como en el caso de una línea punteada que siempre indica la posición alfa.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención afectan la actividad de la pituitaria, sea como estimulantes o inhibidores, en particular con respecto a la producción endógena de hormonas gonadotrópicas. Esto aparte, los compuestos muestran en general una actividad anabólica, y en general, ninguna actividad progestatoria.

Ejemplos de los compuestos de que trata la presente invención son:

1.- 17-acetato de 6-alfa-fluor-17-beta-hidroxi-9-beta, 10-alfa-4-androsteno-3-ona.

Este compuesto tiene una actividad anabólica favorable, no inhibe la actividad pituitaria y no es estrogénico en las dosificaciones probadas y muestra actividad renotrópica.

2.- 17-acetato de 6-beta-bromo-17-beta-hidroxi-9-beta, 10-alfa-4-androsteno-3-ona.

Este compuesto no es anabólico, no es estrogénico



co, no es progestatorio, no es anti-androgénico, pero inhibe la actividad de la pituitaria.

3.- 17-acetato de 6-beta-cloro-17-beta-hidroxi-9-beta, 10-alfa-4-androsteno-3-ona.

5 Este compuesto tiene actividad renotrópica, anabólica e inhibe la actividad de la pituitaria. El compuesto no tiene actividad estrogénica ni progestatoria.

4.- 17-acetato de 6-beta-fluor-17-beta-hidroxi-9-beta, 10-alfa-4 androsteno-3-ona.

10 Este compuesto es anabólico, no estrogénico e inhibe la actividad pituitaria.

5.- 6-fluor-17-beta-hidroxi-9-beta, 10-alfa-4-6-androstadieno-3-ona y el 17-acetato correspondiente.

15 Estos compuestos son anabólicos, no estrogénicos, no progestatorios e inhiben la actividad pituitaria.

6.- 17-acetato de 6-cloro-17-beta-hidroxi-9-beta, 10-alfa-4,6-androstadieno-3-ona.

20 Este compuesto estimula la producción endógena de hormonas gonadotrópicas en los machos y hembras y estimula la actividad pituitaria.

7.- 17-acetato de 6-beta-fluor-17-beta-hidroxi-9-beta, 10-alfa-1,4-androstadieno-3-ona.

Este compuesto inhibe la actividad pituitaria y es anabólico.

25 La inhibición de la actividad pituitaria puede resultar útil en el tratamiento de distintos tipos de carcinomas, en los casos de una hiperproducción de gonadotropinas, p. e. hirsutismo, además en el tratamiento de los pacientes en menopausia o el tratamiento de pubertades precoces.

30



La estimulación de la actividad pituitaria puede ser útil en el tratamiento del hipogonadismo, infertilidad, pubertad retardada, a saber amenorrea primaria o secundaria retardada.

5 Otros ejemplos de los compuestos de los que trata la presente invención son:

17-acetato de 6-cloro-17-beta-hidroxi-9-beta, 10-alfa-1-4-6-androstatieno-3-ona;

10 17-acetato de 6-fluor-17-beta-hidroxi-9-beta, 10-alfa-1, 4,6-androstatieno-3-ona;

17-acetato de 6-bromo-17-beta-hidroxi-9-beta, 10-alfa-4-6-androstadieno-3-ona;

17-acetato de 6-bromo-17-beta-hidroxi-9-beta, 10-alfa-1-4-6-androstatrieno-3-ona;

15 17-caproato de 6-fluor-17-beta-hidroxi-9-beta, 10-alfa-4-6-androstadieno-3-ona;

17-fenil-propionato de 6-cloro-17-beta-hidroxi-9-beta, 10-alfa 1-4-6-androstatrieno-3-ona;

20 ciclo pentenil 1' eter de 6-beta-fluor-17-beta-hidroxi-9-beta, 10-alfa-4-androsteno-3-ona;

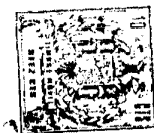
17-(1'-etoxi-ciclopentileter) de 6-beta-bromo-17-beta-hidroxi-9-beta, 10-alfa-4 androsteno-3-ona;

3-ciclopentiloxi-6-fluor-9-beta, 10-alfa-3-5 androstadieno-17-beta-ol 17-propionato;

25 3-etoxi-6-cloro-9-beta, 10-alfa-3-5-androstadieno-17-beta-ol;

17-palmitato de 3-benciloxi-6-bromo-9-beta, 10-alfa 3,5-androstadieno-17-beta-ol;

30 17-acetato de 6-alfa-fluor-17-beta-hidroxi-9-beta, 10-alfa-1-4-androstadieno-3-ona;



6-fluor-17-beta-hidroxi-9-beta, 10-alfa-1-4-6-androsta-
trieno-3-ona.

5 Cuando R_3 representa un grupo alcoxi, el grupo
alcoxi preferentemente es un grupo alcoxi alifático o ali-
fático aromático mixto que contiene entre 1 a 10 átomos
de carbono. Como tales pueden mencionarse los grupos meto-
xi, etoxi, propoxi butoxi-terciario, ciclopentoxi, ciclo-
hexiloxi y benciloxi.

10 Cuando OR representa un grupo oxhidrilo eterifi-
cado, entonces R preferentemente es un grupo alquilo que
contiene entre 1 a 10 átomos de carbono, y que preferente-
mente es un grupo alifático o alifático-aromático mixto.
Para OR pueden mencionarse los mismos ejemplos que en el
párrafo precedente, definidos para el caso R_3 , además ci-
15 clopentenil 1'-oxi, 1'-etoxi-ciclopentiloxi y tetrahidro-
pironaloxi.

20 Cuando OR representa un grupo oxhidrilo esteri-
ficado, R preferentemente es el grupo acilo de un ácido
mono, di o tricarbónico alifático que contiene entre 1
a 20 átomos de carbono o el grupo acilo de ácido carboxí-
lico alifático-aromático-mixto. Ejemplos de estos grupos
OR son formoxi, acetoxi, propionoxi, butiroxi, los grupos
acilo del ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico,
ácido enantioico, ácido undecílico, ácido caproico, ácido
25 piválico, ácido succínico, ácido malónico, ácido cítrico,
ácido benzoico y ácido p-hexiloxi-fenil-propiónico.

Los compuestos de los que trata la presente in-
vención pueden ser preparados de acuerdo con métodos ya
conocidos para la preparación de compuestos análogos.

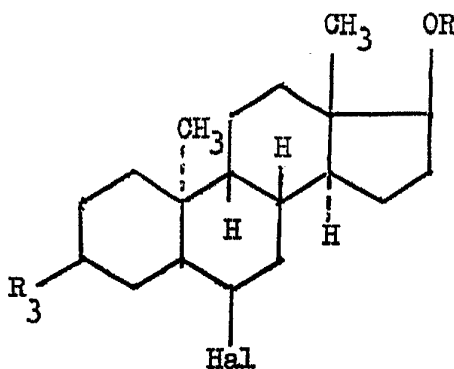
30 En particular, la presente invención consiste



en producir mediante métodos ya conocidos, 9-beta, 10-alfa esteroides, caracterizados porque:

a) un compuesto de la fórmula

5



10

en que

R₃ representa un sistema 3-alkoxi-3,5-bidehidro,

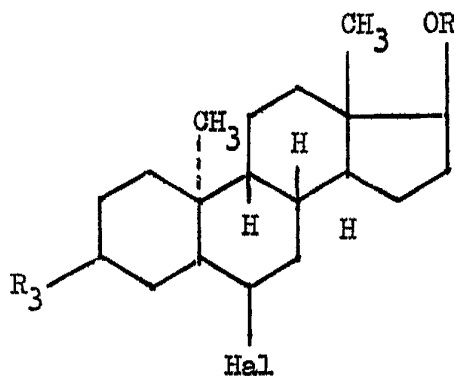
Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo y

15

OR representa un grupo hidroxí, hidroxí esterificado e hidroxí esterificado, es sometido a una hidrólisis acídica, o

b) un compuesto de la fórmula

20



25

en la que

R₃ representa un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro,

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y

OR representa un grupo hidroxí, hidroxí esterificado o hi-

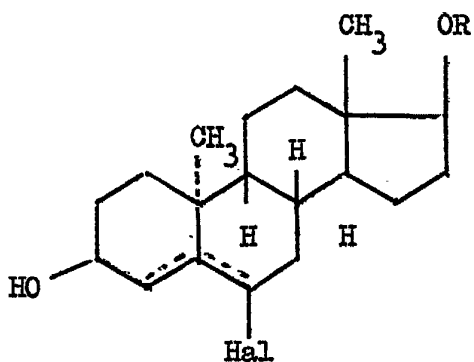
30

droxí esterificado, es sometido a una reducción, o



c) un compuesto de la fórmula

5



10

con una ligadura doble ya sea en la posición 4 ó 5, y en la que

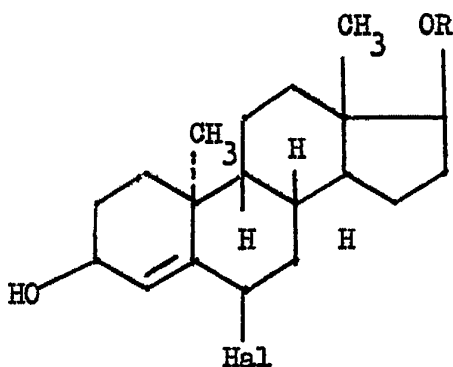
Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y

OR representa un grupo hidroxil, hidroxil esterificado o hidroxil eterificado, es sometido a la oxidación Oppenauer, o

15

d) un compuesto de la fórmula

20



en la que

25

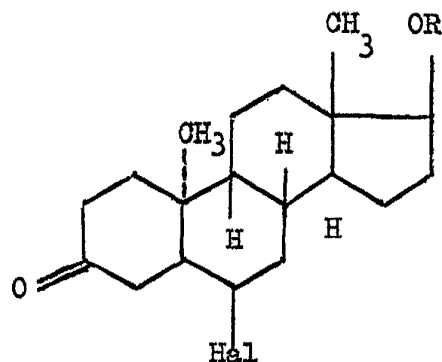
Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y

OR representa un grupo hidroxil, hidroxil esterificado o hidroxil eterificado, es sometido a oxidación con D.D.Q, o con dióxido de manganeso, o

e) un compuesto de la fórmula



5



en la que

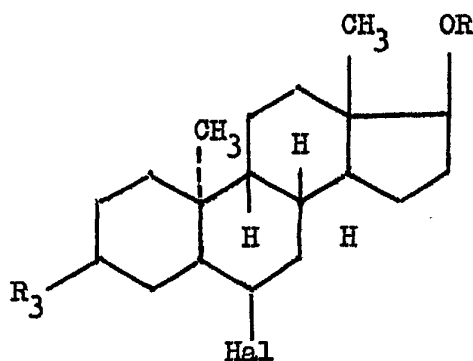
Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y

10 OR representa un grupo hidroxí, hidroxí esterificado o hidroxí eterificado, es sometido a una halogenación con un compuesto halogenante capaz de reemplazar el hidrógeno por halógeno, seguido por una 4-dehidro-halogenación selectiva,

o

15 f) un compuesto de la fórmula

20

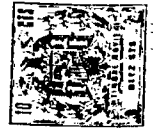


en la que

25 R_3 representa un sistema 3-ceto-4-dehidro o un sistema 3-ceto-5-dehidro,

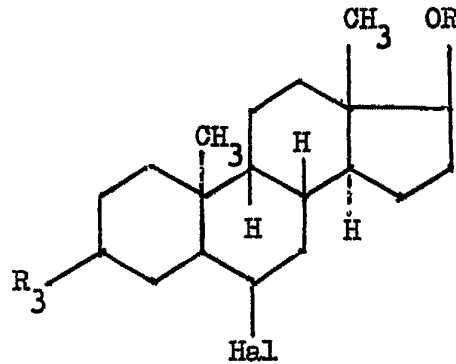
Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y

