

RAN 4104/48



# 337 169

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

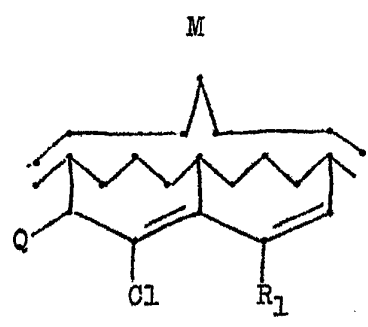
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROIDES HALOGENADOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= .. =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos esteroides halogenados y a un procedimiento para su preparación. Los nuevos esteroides halogenados de este invento se caracterizan en los anillos A y B por los rasgos expuestos en la fórmula parcial siguiente:

5.



10.

**POOR  
QUALITY**



337169

en la que  $R_1$  es halógeno de peso atómico menor de 100 o alquilo inferior; Q es oxo o 1,2-alquilendioxi- de 2 a 4 átomos de carbono; y M es la porción restante de los anillos A y B, así como de los anillos C y D de la molécula de esteroide.

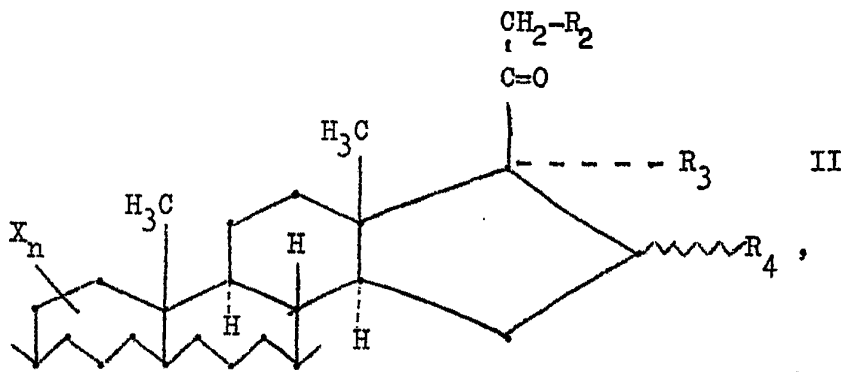
5.

Se ha comprobado que los compuestos esteroides que tienen los rasgos estructurales expuestos en la fórmula parcial I poseen valiosas propiedades endocrinológicas.

Compuestos de la fórmula I particularmente valiosos son aquellos en los que la fracción molecular M es una de las fórmulas parciales siguientes:

10.

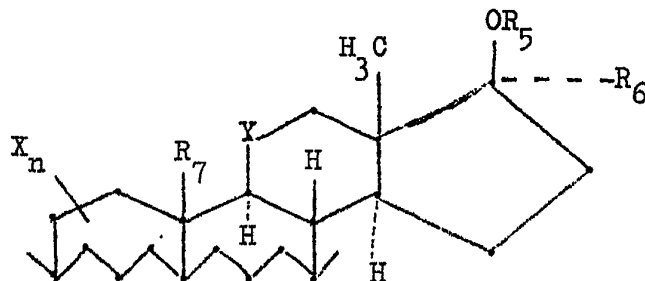
15.





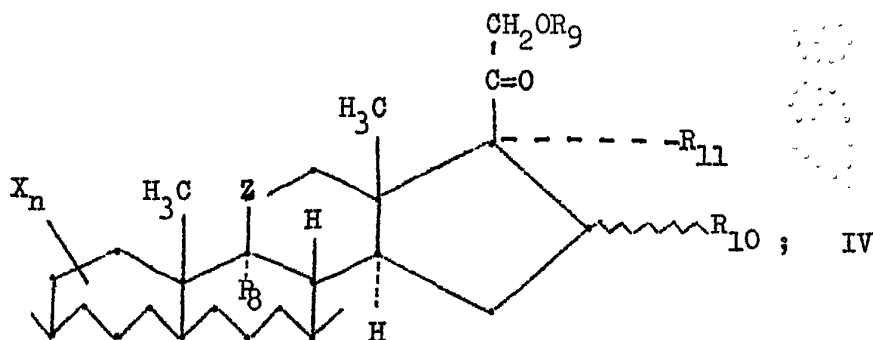
# 337 169

5.



III

10.



IV

15.

20.

donde R<sub>2</sub> es hidrógeno o flúor; R<sub>3</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alcanciloxilo inferior o alquilo inferior; R<sub>4</sub> es hidrógeno o alquilo inferior; R<sub>5</sub> y R<sub>9</sub> son cada uno, independientemente, hidrógeno o alcancilo inferior; R<sub>6</sub> es hidrógená, alquilo inferior o etinilo; R<sub>7</sub> es hidrógeno o metilo; R<sub>8</sub> es hidrógeno o halógeno de peso atómico inferior a 100; R<sub>10</sub> es, individualmente, hidrógeno, alfa-hidroxilo o alquilo inferior; R<sub>11</sub> es, individualmente, hidroxilo o, tomado junto con R<sub>10</sub>, una fracción molecular de