OR representa un grupo hidroxí, hidroxí esterificado o hidroxí eterificado, es sometido a una reacción eterifican
30 te, o



g) un compuesto de la fórmula

5



10

en la que

R₃ representa un sistema 3-ceto-4-dehidro o un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro,

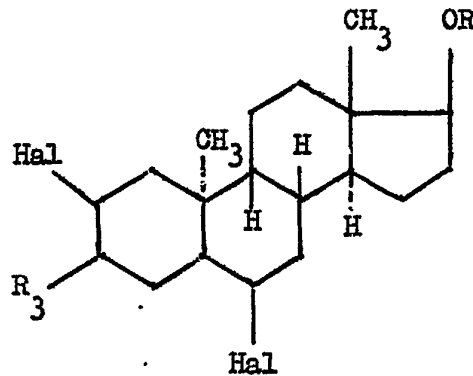
Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y

15

OR representa un grupo hidroxilo, hidroxilo esterificado o hidroxietilado, es sometido a dehidrogenación directa en el átomo de carbono 1, o

h) un compuesto de la fórmula

20



25

en la que

R₃ representa un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro,

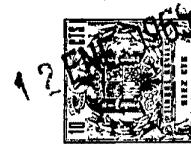
Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y

OR representa un grupo hidroxilo, hidroxilo esterificado o

30

hidroxietilado, es sometido a una 1,2-dehidro-halogenación

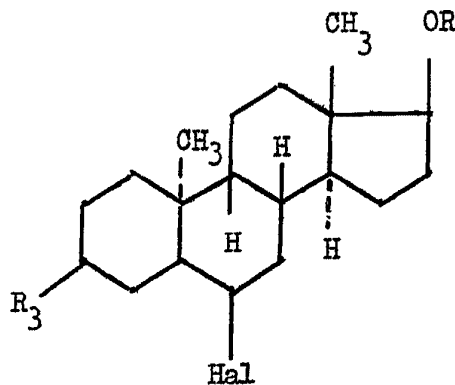
7



nación selectiva, o

i) un compuesto de la fórmula

5



10

en la que

R₃ representa un sistema 3-ceto-4-dehidro o un sistema 3-ceto-1,4-dehidro,

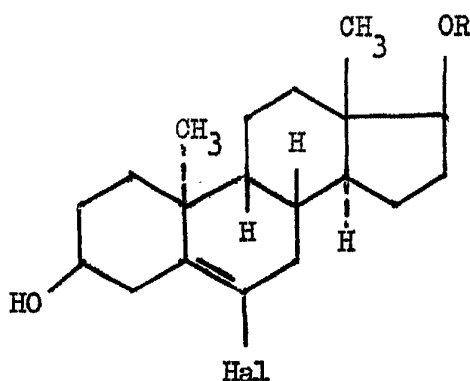
15

Hal representa un átomo 6-beta-fluor, 6-beta-cloro o 6-beta-bromo, y

OR representa un grupo hidroxilo, hidroxilo esterificado o hidroxilo eterificado, es sometido a una delta-6-deshidrogenación directa, o

j) un compuesto de la fórmula

20



25

en la que

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y

30

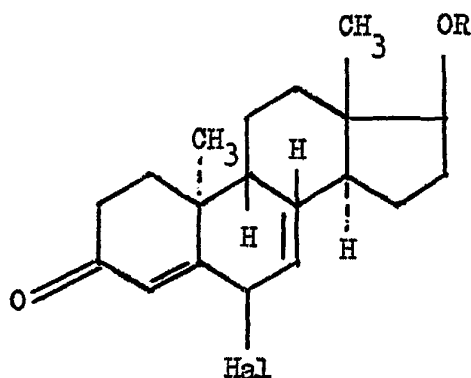
OR representa un grupo hidroxilo, hidroxilo esterificado o



hidroxi eterificado, es sometido a un tratamiento con dióxido de manganeso o con ter butóxido de aluminio o isopropoxido en presencia de quinona como aceptor de hidrógeno, o

5 k) un compuesto de la fórmula

10



en la que

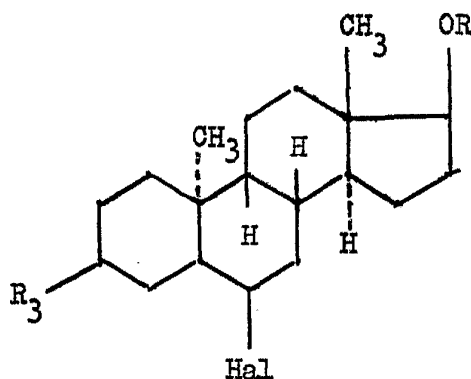
15

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y OR representa un grupo hidroxilo, hidroxilo esterificado o hidroxilo esterificado, es sometido a una isomerización ácida para producir el correspondiente compuesto 3-ceto-4,6-bidehidro, o

20

l) un compuesto de la fórmula

25



en la que

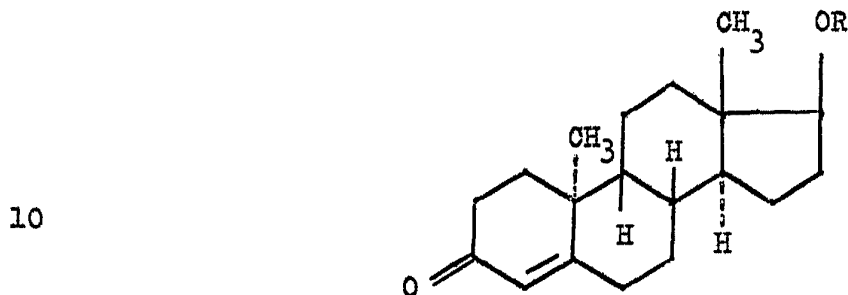
30

R₃ representa un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro,



Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y
OR representa un grupo hidroxilo, hidroxilo esterificado o
hidroxilo esterificado, es sometido a una reacción con 2,3-
dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, o

5 m) un compuesto de la fórmula

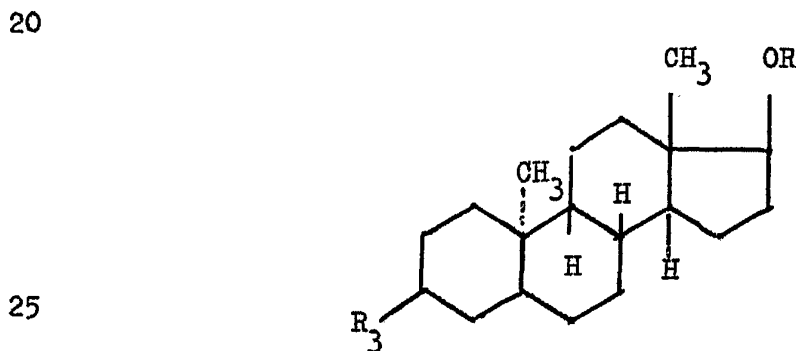


en la que

15 OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado
u oxhidrilo esterificado es sometido a halogenación direc-
ta con agentes halogenantes capaces de introducir halógeno
en posición alílica con respecto a la ligadura 4-dehidro,

o

20 n) un compuesto de la fórmula



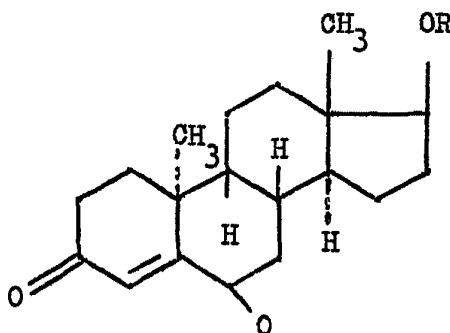
fórmula en la que

R₃ representa un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro
un sistema 3-aciloxi-3,5-bidehidro, y

30 OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado

u oxhidrilo eterificado, es sometido a halogenación, o
o) un compuesto de la fórmula

5



10

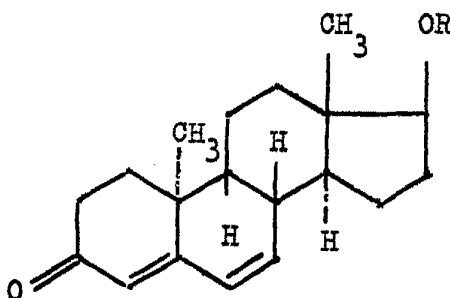
en la que

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u oxhidrilo eterificado, es sometido a una reacción con fluoruro, cloruro o bromuro de hidrógeno, seguida por deshidratación, o

15

p) un compuesto de la fórmula

20



en la que

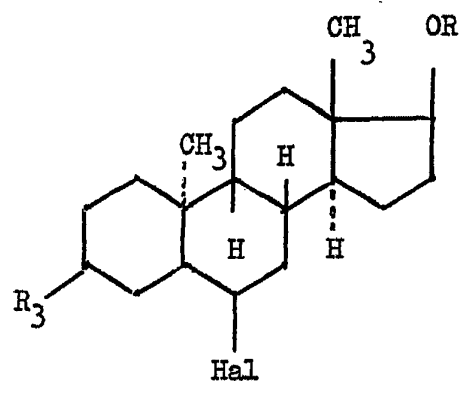
25

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u oxhidrilo eterificado, es sometido a una reacción con cloruro de cromilo seguida por separación de agua del compuesto 7-OH intermedios formado, o

q) un compuesto de la fórmula



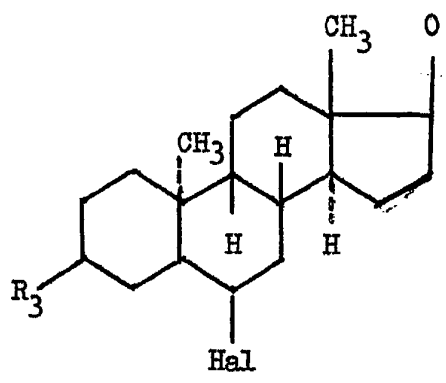
5



en la que

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo,
OR representa hidroxilo, hidroxilo esterificado, y
10 R_3 representa un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro, es sometido a una reacción con butilcromato terciario, o
r) un compuesto de la fórmula

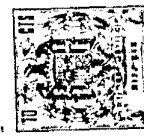
15



20

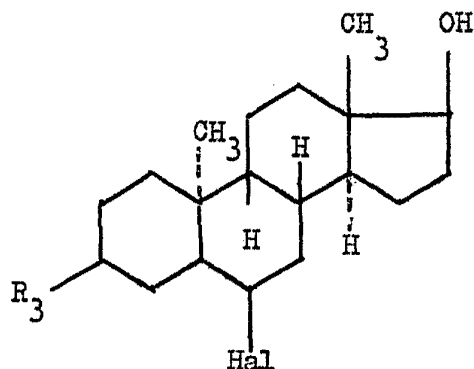
en la que

R_3 representa un sistema 3-ceto-4-dehidro
un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro
25 un sistema 3-ceto-1,4-bidehidro
un sistema 3-ceto-1,4,6-tridehidro
un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro y
Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, es sometida a reducción mediante un agente reductor adecuado para
30 reducir una cetona a un alcohol secundario, o



s) un compuesto de la fórmula

5



10

en la que

R₃ representa un sistema 3-ceto-4-dehidro

un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro

un sistema 3-ceto-1,4-bidehidro

un sistema 3-ceto-1,4,6-tridehidro

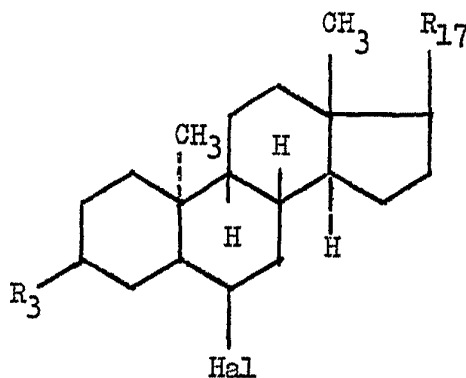
15

un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro, y

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, es sometido a una reacción de esterificación o eterificación del grupo oxhidrilo en el átomo de carbono 17, o

t) un compuesto de la fórmula

20



25

en la que

R₃ representa un sistema 3-ceto-4-dehidro

30

un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro



un sistema 3-ceto-1,4-bidehidro

un sistema 3-ceto-1,4,6-tridehidro

un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro

5 Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo y R_{17} representa la cadena lateral de C_{17} de un 20-ceto-pregnano, es sometida a degradación microbiológica de la cadena lateral.

Los métodos enumerados precedentemente bajo a - t inclusive han sido descriptos en la literatura más detalladamente. A continuación sigue un estudio de los mismos (refiriéndose las letras a - t a los párrafos a - t correspondientes indicados precedentemente).

La expresión "esteroide" en este estudio se usa para indicar que los métodos conocidos han sido descriptos en la literatura en relación ya sea a esteroides normales o a un esteroide 9-beta, 10-alfa y para indicar que estos métodos pueden ser aplicados a esteroides 9-beta, 10 alfa para preparar los compuestos de la invención en consideración.

20 Introducción del sistema 3-ceto-delta⁴ por

a) hidrólisis ácida de un delta^{3,5}-enoleter, por ejemplo, con ácido clorhídrico en etanol acuoso

B. Riegel y Y. Cheng Liu (J. Org. Chem. 16, 1610 (1951)).

b) por reducción catalítica de un esteroide 3-ceto-delta^{4,6} por medio de hidrógeno, por ejemplo, en presencia de un hidróxido metálico alcalino tal como hidróxido de potasio, y de paladio sobre un soporte, por ejemplo carbón activado carbón de leña como catalizador.

J. A. Castells et al (J. Chem. Soc. 1959, 1159).

30 por reducción de un esteroide 3-ceto-delta^{4,6} con litio,



sodio, potasio o calcio en amoníaco líquido, seguido, si fuera necesario, por isomerización del retro esteroide 3-ceto-delta⁵ intermedio formado, al retro esteroide 3-ceto-delta⁴ deseado con ácido o alcali.

- 5 Reducción e isomerización P. Westerhof y E. H. Reerink (Rec. Trav. Chim. 79 771 (1960)).
- c) por oxidación de Oppenauer de un esteroide 3-hidroxi-delta⁵ o de un esteroide 3-hidroxi-delta⁴
- R.V. Oppenauer, [Rec. Trav. Chim. 56, 137 (1937) (delta⁵)] K. Heusler et al. [Helv. Chim. Acta 44, 179 (1961) (delta⁴)]
- d) oxidación de un esteroide 3-hidroxi-delta⁴ con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
- D. Burn et al. [Tetrahedron Letters 9, 14 (1960).]
- 15 oxidación de un esteroide 3-hidroxi-delta⁴ con dióxido de manganeso.
- P. Sondheimer et al. [J. Am. Chem. Soc. 75, 5930 (1953)]
- e) halogenación de un 3 ceto esteroide que tiene el anillo A saturado seguida por 4-dehidrohalogenación selectiva. Esteroides 3-ceto-9-beta, 10 alfa de anillo A saturado pueden ser producidos partiendo de esteroides 3-ceto-4-dehidro-9-beta, 10 alfa mediante hidrogenación catalítica con, por ejemplo, paladio o carbonato de calcio e hidrógeno. Halogenación, por ejemplo, con bromo en ácido acético en presencia de ácido bromhídrico.
- 20
- A. Butenandt et al. [Chem. Ber. 68, 2091 (1935)].
- Deshidrohalogenación, por ejemplo, con una base orgánica tal como piridina o colidina.
- V. Burckhardt [Helv. Chim. Acta 25, 821 (1942)].
- 30 Introducción del sistema 3-enoléter-delta^{3,5}, mediante



5 enoleterificación de un esteroide 3-ceto-delta⁴ (o 3-ceto-delta⁵), por ejemplo, por f) reacción de un esteroide 3-ceto-delta⁴ (o 3-ceto-delta⁵), con un alcohol por ejemplo metanol, etanol, alcohol bencílico en presencia de un catalizador, por ejemplo ácido p-tolueno-sulfónico.

10 Reacción de un esteroide 3-ceto-delta⁴ (o 3-ceto-delta⁵) con un éster de ortoformiato en presencia de un catalizador, por ejemplo con ortoformiato de etilo y ácido clorhídrico (A. Sterini et al. [Ber. 71, 1766 (1938)] o con orto formiato de etilo con ácido p-tolueno-sulfónico (R. Gerdi et al. [J. Org. Chem. 27, 668 (1962)]

15 Reacción de un esteroide 3-ceto-delta⁴ (o 3-ceto-delta⁵) con un propano dialcoxi, por ejemplo con propano-dimetoxi en mezcla metanol-dimetil-formamida, en presencia de un catalizador tal como ácido p-toluenosulfónico. A. L. Nusebaum et al. J. Org. Chem. 26, 3925 (1961)

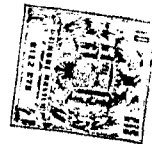
20 Enoleterificación de un halo esteroide 3-ceto-delta⁴⁻⁶, por ejemplo por reacción de tal esteroide con un éster de ortoformiato en presencia de un catalizador, por ejemplo con ortoformiato de etilo y ácido p-tolueno-sulfónico. A. D. Cross, et al. [Steroide 6, 198 (1963)].

Introducción de una doble ligadura delta¹.

25 g) por l-dehidrogenación directa
por l-dehidrogenación microbiológica
por l-dehidrogenación directa con pentóxido de iodo o ácido peryódico.

Patentes holandesas 215.154 y 211.626.

30 por l-dehidrogenación directa con dióxido de selenio
J. H. Fiend et al. [J. Am. Chem. Soc. 81 1235 (1959)]



A. Bowers et al. [J. Am. Chem. Soc. 81 5991 (1959)]

por 1-dehidrogenación directa con cloranilo, por ejemplo para la conversión de esteroides 3-ceto-delta⁴ en esteroides 3-ceto-delta^{1,4,6}

5 E. J. Agnello y G.D. Laubach [J. Am. Chem. Soc. 82 4293 (1960)]

por 1-dehidrogenación directa con 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona,

D. Burn et al [Proc. Chemc. Soc. 1960, 14]

10 por 1-dehidrogenación directa con tetra-acetato de plomo, de esteroides 3-ceto.

R. L. Clarke [J. Am. Chem. Soc. 77, 661 (1955)]

R. Joly [(Bull. Soc. 366 (1958)]

15 h) por 1,2-dehidrohalogenación selectiva de esteroides 2-halo-3-ceto, por ejemplo con una base orgánica tal como colidina, o con bromuro de litio y carbonato de litio en dimetilformamida.

C. Djerassi [J. Am. Chem. Soc. 71, 1003 (1949)]

20 Los esteroides 2-halo-3-ceto-9 beta, 10 alfa pueden ser preparados por halogenación de los correspondientes esteroides 3-ceto-9 beta, 10 alfa con dos átomos de hidrógeno en el átomo de carbono 2.

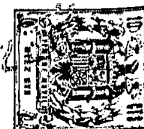
Introducción de una doble ligadura delta⁶.

25 i) por 6-dehidrohalogenación directa de esteroides 3-ceto-delta⁴ por ejemplo con benzoquinonas substituídas, tales como

1) cloranilo

E.J. Agnello y G.D. Laubach [J. Am. Chem. Soc. 82 4293 (1960)]

30 A. Bowers [J.A. Chem. Soc. 81 5991 (1959)]



2) 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona

Por 6-dehidrogenación directa de esteroides 3-ceto-delta⁴ con dióxido de manganeso.

F. Sondheimer et al. [J. Am. Chem. Soc. 75, 5932 (1953)]

5 j) por tratamiento de esteroides 3-hidroxi-delta⁵ con

1) dióxido de manganeso

F. Sondheimer [J. Am. Chem. Soc. 75, 5932 (1953)]

2) con ter-butóxido o isopropóxido de aluminio en presencia de una quinona como aceptor de hidrógeno.

10 A. Wettstein et al. [Helv. Chim. Acta 23, 388 (1940)]

C. Djerassi [J. Am. Chem. Soc. 71, 1009 (1949)]

k) por isomerización en medio ácido de esteroides 3-ceto-delta^{4,7} por ejemplo con ácido clorhídrico en isopropanol.

P. Westerhof y E.H. Reerink [Rec. Trav. Chim. 79, 771

15 (1960)]

l) por reacción de un esteroide 3,5-bidehidro-3-enoléter con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona.

Introducción de 6-halógeno

m) por halogenación directa de esteroides 3-ceto-delta⁴

20 por ejemplo con N-halo imida tales como imida N-bromosuccinica o con halógenos tales como bromo.

C. Djerassi et al. [J. Am. Chem. Soc. 72, 4534 (1950)]

n) por halogenación de un esteroide delta^{3,5}-3-enoléter con, por ejemplo:

25 1) halógenos tales como cloro y bromo

L.H.Knox [J. Am. Chem. Soc. 82, 1230 (1960)]

2) N-halo imidas tales como imida N-bromosuccinica

J. Am. Chem. Soc. 82, 1230 (1960)

3) fluoruro perclorilo

30 S. Nakanishi [J. Am. Chem. Soc. 81, 5259 (1959)]

3 4867



Por halogenación de un esteroide delta^{3,5}-3-eno
léter con, por ejemplo:

1) halógenos tales como cloro

H.H, Inhoffen. [C.A. 53, 456 (1959)]

5

2) N-halo imidas

Djerassi [J. Am. Chem. Soc. 77, 3827 (1955)]

3) Fluoruro de perclorilo

B.M. Bloom Chem. A. Ind. 1959, 1317

10

o) Por reacción de un 3-ceto-delta^{4,6,7}-epoxi esteroide con fluoruro, cloruro o bromuro de hidrógeno, seguida por deshidratación por ejemplo con ácido clorhídrico o ácido bromhídrico.

K. Brückner [Chem. Ber. 94, 1225 (1961)]. Los epóxidos pueden ser preparados por reacción de un 3-ceto-delta^{4,6}

15

esteroide con un perácido tal como ácido monoperftálico.

p) por reacción de un esteroide 3-ceto-delta^{4,6} con cloruro de cromilo, seguida por dehidratación, por ejemplo con ácido clorhídrico o ácido bromhídrico H. J. Ringold Patente estadounidense 3.076.823.

20

q) La oxidación de 3 enoleter-delta^{3,5} 6 halo esteroides con cromato de butilo terciario produce 3-ceto-delta^{4,6}-6 halo esteroides

K. Yasuda [Chem. Pharm. Bull. 11, 1167 (1963)].

Introducción de un grupo 17-hidroxi.

25

r) por reducción de un 17-ceto esteroide por medio de un agente reductor adecuado para convertir cetonas en alcoholes secundarios, por ejemplo hidruro de litio-aluminio, hidruro de sodio-boro, o compuestos de alquil aluminio. Estos resultados también pueden ser obtenidos por reducción mediante el método de Meerwein-Ponndorf (Patente bel

30



ga 577.615 y Westerhof et al. Rec. Trav. Chim. 79, 794
(1960).

Si en el átomo de carbono 3 existe un grupo ce-
to es aconsejable protegerlo contra la reducción convir-
tiéndolo por ejemplo en un cetal por ejemplo con etilen-
-glicol, o en un éter o en una enamina.

Esterificación o eterificación de un grupo 17-hidroxi.

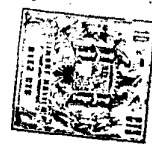
s) 1) La esterificación puede llevarse a cabo con ácidos
carboxílicos alifáticos, sus anhídridos de ácido o halu-
ros de ácido preferiblemente en presencia de un cataliza-
dor tal como ácido p-tolueno-sulfónico o piridina.

2) la eterificación puede llevarse a cabo con tetrahidropi-
ranol, alcohol bencílico, ciclopentanol, etanol, meta-
nol o diazometano u otros alcoholes, preferiblemente en
presencia de un catalizador tal como piridina o ácido
fluobórico.