337 169

la fórmula  $\text{:::} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{O} \end{matrix} > \text{C}(\text{alquilo inferior})_2$ ; X es

una insaturación en las posiciones 1 y 2; n es un número entero por valor de 0 a 1; Y es  $-\text{CH}_2-$ ,

$-\text{CH}(\text{beta-hidroxi})-$ ,  $-\text{CH}(\text{alfa-hidroxi})-$  o  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ ;

5. y Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ ,  $-\text{CH}(\text{beta-hidroxi})-$ ,  $-\text{CH}(\text{alfa-hidroxi})-$  o, cuando  $R_8$  es cloro,  $-\text{CH}(\text{beta-cloro})-$ ; y solo es  $-\text{CH}(\text{alfa-hidroxi})-$  cuando  $R_8$  es hidrógeno.

En la forma en que aquí se usa, la expresión

10. "halogeno de peso atómico menor de 100" comprende el bromo, el cloro y el flúor; alquilo inferior comprende las fracciones moleculares de hidrocarburo saturadas, tanto de cadena lineal como ramificada, que tienen a lo sumo ocho átomos de carbono, como metilo, etilo, butilo terciario, octilo normal, etc. Alcanoilo inferior comprende del mismo modo el radical de los ácidos alcancarboxílicos inferiores, como acetilo, butirilo, caprililo, etc.; y 1,2-alquilendioxilo de 2 a 15. 4 átomos de carbono comprende las fracciones moleculares tales como etilendioxilo y análogos. Se prefieren los compuestos en 20. que  $R_1$  es cloro, flúor o alquilo inferior con cuatro átomos de carbono a lo sumo. Especialmente preferidos son los compuestos en los que  $R_1$  es cloro, flúor o metilo. También se prefieren los compuestos en los que Q es etilendioxilo u oxo, con particular preferencia por este último.

25. Los compuestos que combinan los rasgos de las fórmulas parciales I y II y en que  $R_3$  es distinto de hidroxilo



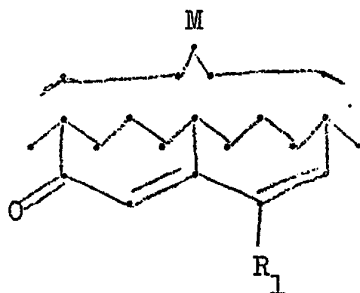
# 337169

- son utiles como agentes progestativos; los compuestos que combinan los rasgos de las fórmulas parciales I y IV son útiles como agentes antiinflamatorios y timolíticos; y los compuestos que combinan los rasgos de las fórmulas parciales I y III y en los que  $R_5$  es hidrógeno mientras que Y es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ ,  $-\text{CH}(\text{beta-hidroxi})-$  o  $-\text{CH}(\text{beta-cloro})-$  son útiles como agentes andrógeno-anabólicos cuando  $R_6$  es hidrógeno o alquilo inferior, y como agentes progestativos cuando  $R_6$  es etinilo.
- Los compuestos que combinan los rasgos de las fórmulas parciales I y IV o III y en los que Y o Z es  $-\text{CH}(\text{alfa-hidroxi})-$  son útiles como intermediarios para la conversión en los correspondientes compuestos en los que Y o Z es  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ .
- Esta conversión puede efectuarse por medios conocidos.
- Del mismo modo, los compuestos que combinan las características de las fórmulas parciales I y II y en que  $R_3$  es hidroxilo pueden esterificarse, y los compuestos que combinan las características de las fórmulas parciales I y III y en que  $R_5$  es alcanilo inferior pueden ser convertidos en los correspondientes compuestos hidroxílicos libres. Asi pues, tales compuestos son útiles como intermediarios.

El procedimiento de este invento comprende tratar un compuesto de la fórmula V



337169



V

5.

en la que  $R_1$  y M tienen el mismo significado que antes,

con cloro, ya sea en presencia de un aceptor de protones, ya sea añadiendo a continuación un aceptor de protones; y, si se quiere, convertir el grupo 3-oxo en un derivado de 1,2-alquilendioxilo.

15. El procedimiento de cloración conforme a este invento se efectua convenientemente mezclando entre si cloro y un medio de reacción que contenga el esteroide de la fórmula V que sirve de material de partida, de preferencia en solución. El tratamiento con el cloro puede realizarse en presencia de un aceptor de protones; por ejemplo, de una base heterocíclica que contenga hidrógeno, como la picolina o la piridina, una
20. N,N-di-alquilo inferior-alcanoilo inferior-amida, como la dimetilformamida o la dimetilacetamida, o un óxido de alquilo inferior, como el óxido de etileno o el óxido de propileno, etc. En alternativa, el aceptor de protones puede añadirse