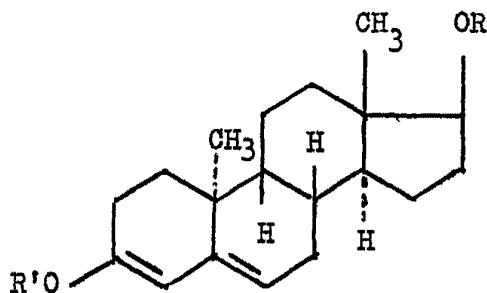
t) La degradación microbiológica de la cadena lateral de
un 20-ceto-pregnano puede ser llevada a cabo por reacción
de un 20-ceto-pregnano con bacteria aporornia o etapas de
desarrollo de la misma en condiciones aerobias; este méto-
do se describe en la patente holandesa 284.412.

Los compuestos de acuerdo con la invención pre-
feriblemente son preparados, de la manera siguiente:

1) Así, los 3-ceto-4-dehidro-6-fluor compuestos prefe-
riblemente son producidos haciendo reaccionar un compues-
to de la fórmula



5



10 en la que R'O representa un grupo hidroxil esterificado o esterificado y OR representa un oxhidrilo, un oxhidrilo esterificado o esterificado (preferiblemente un grupo oxhidrilo esterificado o esterificado) con cloruro de perclorilo, que produce un 3-ceto-4-dehidro-6-fluor-9-beta, 10-alfa esteroide. La mezcla consiste en su mayor parte del isómero 6 alfa-F, que puede ser separado del isómero 6-beta-F por cromatografía y/o cristalización. Mediante isomerización con ácido hidrohalogénico, por ejemplo HCl o HBr
15 en ácido acético o en cloroformo que contiene 0,5 - 10% en etanol, el isómero 6-alfa-F puede ser convertido en el correspondiente isómero 6 Beta -F.

20 2) Además los 3-ceto-4-dehidro-6-cloro compuestos son preparados preferiblemente de la misma manera que los 6-fluor compuestos con la condición de que en lugar de fluoruro de perclorilo se utilizan agentes clorantes tales como cloro, N-cloro imidas por ejemplo N-cloro acetamida o N-cloro succinimida. La reacción produce una mezcla de
25 6-beta-cloro y el isómero 6-alfa-cloro, que pueden ser separados por cromatografía y/o cristalización. El isómero 6-alfa-cloro puede ser convertido en el isómero 6-beta-cloro de la misma manera que se ha descrito para el isómero 6-fluor.

30 3) Los 3-ceto-4-dehidro-6-bromo compuestos preferiblemente



son producidos de acuerdo con el mismo método descripto para los 6-cloro compuestos pero usando los agentes bromantes correspondientes. También la aislación y conversión de los isómeros 6-alfa-bromo y 6-beta-Br puede realizarse de manera similar. Estos métodos 1), 2) y 3) están ilustrados en los Ejemplos que se dan más adelante.

4) Los 3-ceto-4,6-bidehidro-6-fluor-9 beta, 10-alfa esteroides son producidos preferiblemente por delta⁶-dehidrogenación de los correspondientes 3-ceto-4-dehidro-6 beta-fluor-9 beta, 10-alfa esteroides con benzoquinonas sustituidas, por ejemplo cloranilo en butanol terciario hirviendo o 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona en dioxano que contiene cloruro de hidrógeno gaseoso anhidro (25 mg de HCL por ml de dioxano a una temperatura de -10°C - -50°C).

5) a) Los 3-ceto-4,6-bisdehidro-6-cloro-9 beta, 10 alfa esteroides son producidos preferiblemente por reacción de 3-ceto 4,6-bidehidro-9-beta, 10-alfa esteroides con cloruro de cromilo en solventes anhidros adecuados tales como cloroformo o tetracloruro de carbono.

Tratando el producto de reacción, por ejemplo, vertiéndolo en agua se obtiene el correspondiente 3-ceto-4-dehidro-6-cloro-7-hidroxi- 9-beta, 10-alfa esteroide que después de una deshidratación por ejemplo en medio ácido fuerte tal como una solución acuosa de ácido clorhídrico o bromhídrico concentrada produce 3-ceto-4,6-bidehidro-6-cloro-9 beta, 10 alfa esteroide.

5) b) Otro método adecuado sigue el mismo procedimiento que se ha descripto precedentemente en el item 4 para la producción del correspondiente 3-ceto-4,6-bidehidro-6-cloro compuesto.



6) Los 3-ceto-4,6-bidehidro-6-bromo-9-beta, 10-alfa este-
roides preferiblemente son preparados de la misma manera
que se ha descripto precedentemente bajo el item 4) para
los correspondientes 3-ceto-4,6-bidehidro-6-fluor-9 beta,
5 10-alfa esteroides.

7) Los compuestos de acuerdo con la invención que contie-
nen una doble ligadura en C 1 preferiblemente son produci-
dos haciendo reaccionar un 3-ceto-4-dehidro o 3-ceto-4,6-
bidehidro-6 halo-9 beta, 10 alfa esteroide con 2,3-diclo-
10 ro-5,6-dicianobenzoquinona en dioxano, benceno o tolueno
hirviente. Así de acuerdo con este método pueden ser pro-
ducidos 17 acetatos de 6-cloro-17-beta-hidroxi-9 beta 10
alfa 1-4-6-androstatrieno-3-ona partiendo de 17 acetato
de 6-cloro-17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-4,6-androsta-
15 dieno-3-ona; o 17 acetato de 6-fluor 17 beta-hidrixc-9
beta, 10 alfa 1-4-6-androstatrieno-3-ona partiendo de 17
acetato de 6-fluor-17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-4-6-an-
drostadieno-3-ona.

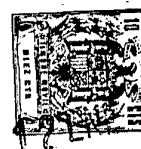
Los compuestos de acuerdo con la invención pue-
den ser tratados para obtener preparaciones farmacéuticas
20 o veterinarias de la manera usual. Así pueden producirse
líquidos inyectables disolviendo una solución de cloruro
de metileno de un compuesto activo en aceite araquico y
evaporando luego el cloruro de metileno. Pueden producir-
25 se supositorios mezclando íntimamente un compuesto activo
con un éster de un alcohol alifático de elevado peso mole-
cular y un ácido carboxílico alifático de elevado peso mo-
lecular, por ejemplo algún carbowas o con manteca de ca-
cao o con una mezcla de gelatina y glicerina. Además los
30 compuestos de acuerdo con la invención pueden ser trabaja



la solución 116 ml. de una solución de cloro en ácido acético (33,4 mg/ml) en el curso de 10 minutos. Después de agitación adicional a 0° durante 75 minutos se halló algún material de partida en el producto de reacción (cromatografía de capa delgada). Por lo tanto se agregaron 15 ml. extra de solución de cloro y se continuó la agitación a 0° durante 15 minutos. La mezcla de cloración fue luego vertida en 7 l. de agua-hielo. La extracción se realizó con cloruro de metileno (2 x 400 ml) y con éter de petróleo (2 x 700 ml). Los extractos combinados fueron lavados con agua-hielo (3 x 500 ml) con una solución de bicarbonato de sodio saturada fría (4 x 500 ml) y finalmente con agua-hielo (5 x 500 ml). La solución fue secada sobre sulfato de sodio y los solventes evaporados al vacío a baja temperatura. El residuo (21,88 gr) consistió en una mezcla de compuesto 6 alfa-cloro y 6 beta-cloro compuestos (cromatograma de capa delgada).

La cromatografía en benceno a través de una columna de 218 gr de gel de sílice y elución con mezclas de benceno y acetona que contenían cantidades crecientes de la última dieron algo menos de la fracción menos polar (0,4 gr) de 6 alfa-cloro (a). En otra elución se obtuvieron 8,26 gr. de una mezcla de ambos compuestos 6 alfa y 6 beta-cloro (b). Luego se obtuvieron 12,13 gr. de una fracción (c) que consistía principalmente del isómero 6 beta-cloro. La recristalización de esta fracción en acetona-hexano produjo 7,47 gr de 17-acetato de 6 beta-cloro-17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa 4-androsteno-3-ona con un punto de fusión de 175, 5 a 178° (vacío).

La fracción (b) fue disuelta en 280 ml de ácido



acético y la solución enfriada a 0°C. Se hizo pasar a través de esta solución, durante 2 horas, ácido clorhídrico seco. Luego se eliminó el ácido clorhídrico haciendo pasar nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se vertió en
5 2, 5 l. de agua-hielo seguido por extracción con cloruro de metileno y mezcla del mismo con éter de petróleo. Los extremos combinados fueron lavados con agua (3 x 1 l.), con una solución de carbonato de sodio al 10% (3 x 1 l.) y con agua (5 x 1 l.). La solución fue secada sobre sulfato
10 de sodio y el solvente fue evaporado. El residuo fue disuelto en cloruro de metileno y la solución filtrada a través de 72 gr. de gel de sílice. El residuo fue recristalizado en acetona-hexano a 0° para producir 2,08 gr. de compuesto 6 beta-cloro con un punto de fusión de 180-181° (vacío).

15 Constante físicas de una muestra analítica

Punto de fusión: 180-181° (vacío)

$[\alpha]_D^{25} = -103^\circ$ (cloroformo)

ϵ (λ máximo = 237 m μ) = 14.500

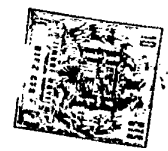
Encontrado: C 69,3, 69,3; H 8,1; 8,2; Cl 9,4 9,7

20 Calculado para C₂₁H₂₉O₃Cl (364,92: C 69,12 H 8,01 Cl 9,71

Bandas de absorción infrarroja a: 1733, 1676, 1622, 1415, 1240, 1024, 874 y 784 cm⁻¹.

EJEMPLO III

25 Una solución de 3,5 gr. de acetato de potasio en 70 ml. de ácido acético acuoso al 85% fue agregada a 0° a una solución de 1,68 gr. de 3,17-diacetato de 9 beta 10 alfa-3-5-androstadieno-3, 17 beta-diol en 30 ml. de éter, luego, mientras se agitaba se agrego a gotas en aproximada
30 mente 5 minutos una solución de 720 mgr. de bromo en 22,4



ml. de ácido acético. La mezcla bromada fue vertida en 500 ml. de agua-hielo y el material de esteroide fue extraída en éter por extracción con tres porciones de 100 ml. del solvente. Los extractos combinados fueron lavados con agua (3 x) con una solución de bicarbonato de sodio y agua, secada sobre sulfato de sodio y el solvente fue evaporado al vacío. El residuo (1,78 gr.) fue disuelto en 175 ml. de cloroformo después de lo cual la solución fue saturada a 0° con bromuro de hidrógeno gaseoso seco en el curso de 15 minutos. Después de dejar reposar a esa temperatura durante otros 15 minutos el bromuro de hidrógeno fue eliminado haciendo pasar nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Esta fue luego lavada con agua, con una solución de bicarbonato de sodio y agua, secada sobre sulfato de sodio y el solvente fue evaporado al vacío. El residuo fue recristalizado en éter a -5° produciendo 910 mg. de 17-acetato de 6 beta-bromo-17- beta-hidroxi-9 beta 10 alfa-4- androsteno-3-ona con un punto de fusión de 137-139°C (vacío dec.) (Br = 19,59%) Debido a la descomposición del compuesto a temperaturas más altas la viabilidad de la obtención del punto de fusión es bastante deficiente.

Constantes físicas de una muestra analítica:

Punto de fusión: 138-139° (vacío dec).

$$\epsilon (\lambda \text{ máximo} = 237,5 \text{ m}\mu) = 13.100$$

Encontrado: C 61,6, 61,9; H 7,1, 7,2; Br19,5

Calculado para $C_{21}H_{29}O_3Br$ (409,38: C 61,6 H 7,14 Br19,52

Bandas de absorción infrarroja a: 1732, 1674, 1622, 1417, 1245, 1023, 944 y 870 cm^{-1} .

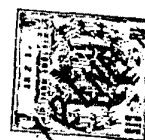
EJEMPLO IV

A una solución de 49,5 gr. de 3,17-diacetato de



9 beta, 10 alfa-3-5-androstadieno 3 17-diol en 1 l. de acetona fue agregada a 0^o una solución fría de 27 gr. de acetato de potasio en 680 ml. de etanol seco. Mientras se agitaba vigorosamente, fluoruro de perclorilo fue adicionado a la solución a 0^o con una velocidad tal, que solamente una pequeña parte del gas pasaba a través de la mezcla de reacción. El fluoruro de perclorilo fue purificado tratándolo a fondo con hidróxido de sodio 2N, con una solución de tiosulfato de sodio al 5% finalmente con bolitas de hidróxido de sodio. De acuerdo con el cromatograma de capa delgada la reacción se había completado dentro de las cuatro horas. La mezcla de fluoración fue luego vertida en 8 l. de agua-hielo y extraída con una mezcla de cloruro de metileno y éter de petróleo. Los extractos combinados fueron lavados con agua (2 x), con una solución de bicarbonato de sodio al 5% (2 x 1 l.) y finalmente con agua, después de lo cual la solución fue secada sobre sulfato de sodio y los solventes evaporados. El residuo fue disuelto en 500 ml. de una mezcla de benceno y éter de petróleo (75 x 25) y cromatografiada a través de una columna de 1 kg. de gel de sílice. La elución fue realizada con mezclas de los mismos solventes que contenían cantidades crecientes de benceno y con mezclas de benceno y acetona que contenían cantidades crecientes de la última. En la Tabla siguiente, se registra el resultado de esta cromatografía y el de un segundo experimento de fluoración similar.

Las fracciones obtenidas después de la combinación de los eluyentes adecuados son ordenadas en orden de polaridad en la cromatografía de capa delgada.



Fracción	componente	experimento I	experimento II	
1	---	1,18 g	---	
2	6-alfa-fluor	20,00 g	23,85 g	
5	3	6-alfa +6 beta-fluor	3,40 g	3,40 g
4	6-beta-fluor	9,98 g	11,30 g	

La recristalización de las fracciones 2 (I + II) en cloruro de metileno-hexano y la recuperación de los licores madre produjeron 30, 43 gr. de 17-acetato de 6 alfa-fluor 17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-4-androsteno-3-ona con un punto de fusión de \approx 127 -130°.

Constantes físicas de una muestra analítica:
 Punto de fusión: 129,5-130,5° ϵ (λ máximo = 234 m μ) = 12.700

ϵ d $J_D^{25} = -58^\circ$
 Encontrado: C 72,6, 72,5; 72,3, 72,4; H 8,3, 8,3, 8,3, 8,5; F 4,8, 4,7, 6,8

Calculado para C₂₁H₂₉FO₃(348,46): C 72,38; H 8,39 F, 5,45
 Bandas de absorción infrarroja a: 1732, 1682, 1625, 1430, 1255, 1028 y 884 cm⁻¹.

Por recristalización de las fracciones 4 (I + II) en cloruro de metileno-hexano, se obtuvieron 17,11 gr. de 17-acetato de 6 beta-fluor-17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-4-androsteno-3-ona con un punto de fusión de \approx 193-195°

Constantes físicas de una muestra analítica:
 Punto de fusión: 194-195,5° ϵ (λ máximo = 236 m μ) = 16.100.

ϵ d $J_D^{25} = -120^\circ$
 Encontrado: C 72,4, 72,5; H 8,4 8,4; F 4,7, 4,8, 5,4



Calculado para $C_{21}H_{29}FO_3$ (345,46): C 72,38 H 8,59; F 5,45.
Bandas infrarrojas a: 1736, 1630, 1420, 1243, 1026 y 876
cm⁻¹.

5 Cloruro de hidrógeno gaseoso seco fue hecho pa-
sar a través de una solución de 50 mg. de 17-acetato de 6
alfa-fluor-17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-4-androsteno-3-
ona en 4 ml. de ácido acético seco a temperatura ambiente
durante una hora y media. De acuerdo con la cromatografía
de capa delgada la isomerización se había completado des-
10 pués de una hora. La mezcla de reacción fue vertida en 200
ml. de agua. La aspiración produjo 45 mg. de un polvo blan-
co con un punto de fusión de 186-190°. La recristalización
en cloruro de metileno-hexano produjo 26 mg. de 17-acetato
de 8 beta-fluor-17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-4-androste-
15 no-3-ona con un punto de fusión de \approx 192-194°.

EJEMPLO V

17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-4-6-androstadie-
no-3-ona, obtenido por deshidrogenación de 17-beta-hidroxi
20 -9-beta, 10 alfa-4-androsteno-3-ona, (conocido por la pa-
tente belga 577.615) con cloronilo, fue acetilado en piri-
dina seca mediante la adición de cloruro de acetilo recién
temente destilado disuelto en benceno seco a una temperatu-
ra de 0° mientras se agitaba y enfriaba a 0°. Después de
25 una agitación durante 5 horas a temperatura ambiente, la
mezcla de reacción fue tratada vertiéndola en una mezcla
de 1 parte (en peso) de ácido sulfúrico concentrado y 4
partes de hielo molido. La mezcla fue extraída con éter
dietílico, la solución etérea fue lavada con una solución
30 acuosa de bicarbonato de sodio y con agua; después de se-



5 cada sobre sulfato de sodio y filtrada, el solvente fue eva-
porado. El producto resultante fue recristalizado en una
mezcla de acetona-hexano produciendo cristales de 17-aceta-
to de 17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-4-6-androstadieno-3-
ona. El compuesto así producido fue disuelto en una solu-
ción de ácido perbenzoico en cloroformo, a 0°C. Después de
mantener a temperatura ambiente durante 45 horas la mezcla
fue tratada adecuadamente y cromatografiada a través de
una columna de gel de sílice. El 6,7-epóxido crudo fue di-
10 vidido en dos partes iguales. Una parte fue tratada de
acuerdo con el método a), la otra parte con el método b),
que siguen a continuación:

15 a) El epóxido crudo fue disuelto en cloroformo (libre de
etanol) y a esta solución se agregó una solución al 5% de
cloruro de hidrógeno gaseoso seco en ácido acético glacial.
Después de mantener a temperatura ambiente durante 4 horas,
se trató vertiendo en agua-hielo y extrayendo con cloruro
de metileno. La capa orgánica fue lavada con una solución
acuosa de bicarbonato de sodio y agua. La evaporación de
20 la solución de cloruro de metileno, secada y filtrada,
produjo 17-acetato de 6-cloro-17 beta-hidroxi-9 beta, 10
alfa-4-6-androstadieno-3-ona crudo. El compuesto fue re-
cristalizado en etanol a 0°C.

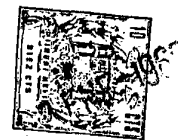
Punto de fusión 156,5 157,5°C (desc.) (vacío).

25 ϵ (max = 286 m μ) = 20.800 (metanol)

$\int \alpha_D^{25} = 431,5^\circ$ (cloroformo)

I.R.: 1740, 1670, 1620, 1590, 1420, 1250, 1048, 1032 y
890 cm⁻¹.

30 b) La otra parte del antes mencionado epóxido crudo fue di-
suelta en 30 partes de cloroformo, solución a la que se



agregó una mezcla de 4 partes de fluoruro de hidrógeno, 4 partes de cloroformo y 7 partes de tetrahidrofurano.

Después de mantener a temperatura ambiente durante 3 días, la mezcla fue vertida en una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La 6,7-fluorhidrina así producida fue extraída con cloroformo. Después de lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio y filtrado, el cloroformo fue evaporado al vacío. El producto crudo fue disuelto en 20 partes de ácido acético glacial después de lo cual se agregaron 2 partes de bromuro de hidrógeno disueltas en 6 partes de ácido acético. Después de una hora a temperatura ambiente la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Después de lavarla con agua fue secada sobre sulfato de sodio y filtrada, el solvente fue evaporado al vacío. El residuo fue re-

5
10
15

crystalizado en etanol a -5° , produciéndose así 17-acetato de 6-fluor-17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-4,6-androstadieno-3-ona. Punto de fusión $154-155,5^{\circ}$.

ϵ (max = 285 $m\mu$) = 23.000 (metanol)

20 $\left[\alpha \right]_D^{25} = -372^{\circ}$ (cloroformo).

EJEMPLO VI

Una mezcla de 4,9 gr. de 17-acetato de 6 beta-fluor-17 beta-hidroxi-9 beta, 10-alfa-4-androsteno-3-ona, 0,96 gr. de p.nitrofenol, 6,09 gr. de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona y 125 ml. de dioxano seco fue calentada a temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 21 horas. La mezcla de reacción fue luego vertida en una solución fría de cloruro de sodio, después de lo cual el material de esteroide fue transferido a una mez-

25
30



cla de benceno y éter (1 + 1). Los extractos combinados fueron lavados sucesivamente con agua, con una solución de hidróxido de sodio 1N y con agua. El secado sobre sulfato de sodio, filtrado y evaporación del solvente, dieron 3,935 gr. de un residuo cristalino marrón con un (15 l cm) = 460 a 240,5 m μ . Se comprobó que no había ningún compuesto 1-6-bidehidro. Una solución del residuo en benceno-éter de petróleo (3 + 1) fue cromatografiado a través de una columna de 80 gr. de gel de sílice. La elución fue realizada con mezclas del mismo solvente que contenían cantidades decrecientes de éter de petróleo y con mezclas de benceno-acetona que contenía cantidades crecientes de la última. La recolección de las fracciones adecuadas (2,75 gr) fue seguida por recristalización en acetona-hexano, produciendo así 1,67 gr. de 17-acetato de 6 beta, 17-beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-1-4-androstadieno-3-ona con un punto de fusión de 184-186°. La substancia mostró una tendencia a contaminarse con cristales del solvente y por lo tanto debía ser secada en alto vacío a 90°. Constantes físicas de una preparación analíticamente pura: Punto de fusión 185-186,5° ϵ (λ máximo = 241 m μ) = 16.000.
 $\int \frac{d}{D} \int_{25}^{25} = 0^{\circ}$ (cloroformo)
Encontrado: C 72,5, 72,5, H 7,9, 8,1; F 5,1
Calculado para C₂₁H₂₇O₃F (346,43): C 72,80 H 7,66; F 5,49
Bandas infrarrojas: 1733, 1678, 1637, 1613, 1382, 1253, 1035, 905 y 826 cm⁻¹.

EJEMPLO VII

Una solución de 2,72 gr. de 17-acetato de 6-clo



ro 17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-4-6-androstadieno-3-ona
y 2,14 gr. de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona en 70
ml de dioxano seco fue calentada a temperatura de reflujo
en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. La mezcla
5 de dehidrogenación fue trabajada como se describió en el
Ejemplo VI y el producto crudo fue cromatografiado a tra-
vés de una columna de gel de sílice produciendo así 17-ace-
tato de 6-cloro-17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-1-4-6-an-
drostatrieno-3-ona con un punto de fusión de 180-182°.

10 Constantes físicas de una preparación analíticamente pura.
Punto de fusión: 183-184°
 $[\alpha]_D^{25} = -247,5^{\circ}$ (cloroformo).
a (1%; 1 cm) = 293 a 254 nm y 293 a 301 nm.
Encontrado: C 69,8, 70,0; H 7,0, 7,1; Cl. 10,1, 10,1

15 Calculado para $C_{21}H_{25}O_3Cl$ (360,89); C 69,88; H 6,98; Cl 9,83
Bandas infrarrojas: 3070, 3040, 1730, 1164, 1630, 1609,
1588, 1250, 1239, 1042, 894, 817 y 808 cm^{-1} .