337169

- subsiguientemente a la mezcla del cloro y el esteroide de la fórmula V que sirve de material de partida. El aceptor de protones puede servir también como disolvente para el esteroide de partida de la fórmula V. En alternativa, y
5. preferiblemente, el medio reaccional puede contener otros disolventes. Estos disolventes pueden ser cualquier disolvente orgánico inerte apropiado; por ejemplo, éteres como los éteres alquílicos inferiores, tales como el éter etílico o el dioxano; ácidos alcanóicos inferiores, como el
10. ácido propiónico o el ácido acético; hidrocarburos clorados, como el cloroformo o el tetracloruro de carbono; etc. El cloro puede introducirse en la mezcla reaccional por técnicas convencionales, o bien puede introducirse en la mezcla reaccional una solución que contenga el cloro. Para este fin
15. es particularmente útil una solución de ácido alcanóico inferior que contenga cloro; por ejemplo, cloro en ácido propiónico. El tratamiento con el cloro se realiza apropiadamente a temperatura baja, de preferencia entre unos  $-40^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente y, con más ventaja, entre unos
20.  $-30^{\circ}\text{C}$  y más o menos  $0^{\circ}\text{C}$ . Cuando se efectúa la cloración con material de partida  $\delta^1$ , en los que  $n$  es 1, resulta preferible actuar en dimetilformamida.

- Los grupos hidroxílicos presentes en la molécula del material de partida, es decir, comprendidos por las fracciones moleculares simbolizadas por M, pueden esterificarse
- 25.



337 169

- después del procedimiento de cloración; en alternativa, el procedimiento de cloración puede efectuarse sobre materiales de partida que contengan fracciones moleculares de éster. Cuando se cloruran compuestos en los que Y o Z es -CH(beta-hidroxi)-,
5. resulta preferible proteger el grupo hidroxílico antes de la cloración; por ejemplo, mediante acetilación para formar el correspondiente compuesto lbeta-acetoxílico u lbeta-trifluoroacetoxílico. Después de la cloración, el compuesto lbeta-hidroxílico puede regenerarse por medios convencionales.
10. Los productos de las fórmulas parciales I y III en los que  $R_5$  es alcancilo inferior pueden ser convertidos en los correspondientes compuestos en que  $R_5$  es hidrógeno mediante cetalización, si Q es oxo, seguida por reducción con hidruro de litio-aluminio, lo que da compuestos en los que  $R_5$  es
15. hidrógeno y Q es 1,2-alquilendioxilo. El compuesto así obtenido, si se desea, puede descetalizarse por medios convencionales; por ejemplo, mediante tratamiento con ácido mineral. Sin embargo, se prefiere formar estos últimos compuestos directamente por cloración de materiales de partida
20. de las fórmulas parciales III y V en los que  $R_5$  es hidroxilo.
- Además de lo que antecede, para proteger los grupos lábiles antes de la operación cloruradora pueden emplearse otras técnicas conocidas.
- La fácil manera como puede realizarse la operación
25. de cloración antes descrita y los buenos rendimientos obte-



337 169

nibles con ella son notables por cuanto los procedimientos convencionales de cloración con esteroides de 6-R<sub>1</sub>-4,6-dien-3-ona (donde R<sub>1</sub> tiene el mismo significado expuesto antes) han fallado en dar cantidades apreciables y detectables de

5. producto esteroide de 4-cloro-6-R<sub>1</sub>-4,6-dien-3-ona.

La conversión en un derivado de 3,3-alquilendioxilo de un producto de reacción obtenido, o sea la preparación de compuestos en los que Q es 1,2-alquilendioxilo, a continuación de la cloración, puede efectuarse por medios convencionales;

10. por ejemplo, mediante reacción con un 1,2-alquilenglicol, en presencia de un catalizador ácido, como el ácido para-toluensulfónico. Por ejemplo, puede usarse el etilenglicol, que da un compuesto en el que Q es etilendioxilo.

Los grupos hidroxílicos libres presentes en un

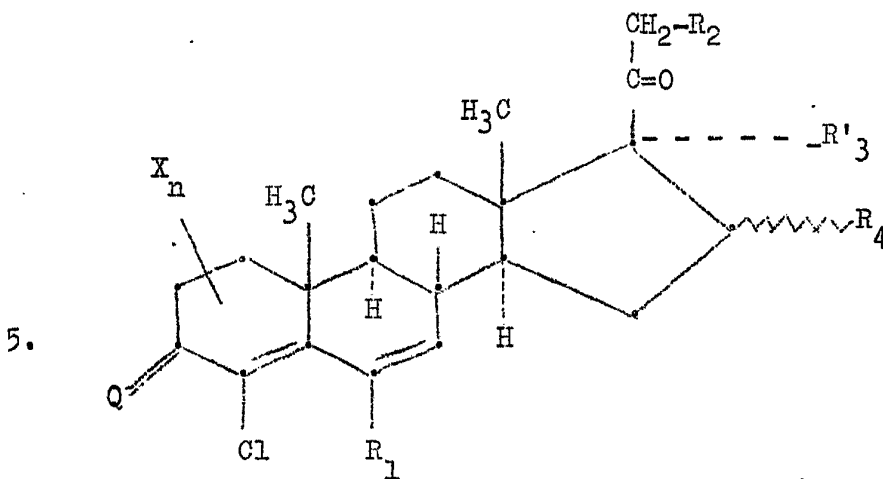
15. producto de reacción obtenido pueden esterificarse según técnicas conocidas, en un paso ulterior de reacción. Además, los productos de reacción tales como la 4,6-dicloro-17alfa-metil-17beta-hidroxi-androsta-4,6-dien-3-ona, pueden deshidrogenarse por medios conocidos, para dar obtener los correspondientes derivados 1(2)-insaturados.