EJEMPLO VIII

20 A una solución de 0,86 gr. de 17-acetato de
6-fluor-17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-4-6-androstadieno
-3-ona en 25 ml. de metanol se agregó una solución de 625
mgr. de carbonato de potasio en 2,5 ml. de agua destilada.
La mezcla fue calentada a temperatura de reflujo en una
25 atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se vertió en agua
y a continuación se extrajo con una mezcla de benceno y
éter (1 + 1). Los extractos combinados fueron con agua, se
cados por medio de sulfato de sodio y los solventes fueron
evaporados al vacío. El residuo dio un (1% 1 cm) = 700 a
30 284 m μ . La recristalización en etanol a 0° produjo 444 mg.

30 4867



de 6-fluor-17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-4-6-androstadie
no-3-ona con un punto de fusión de 199-201°.

$$[\alpha]_D^{25} = -391^{\circ} \text{ (cloroformo)}$$

$$\epsilon (\lambda \text{ máximo} = 286 \text{ m}\mu) = 23.400$$

5 Encontrado: C 75,1, 75,5; H 7,9, 8,2; F 6,8, 6,4

Calculado para $C_{19}H_{25}O_2F$ (304,39): C 74,96; H 8,28; F 6,25.

Bandas infrarrojas: 3505, 1668, 1650, 1595, 1419, 1190,
1078, 1012, 951, 890 y 780 cm^{-1} .

10 EJEMPLO IX

1 gr. de 17-acetato de 6-fluor-17 beta-hidroxi
9-beta, 10 alfa-4-6-androstadieno-3-ona fue deshidrogenado
con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona como se describió
en los Ejemplos IV y VII. El tratamiento y porificación
15 por recristalización en acetona-hexano produjo 17-acetato
de 6-fluor-17 beta-hidroxi-9 beta, 10 alfa-androstatrieno-
1,4,6,-3-ona. Punto de fusión: 184-186°C.

$$\epsilon (\lambda \text{ máximo} = 254 \text{ m}\mu) = 10.450 \quad \epsilon (\lambda \text{ máximo} = 301) = 11.200.$$

20

EJEMPLO X

2 gr. de 17-acetato de 6 alfa-fluor-17 beta-hidro
xi-9 beta, 10 alfa-4-androsteno-3-ona fueron disueltos en
cloroformo, solución que fué mezclada homogéneamente con
25 194 gr. de lactosa. La mezcla fue secada a 40°C durante 1
hora, luego fue humedecida con una solución acuosa al 10%
de 2 gr. de gelatina y subsecuentemente molida pasándola
a través de un tamiz de malla 20. La mezcla fue secada a
40°C durante 24 horas, después de lo cual los gránulos fue
30 ron molidos pasándolos a través de un tamiz de malla 20.



La mezcla fue pesada y luego se agregaron a la misma cantidades proporcionales de talco VENETUM y estearato de magnesio en cantidades óptimas de 25 mg. y 2 mg. respectivamente. La mezcla resultante fue homogeneizada y trabajada para formar tabletas de 225 mg. cada una.

EJEMPLO XI

5 gr. de 17-acetato de 6-cloro-17 beta-hidroxi 9 beta-10-alfa-4-6-androstadieno-3-ona fueron disueltos en cloroformo y la solución homogéneamente mezclada con 185 gr. de lactosa. La mezcla fue secada a 40°C durante 1 hora. La mezcla fue humedecida con una solución acuosa al 10% de 1,5 de gelatina y luego molida haciéndola pasar a través de un tamiz de malla 20. La mezcla fue secada a 45°C durante 24 horas y luego nuevamente molida haciéndola pasar a través de un tamiz de malla 20. Los gránulos fueron pesados. Subsecuentemente, se agregaron cantidades proporcionales de almidón de papa, talco Venetum y estearato de magnesio en cantidades óptimas de 33,5, 8 y 2 gr. respectivamente. La mezcla resultante fue homogeneizada y trabajada para formar tabletas de 235 mg. cada una.

EJEMPLO XII

Se prepararon líquidos inyectables de 17-acetato de 6 beta-cloro-17 beta-hidroxi-9-beta, 10 alfa-4-androsteno-3-ona (ingrediente activo), de la manera siguiente, 5,00 gr. del ingrediente activo fueron disueltos en 90 ml. de una solución 21 2% en peso por ampollita de alcohol bencílico y 46% en peso por ampollita de benzoato bencílico en aceite de ricino a una temperatura de 60°C. La solución



fue enfriada a temperatura ambiente y completada hasta 100 ml. con la solución de aceite de ricino antes mencionada. La mezcla fue homogeneizada agitándola y filtrada. Se llenaron ampollas y ampolletas con la solución filtrada, sub-
5 sigüientemente, selladas y luego esterilizadas por calentamiento durante una hora a 120°.

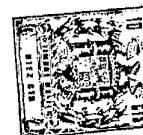
EJEMPLO XIII

5,00 gr. de 17-acetato de 6 beta-fluor-17 beta-
10 hidroxí-9 beta, 10 alfa-androsteno-3-ona fueron disueltas en dimetilformamida. Esta solución fue filtrada a través de un filtro apto para retener bacterias y el filtrado estéril fue vertido en agua destilada estéril. Se formaron partículas microcristalinas de dicho esteroide de un tama-
15 ño de partícula de 1 a 10 micrones. Los cristales fueron separados por filtrado y secados al vacío sobre P₂O₅. Todas las manipulaciones se realizaron en condiciones asépticas.

5 gr. de los cristales microcristalinos estériles
20 de dicho esteroide fueron suspendidos bajo condiciones acépticas en 200 ml. de una solución acuosa estéril de la siguiente composición:

Polisorbato 80 U.S.P.	200 mg
cloruro de sodio	1800 mg
25 éster metílico de ácido p-hidroxi-benzoico	320 mg
éster propílico de ácido p-hidroxi-benzoico	80 mg
agua destilada estéril c.s.p.	200 ml

Bajo condiciones asépticas se llenaron ampollas y ampolletas estériles con la suspensión estéril después
30 de una cuidadosa homogeneización de la misma.

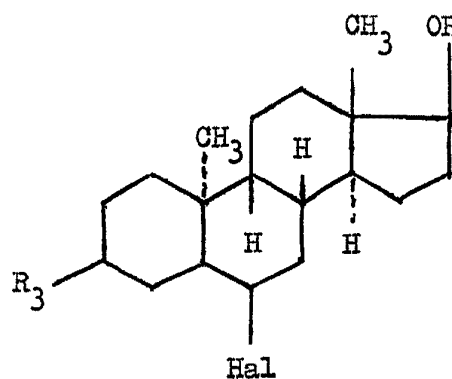


La presente solicitud que corresponde a la pre-
sentada en Gran Bretaña, el 18 de Marzo de 1.964, bajo el
número 11.409/64 y 9 de Abril de 1.964, número 14.724/64
provisionales y 17 de Septiembre de 1.964 completa, se aco
5 ge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto
sobre Propiedad Industrial.

10 N O T A

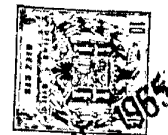
Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pate
te de Invención en España, por VEINTE años, son los si-
15 guientes:

1.- Método de producción de nuevos esteroides
9 beta, 10 alfa, caracterizado porque compuestos de la fór
mula general



en la que

R_3 representa un sistema 3-ceto-4-dehidro
un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro
30 un sistema 3-ceto-1,4-bidehidro



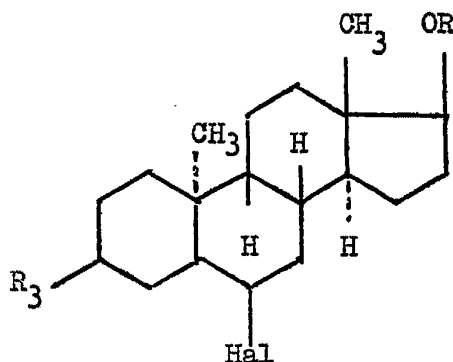
un sistema 3-ceto-1,4,6-tridehidro,
un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo y

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u
oxhidrilo eterificado, son producidos de acuerdo con méto-
dos ya conocidos para la producción de compuestos análogos.

2.- Método de producción de esteroides 9 beta,
10 alfa, de la fórmula general

10



15

en la que

R₃ representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,

un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro,

20

un sistema 3-ceto-1,4-bidehidro

un sistema 3-ceto-1,4,6-tridehidro o

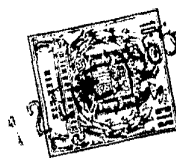
un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y

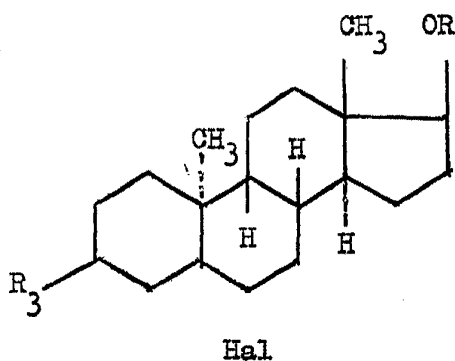
OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u
oxhidrilo eterificado, caracterizado porque

25

a) un compuesto de la fórmula



5



10

en la que

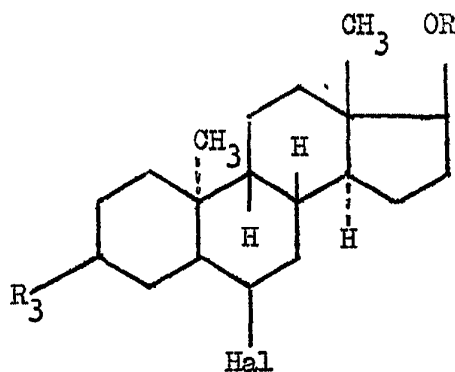
R₃ representa un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u oxhidrilo eterificado es sometido a hidrólisis ácida, o

b) un compuesto de fórmula

15



20

en la que

R₃ representa un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y

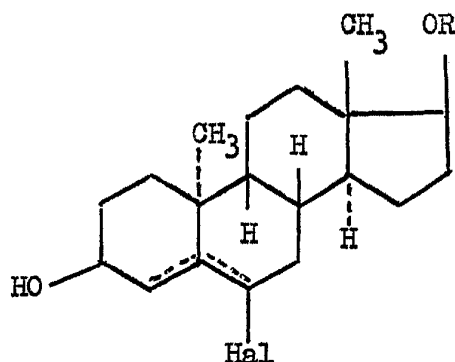
25

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u oxhidrilo eterificado es sometido a reducción, o

c) un compuesto de fórmula



5



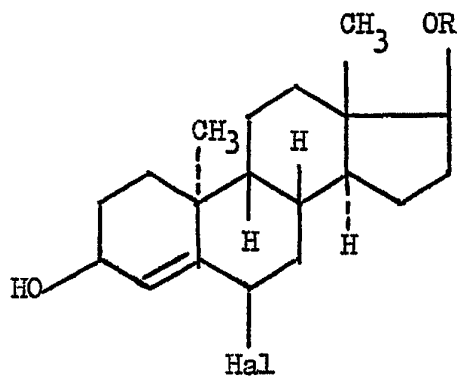
en la que está presente una doble ligadura ya sea en la posición 4 ó 5

10

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u oxhidrilo eterificado, es sometido a oxización de Oppenauer, o

d) un compuesto de fórmula

15



20

en la que

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo

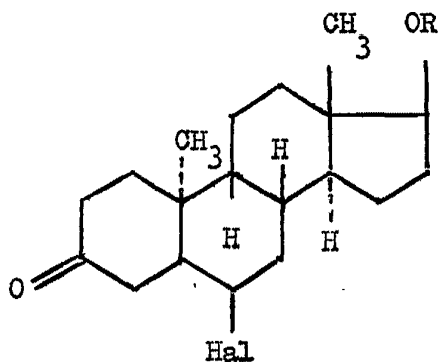
25

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u oxhidrilo eterificado, es sometido a oxidación con D.D.Q. o con dióxido de manganeso, o

e) un compuesto de fórmula



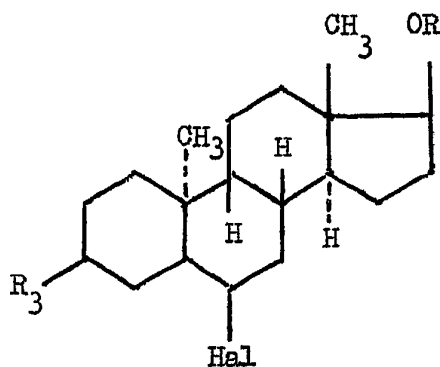
5



en la que

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y
10 OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u
oxhidrilo eterificado, es sometido a halogenación con un
compuesto halogenante capaz de reemplazar hidrógeno por ha
lógeno, seguido por 4-dehidrohalogenación selectiva, o
f) un compuesto de fórmula