20.

Compuestos de este invento particularmente preferidos son los de la fórmula



# 337169



VI.

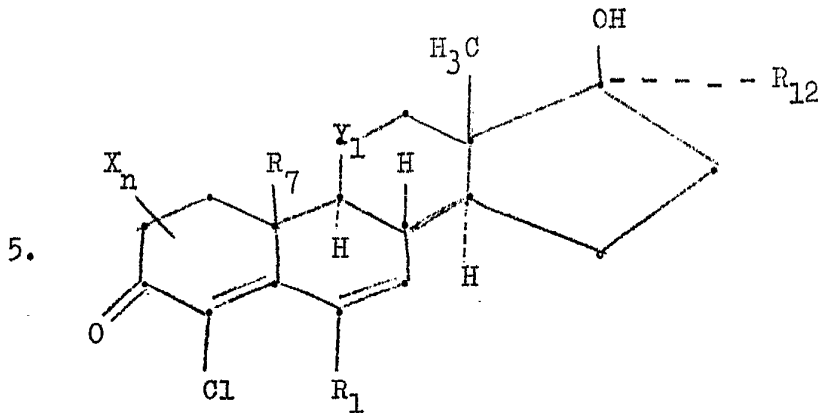
10. en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $X$  y  $n$  tienen todos el mismo significado que se ha expuesto antes, mientras que  $R'_3$  es hidrógeno, alcanoiloxilo inferior o alquilo inferior.

Estos compuestos están señalados por destacada actividad progestativa y son útiles como agentes progestativos. De los compuestos de la fórmula VI, se prefieren aquellos en los que  $R_1$  es cloro, así como los compuestos en que  $R_4$  es hidrógeno; y de los compuestos en que  $R_4$  es distinto de hidrógeno, se prefieren aquellos en los que  $R_4$  es metilo. El sustituyente  $R_4$  puede tener la configuración alfa o la beta. Se prefieren especialmente los compuestos en que  $R'_3$  es hidrógeno o alcanoiloxilo inferior.

20. Otra modalidad preferida de este invento comprende los compuestos de la fórmula



# 337169



VII

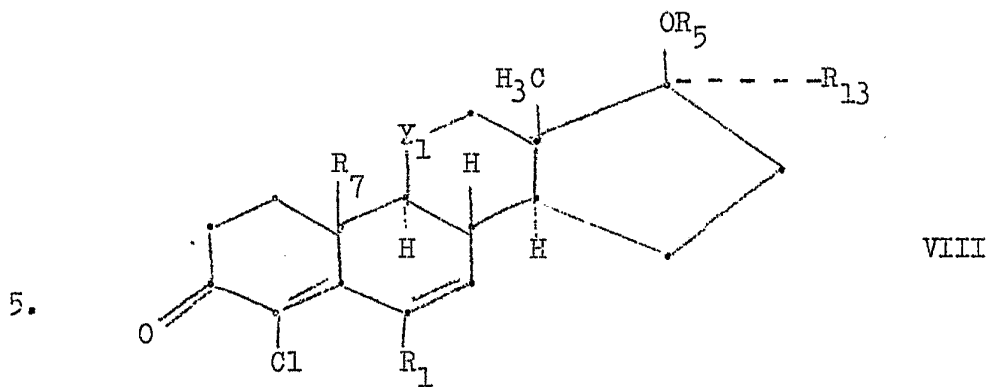
10. en la que  $R_1$ ,  $R_7$ ,  $X$  y  $n$  tienen todos el mismo significado que antes;  $Y_1$  es  $-CH_2-$ ,  $-CH(\text{beta-hidroxi})-$  o  $-C-\underset{O}{\parallel}$ , y  $R_{12}$  es hidrógeno o alquilo inferior.

Estos compuestos son útiles como agentes an-  
15. drógenos y anabólicos. Compuestos de la fórmula VII especialmente preferidos son aquellos en los que  $R_{12}$  es metilo o etilo. Se prefieren además los compuestos en los que  $R_1$  es cloro, así como aquellos en los que  $n$  es 0.

Otra modalidad preferida de este invento  
.20. son todavía los compuestos de la fórmula



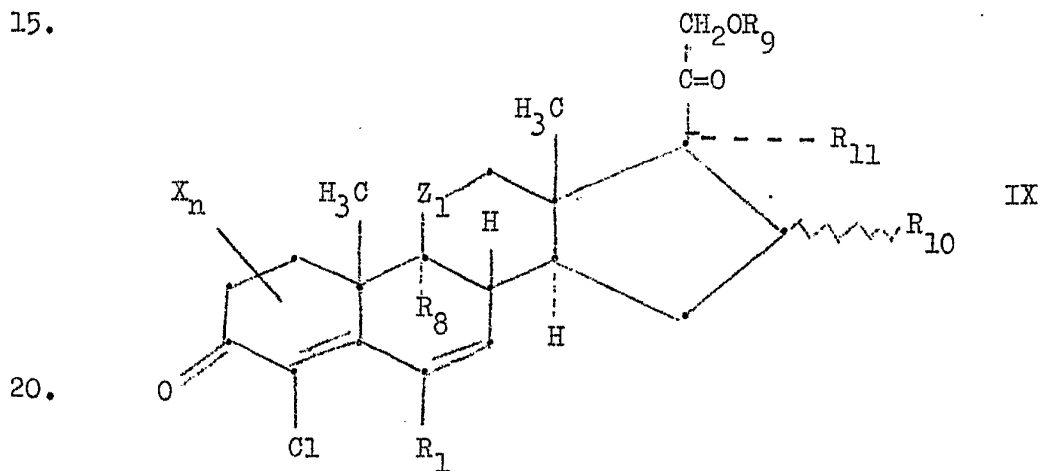
337 169



en la que  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  e  $Y_1$  tienen todos el mismo significado que antes, mientras  $R_{13}$  es etínilo.

10. Estos compuestos son útiles como agentes progestativos. Se prefieren en especial los compuestos de la fórmula VIII en los que  $R_1$  es cloro.

Otra modalidad preferida de este invento la constituyen los compuestos de la fórmula





337 169

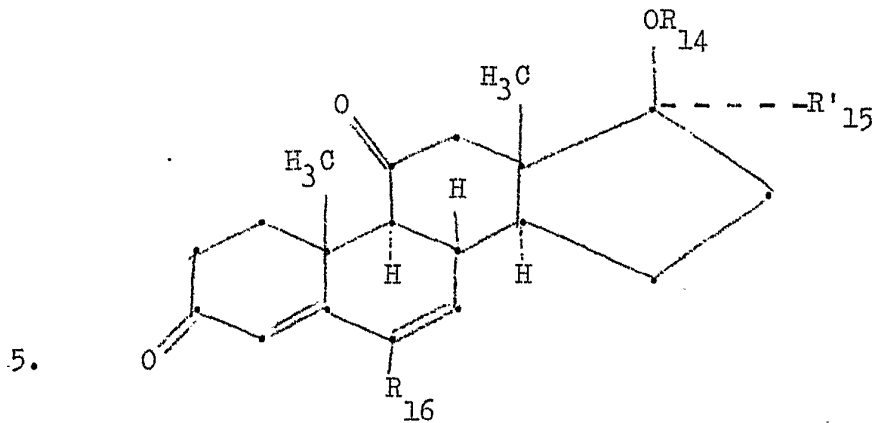
en la que  $R_1$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $X$  y  $n$  tienen todos el mismo significado que antes; mientras que  $Z_1$  es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-$ ,  $-\text{CH}(\text{beta-hidroxi})-$  o, cuando  $R_8$  es cloro,  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-$  (beta-cloro)-, y sólo es  $-\text{CH}_2-$  cuando  $R_8$  es hidrógeno.

5. Estos compuestos son útiles como agentes antiinflamatorios y timolíticos. Compuestos de la fórmula IX especialmente preferidos son aquellos en los que  $R_9$  es hidrógeno o acetilo, así como aquellos en los que  $Z_1$  es carbonilo o beta-hidroximetileno, aquellos en los que  $R_{10}$  es hidrógeno, alfa-metilo, beta-metilo o alfa-hidroxilo y aquellos en los que  $R_1$  es cloro.

10. Además de los 4,6-dienos 4,6-bisubstituidos de la fórmula I que se han descrito antes, son nuevos y forman parte de este invento ciertos intermediarios útiles para la preparación de aquellos. Compuestos de esta índole son, por ejemplo, los de la fórmula

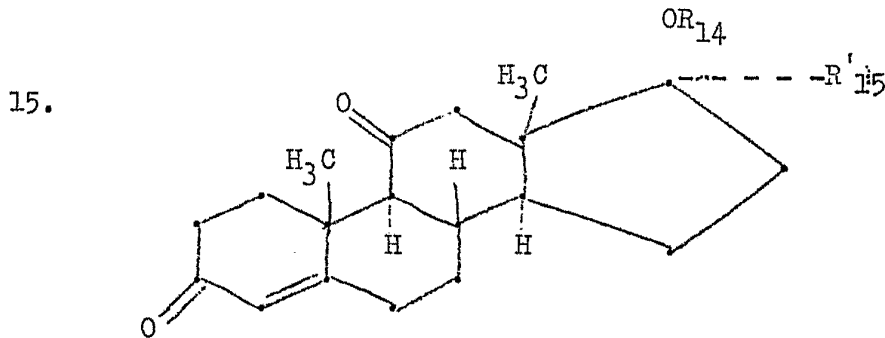


337 169



en la que R<sub>4</sub> es hidrógeno o alcancilo inferior; R'<sub>15</sub> es alquilo inferior; y R<sub>16</sub> es un halógeno de peso atómico inferior a 100.