15



20

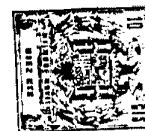
en la que

R₃ representa un sistema 3-ceto-4-dehidro, o
25 un sistema 3-ceto-5-dehidro

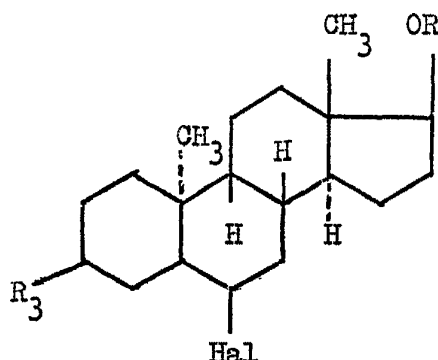
Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u
oxhidrilo eterificado, es sometido a una reacción de eteri
ficación, o

30 g) un compuesto de fórmula



5



en la que

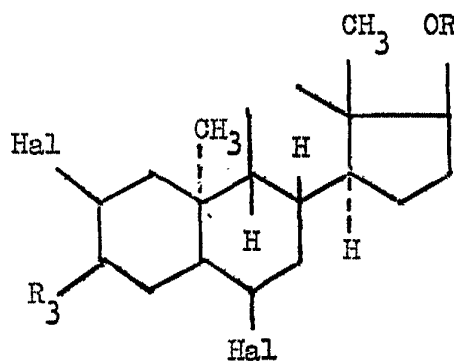
R₃ representa un sistema 3-ceto-4-dehidro, o
10 un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo y

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u
oxhidrilo eterificado, es sometido a dehidrogenación direc
ta en el átomo de carbono 1, o

15 h) un compuesto de fórmula

20



en la que

25 R₃ representa un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro,

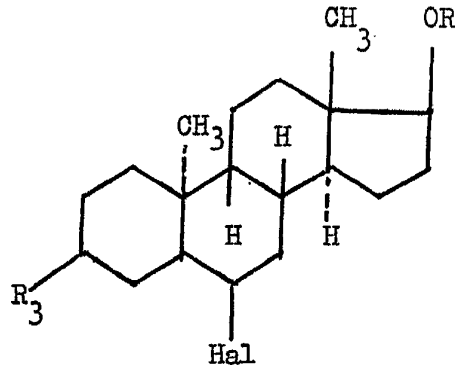
Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo y

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u
oxhidrilo eterificado, es sometido a 1,2-dehidro halogena
ción selectiva, o

30 i) un compuesto de fórmula



5



10

en la que

R₃ representa un sistema 3-ceto-4-dehidro, o

un sistema 3-ceto-1,4-bidehidro

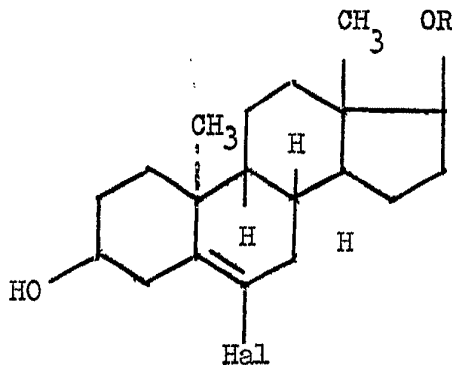
Hal representa un átomo de 6 beta-fluor, 6 beta-cloro o 6 beta-bromo y

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u oxhidrilo eterificado, es sometido a delta⁶-dehidrogenación directa, o

15

j) un compuesto de fórmula

20



25

en la que

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u oxhidrilo eterificado, es sometido a un tratamiento

con dióxido de manganeso o con ter-butóxido o isopropóxido

30

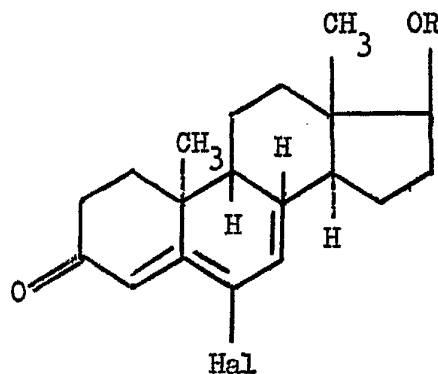
de aluminio en presencia de quinona como aceptor de hi



drógeno, o

k) un compuesto de fórmula

5



10

en la que

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y

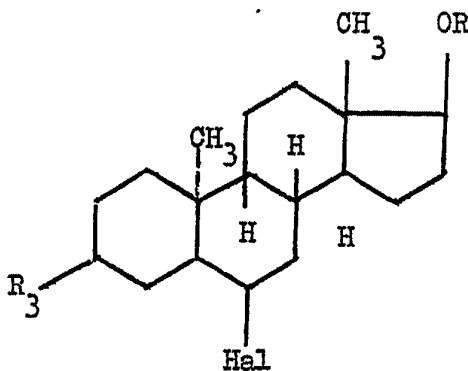
OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u oxhidrilo eterificado, es sometido a isomerización en

15

medio ácido para producir el correspondiente compuesto 3-ceto-4,6-bidehidro, o

l) un compuesto de fórmula

20



25

en la que

R₃ representa un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y

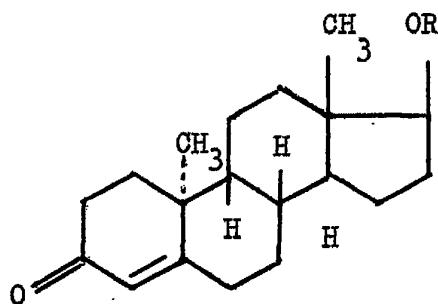
OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u oxhidrilo eterificado, es sometido a una reacción con

30



2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, o
 m) un compuesto de fórmula

5



10

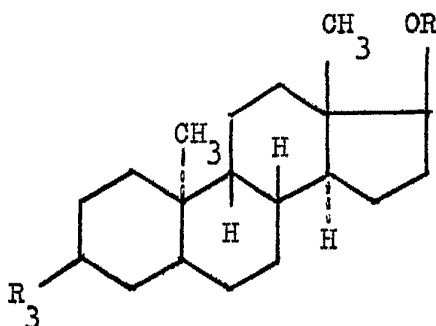
en la que

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u oxhidrilo eterificado, es sometido a halogenación directa con agentes halogenantes capaces de introducir halógeno en posición alílica con respecto a la doble ligadura en posición 4, o

15

n) un compuesto de fórmula

20



en la que

25

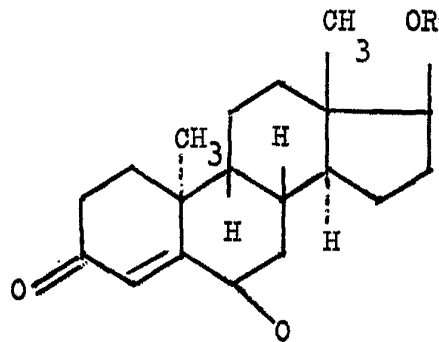
R₃ representa un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro, o un sistema 3-aciloxi-3,5-bidehidro

OR representa a un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u oxhidrilo eterificado, es sometido a halogenación, o

o) un compuesto de fórmula



5

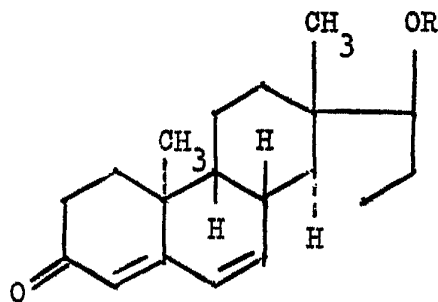


en la que

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado
10 u oxhidrilo eterificado, es sometido a una reacción con
cloruro cloruro o bromuro de hidrógeno, seguido por des-
hidratación, o

p) un compuesto de fórmula

15



20

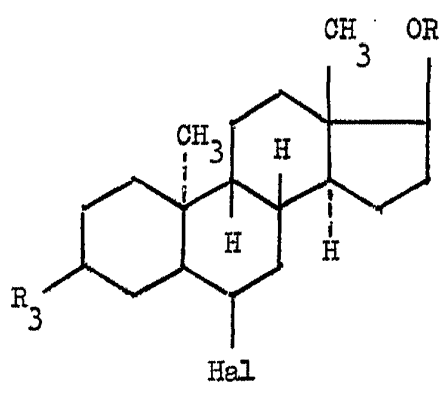
en la que

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado
u oxhidrilo eterificado, es sometido a una reacción con
cloruro de cromilo seguida por separación de agua del com
25 puesto 7-OH intermedio formado, o

q) un compuesto de fórmula



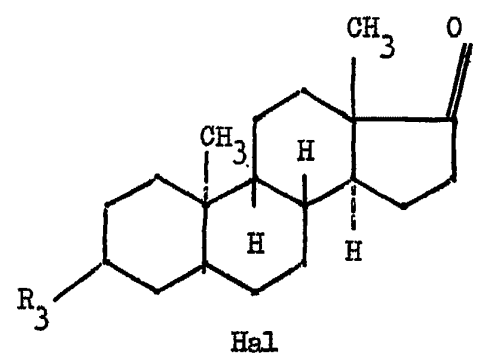
5



10

en la que
 Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, o un grupo hidroxilo eterificado
 R₃ representa un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro, es sometido a reacción con cromato de butilo terciario, o r) un compuesto de la fórmula

15



20

25

en la que
 R₃ representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,
 un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro
 un sistema 3-ceto-1,4-bidehidro
 un sistema 3-ceto-1,4,6-tridehidro,
 un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro, y
 Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, es sometido a reducción con un agente reductor adecuado para reducir una cetona a alcohol secundario, o

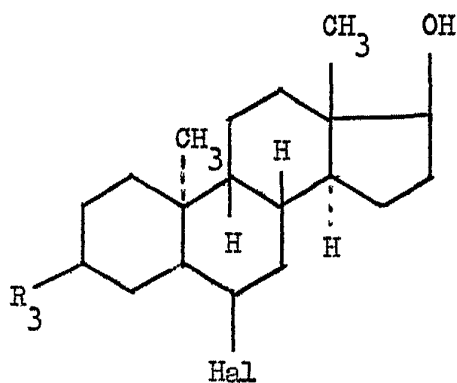
30

39 4807



s) un compuesto de fórmula

5



10

en la que

R₃ representa un sistema 3-ceto-4-dehidro,

un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro

un sistema 3-ceto-1,4-bidehidro

un sistema 3-ceto-1,4,6-tridehidro

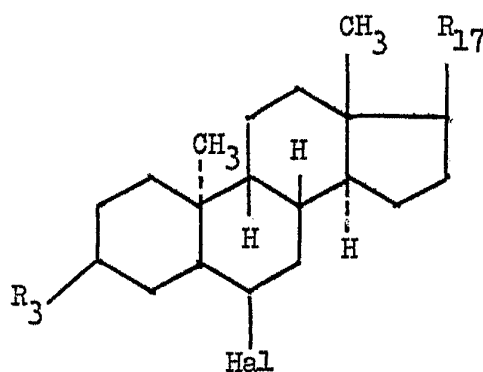
15

un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro, y

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, es sometido a una reacción de esterificación o eterificación del grupo oxhidrilo en el átomo de carbono 17, o

t) un compuesto de fórmula

20



25

en la que

R₃ representa un sistema 3-ceto-4-dehidro

30

un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro

30 4837

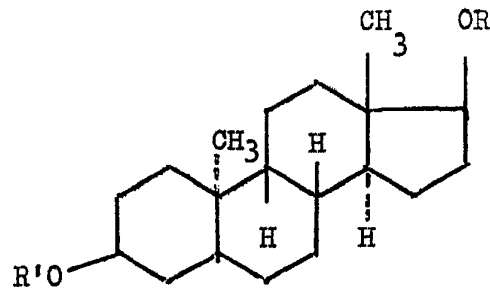
12 EN 335

un sistema 3-ceto-1,4-bidehidro
un sistema 3-ceto-1,4,6-tridehidro
un sistema 3-alcoxi-3,5-bidehidro

5 Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo y R_{17} re-
presenta la cadena lateral del C17 de un 20-ceto-pregna-
no, es sometido a degradación microbiológica de la cadena
lateral.

3.- Método de acuerdo con la reivindicación 1 ó
2, caracterizado porque un compuesto de fórmula

10



15

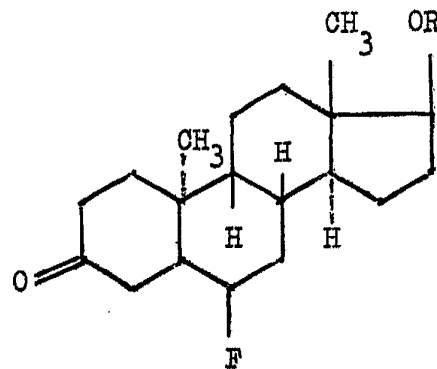
en la que

R'O representa un grupo oxhidrilo esterificado o eterifi-
cado y

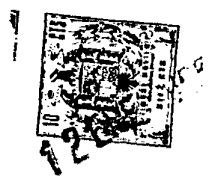
20

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado
u oxhidrilo eterificado, es sometido a una reacción con
fluoruro de perclorilo para producir una mezcla de 6 alfa-F
y 6 beta F-9 beta, 10 alfa esteroides de la fórmula

25

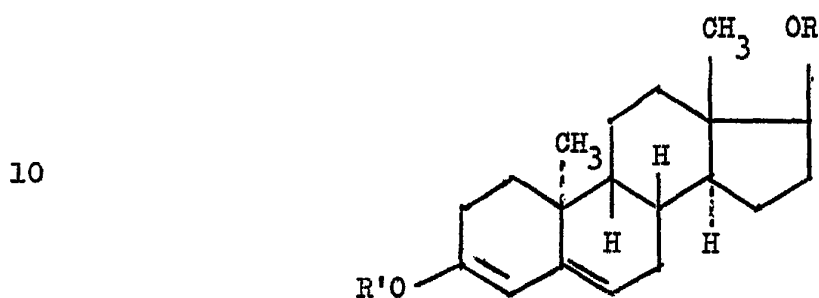


30



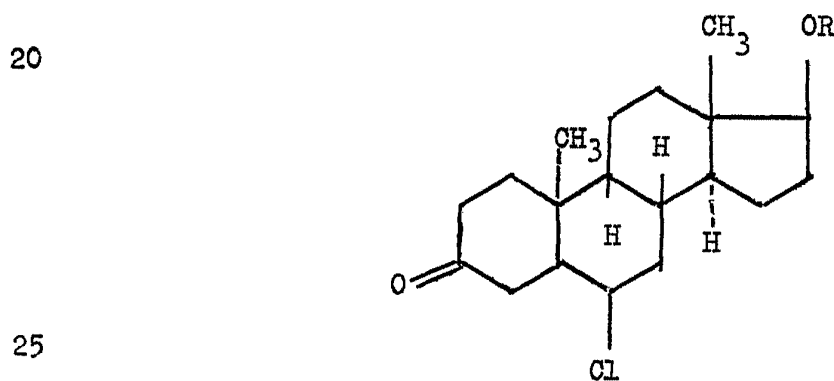
mezcla que puede ser sometida a separación de isómeros 6 alfa y 6 beta si así se deseara seguida por isomerización ácida con ácido hidrohalogénico del isómero 6 alfa-F para producir el correspondiente isómero 6 beta F.

5 4.- Método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque un compuesto de la fórmula



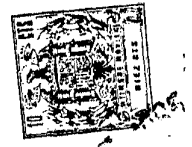
en la que

15 R'O y OR tienen los mismos significados dados en la reivindicación 3, es sometido a una reacción de cloración para producir una mezcla de 6 alfa-Cl y 6 beta-Cl 9 beta, 10 alfa esteroides de la fórmula general



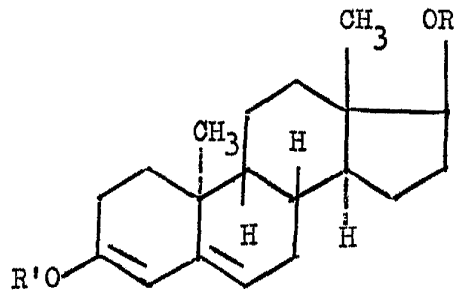
mezcla que puede ser sometida a separación de los isómeros 6 alfa y 6 beta, si así se deseara seguido por isomerización ácida con ácido hidrohalogénico del isómero 6 alfa para producir el correspondiente isómero 6 beta.

30



5.- Método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque un compuesto de fórmula

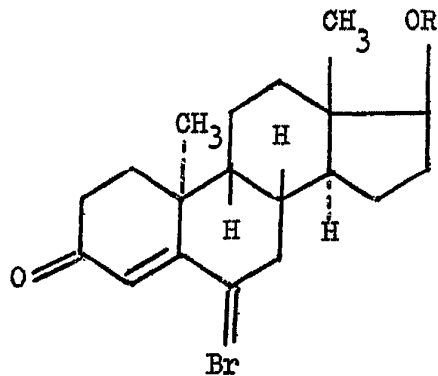
5



10

en la que R'O y OR tienen los mismos significados dados en la reivindicación 4, es sometido a una reacción de bromación para producir una mezcla de los 6 alfa-Br y 6 beta-Br 9 beta, 10 alfa esteroides, de fórmula general

15



20

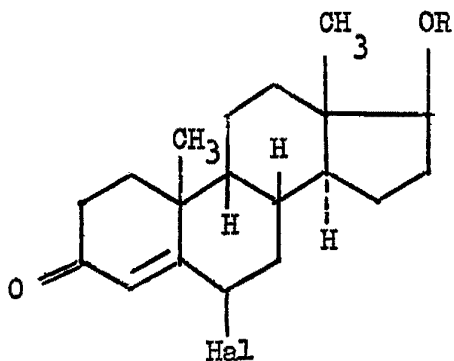
25

mezcla que puede ser sometida a separación de los isómeros 6 alfa y 6 beta si fuera deseable seguido por isomerización ácida con ácido hidrohalogénico del isómero 6 alfa para producir el correspondiente isómero 6 beta.

6.- Método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque un 6 beta-halo



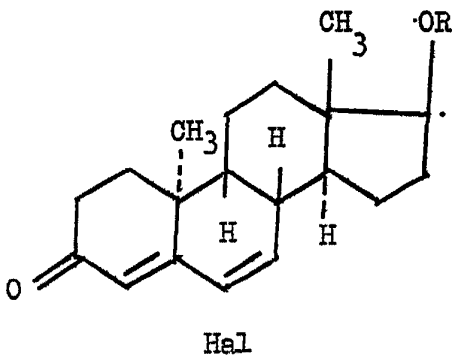
5



10

en la que
Hal representa un átomo de fluor-cloro - bromo, y
OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado
u oxhidrilo eterificado, es sometido a delta⁶- dehidroge-
nación directa con benzoquinonas substituídas para produ-
cir un 9 beta, 10 alfa esteroide de fórmula

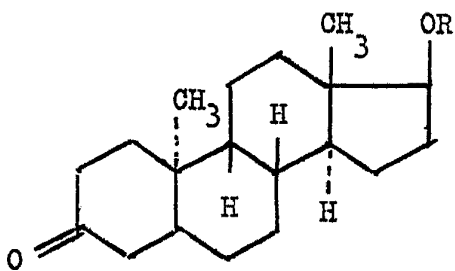
15



20

7.- Método de acuerdo con la reivindicación 1
ó 2, caracterizado porque un compuesto de fórmula

25

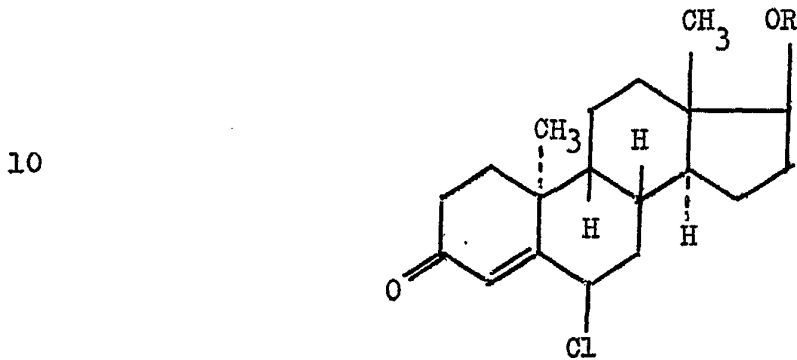


30

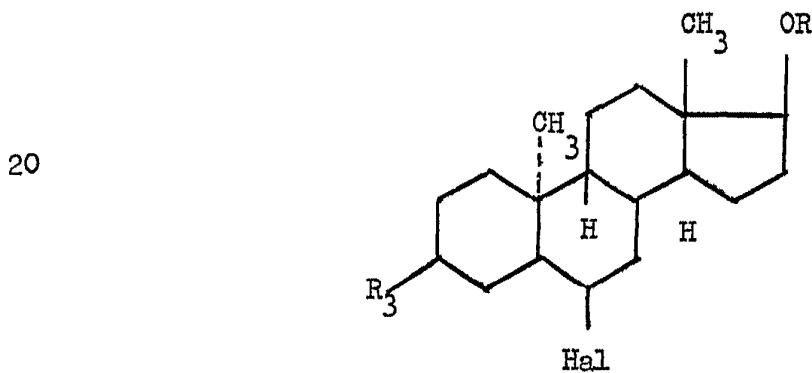
en la que

12 ENL 1953

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado
u oxhidrilo eterificado, es sometido a una reacción de
cloración con cloruro de cromilo en un medio anhidro se-
guido por el tratamiento del producto de reacción en un
5 medio acuoso y deshidratación del compuesto así producido
para producir un compuesto de la fórmula



15 8.- Método de acuerdo con la reivindicación 1
ó 2, caracterizado porque un compuesto de fórmula



25 en la que

R₃ representa un sistema 3-ceto-4-dehidro, o

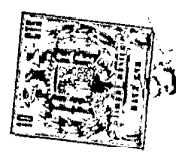
un sistema 3-ceto-4,6-bidehidro

Hal representa un átomo de fluor, cloro o bromo, y

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado
u oxhidrilo eterificado, es sometido a dehidrogenación,

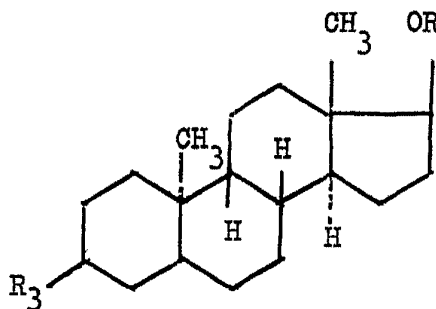
30

3 4857



delta¹ con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona para producir un compuesto de fórmula

5



Hal

10

en la que

R₃ representa un sistema 3-ceto-1,4-bidehidro, o un sistema 3-ceto-1,4,6-tridehidro

Hal representa un átomo de fluor, cromo o bromo, y

15

OR representa un grupo oxhidrilo, oxhidrilo esterificado u oxhidrilo eterificado.

9.- Método de producción de nuevos esteroides 9 beta, 10 alfa.

20

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cincuenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

12 ENE 1965

P. A.

Alberto de Lizasoain
Pon. Paelec.

304807