10. Los compuestos de la fórmula X pueden prepararse por un procedimiento de tres etapas a partir de compuestos de la fórmula

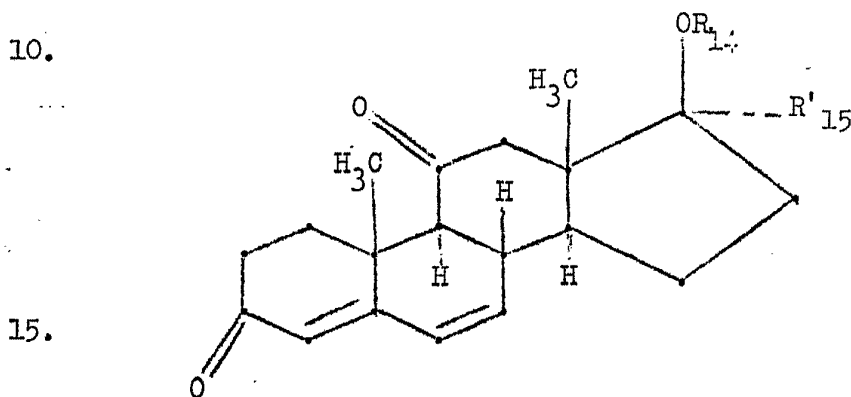




# 337169

en la que  $R_{14}$  y  $R'_{15}$  tienen el mismo significado que se ha expuesto antes.

5. En la primera etapa de este procedimiento, se deshidrogena el compuesto de la fórmula XI según métodos ya de sí conocidos, por ejemplo con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, para obtener un compuesto de la fórmula



XII

en la que  $R_{14}$  y  $R'_{15}$  tienen el mismo significado que antes.

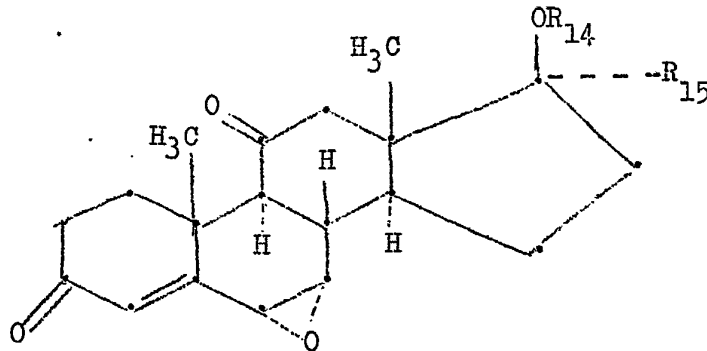
20.

Luego se oxida selectivamente el compuesto de la fórmula XII, asimismo según procedimientos conocidos, por ejemplo con ácido monoperftálico, para formar un compuesto de la fórmula

337 169



5.



XIII

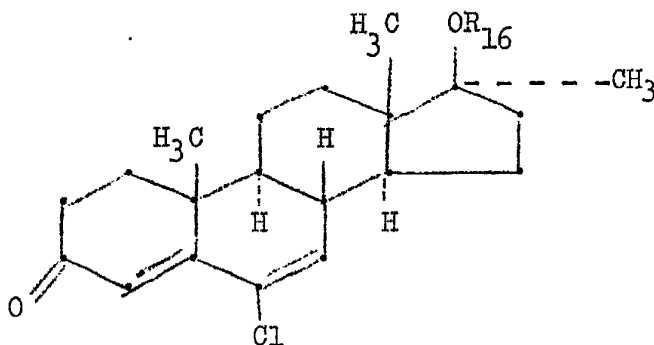
en la que  $R_{14}$  y  $R_{15}$  tienen el mismo significado...  
que antes.

El tratamiento del compuesto de la fórmula XIII  
en solución ácida, tal como la de ácido acético, con un  
10. haluro de hidrógeno da entonces el deseado compuesto  
6-halo-4,6-dieno, de la fórmula X. Del mismo modo pueden  
prepararse otros materiales de partida 6-halo-4,6-diénicos  
de la fórmula V.

Además de los compuestos de las fórmulas X, XII y  
15. XIII, entre otros nuevos compuestos intermediarios dentro  
del ámbito de este invento figuran los de la fórmula



# 337 169



XIV

5.

en la que  $R_{16}$  es hidrógeno o acetilo

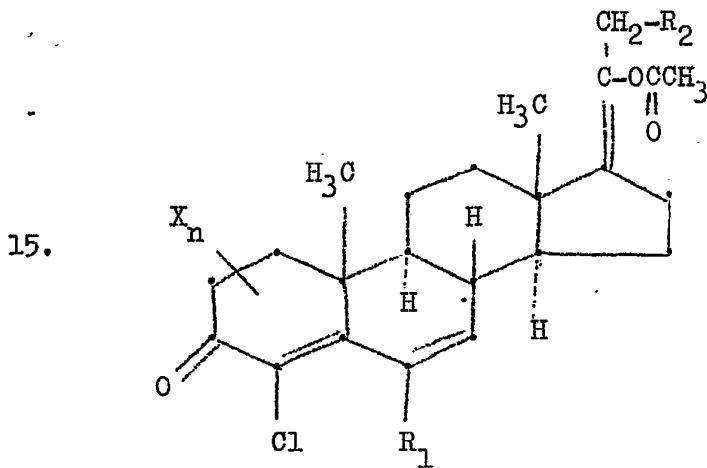
- Además de ser útiles como intermediarios para los correspondientes compuestos de 4,6-dicloro-4,6-dieno de la fórmula I, los compuestos de la fórmula XIV son endocrinológicamente útiles. El compuesto de la fórmula XIV en que  $R_{16}$  es hidrógeno resulta útil como agente anabólico y andrónico, mientras que el compuesto de la fórmula XIV en que  $R_{16}$  es acetilo resulta útil como agente antiandrónico. Este último compuesto puede ser convertido en el primero, el cual puede prepararse a partir del correspondiente compuesto de 6-cloro-3-metoxi-3,5-dieno por tratamiento con cromato de butilo terciario, dióxido de manganeso o un agente oxidante semejante. De la misma manera pueden prepararse otros compuestos de 6-cloro-4,6-dien-3-ona de la fórmula V a partir de los correspondientes compuestos de 6-cloro-3-metoxi-3,5-dieno, los cuales a su vez pueden obtenerse de los compuestos de 6-cloro-4-en-
- 10.
- 15.
- 20.



# 337 169

-3-ona por tratamiento de estos últimos con ortoformato de trimetilo. Los procedimientos que se han expuesto en este párrafo son conocidos y pueden efectuarse según técnicas conocidas:

5. Los compuestos de la fórmula VI en que  $R'_3$  es hidrógeno pueden ser convertidos en compuestos de la fórmula VI en que  $R'_3$  es hidroxilo. En un procedimiento, un compuesto de la fórmula VI en que  $R'_3$  es hidrógeno y Q es oxo se trata con anhídrido acético y ácido perclórico, lo que da el compuesto
10. de acetato enólico de la fórmula



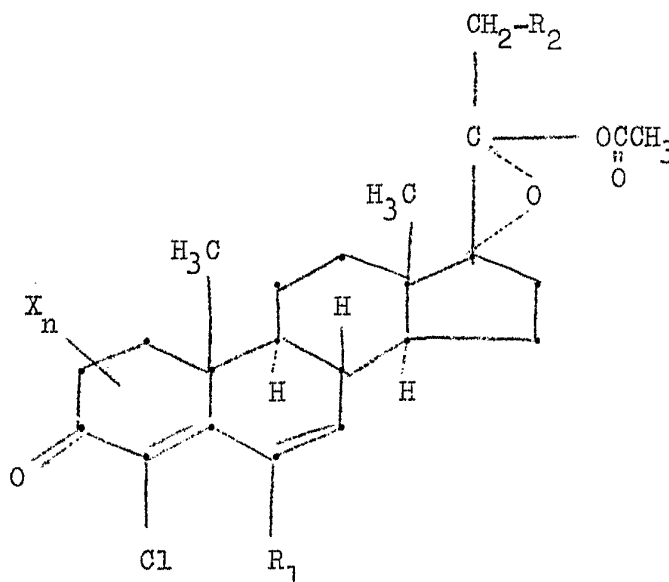
20. donde  $R_1$ ,  $R_2$ , X y  $n$  tienen el mismo significado que antes.



# 337 169

Puede obtenerse luego un compuesto de la fórmula VI en que  $R'_3$  es hidroxilo tratando el acetato enólico de la fórmula XV con ácido peracético no amortiguado. Según otro procedimiento, se trata un compuesto de la fórmula XV con ácido peracético amortiguado, lo que da un compuesto de la fórmula

10.



XVI

15.



337169

donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$  y  $n$  tienen el mismo significado que antes

- Por hidrólisis ácida o básica, puede convertirse un compuesto de la fórmula XVI en un compuesto de la fórmula VI en el que  $R'_3$  es hidroxilo. Los procedimientos antes expuestos que utilizan compuestos de las fórmulas XV y XVI como intermediarios son procedimientos de reacción conocidos y pueden efectuarse según técnicas conocidas.
10. Los compuestos de este invento se caracterizan por alto grado de utilidad endocrinológica, con selectividad de acción caracterizada por efectos colaterales mínimos. Así, pues, los compuestos de este invento endocrinológicamente útiles, es decir, los de las fórmulas parciales y
15. completas I a IX y XIV, pueden administrarse por vía interna, por ejemplo oral o parenteral, con dosificación ajustada a los requerimientos individuales, en forma de preparados farmacéuticos convencionales; por ejemplo, se los puede



337 169

- administrar en formas farmacéuticas convencionales sólidas o líquidas, como pastillas, píldoras, cápsulas, soluciones, suspensiones, emulsiones, etc. Estos preparados farmacéuticos pueden contener vehículos y excipientes farmacéuticos convencionales, tales como agua, talco, almidón de maíz, polialquilenglicoles, agentes emulgentes, agentes amortiguadores, agentes para el ajuste de la presión osmótica, vaselina, etc. Aunque se prefiere administrar por vía interna los compuestos endocrinológicamente útiles de este invento, los compuestos endocrinológicamente útiles de este invento que tienen utilidad progestativa, es decir, los de las fórmulas VI y VIII, o antiinflamatoria, es decir, los de la fórmula IX, pueden administrarse también tópicamente. Para este fin, o sea la administración tópica, estos compuestos pueden suministrarse en formas de administración tópica convencionales, tales como pomadas o cremas, en combinación con vehículos tópicos convencionales, como el petrolato, el ácido esteárico, etc. Asimismo, las composiciones que contienen un ingrediente activo de este invento pueden someterse a los procedimientos farmacéuticos convencionales, tales como esterilización, etc. Las composiciones farmacéuticas de este invento pueden contener además otros ingredientes activos. Por otra parte los compuestos endocrinológicamente activos de las fórmulas I a IX y XIV pueden administrarse como aditivos para la alimentación, y con tal fin pueden mezclarse con piensos convencionales para animales o con mezclas previas conven-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



337 169

- cionales para piensos de animales. Aunque, como se ha indicado, la dosificación de los compuestos de utilidad endocrinológica de este invento debe ajustarse a las necesidades individuales, los compuestos útiles como agentes progestativos, o sea los de las fórmulas VI y VII, pueden administrarse por vía interna en regímenes de dosificación diaria de 0,005 mg/kg aproximadamente a 0,15 mg/kg aproximadamente. Asimismo, los compuestos útiles como agentes andrógenos y anabólicos, o sea los de las fórmulas VIII y XIV, pueden administrarse por vía interna en regímenes de dosificación de 0,15 mg/kg aproximadamente a 1,5 mg/kg aproximadamente por día. Además, los compuestos útiles como agentes antiinflamatorios y timolíticos, o sea los de la fórmula IX, pueden administrarse por vía interna en regímenes de dosificación de 0,005 mg/kg aproximadamente a 0,3 mg/kg aproximadamente por día. Las dosis pueden administrarse en forma de dosificación unitarias o divididas.
- 5.
  - 10.
  - 15.

Los ejemplos que siguen consituyen ilustraciones de este invento, pero no lo limitan. La mayoría de los compuestos utilizados como material de partida son compuestos conocidos o miembros de clases conocidas de compuestos. En todo



337169

caso, los materiales de partida pueden prepararse por métodos conocidos, por ejemplo los que se ejemplifican en ciertos casos en los ejemplos que siguen. En estos ejemplos, todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

5. EJEMPLO 1

A una solución enfriada (0°) de 2,03 g de 17alfa-acetoxi-6-cloro-pregna-4,6-dien-3,20-diona en 20 cc de dimetilformamida y 10 cc de éter se añadieron 5,39 cc de una solución 1,015 molar de cloro en ácido propiónico. Se dejó reposar la mezcla a 0° durante 10 horas, se añadieron luego 0,3 cc más de la solución de cloro y se dejó reposar la mezcla durante 2 horas más a 0°.

La mezcla resultante se vertió en 300 cc de agua y luego se la extrajo por tres veces con una mezcla de éter/cloruro de metileno (2,5:1). Se lavaron las capas orgánicas una vez con solución al 5% de bicarbonato sódico y una vez con salmuera, y las capas orgánicas combinadas se secaron



luego ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron bajo presión reducida. El aceite residual se trituró en presencia de acetato de etilo, lo que dió 17alfa-acetoxi-4,6-dicloro-pregna-4,6-dien-3,20-diona bruta, que, después de ulterior cristalización en cloroformo/acetato de etilo, formó cristales incoloros de 17alfa-acetoxi-4,6-dicloro-pregna-4,6-dien-3,20-diona, de punto de fusión 237-239,5°,  $[\alpha]_D^{25} = +135^\circ$  ( $c = 1,03$  en  $\text{CHCl}_3$ ).

Según el procedimiento anterior, la cloración de:

- a. 21-acetoxi-11beta,17alfa-dihidroxi-6-cloro-pregna-4,6-dien-3,20-diona  
10. da 21-acetoxi-11beta,17alfa-dihidroxi-4,6-dicloro-pregna-4,6-dien-3,20-diona;
- b. 21-acetoxi-11beta,17alfa-dihidroxi-6,9alfa-difluoro-16alfa-metil-pregna-4,6-dien-3,20-diona  
15. da 21-acetoxi-11beta,17alfa-dihidroxi-4-cloro-6,9alfa-difluoro-16alfa-metil-pregna-4,6-dien-3,20-diona;
- c. 6-fluoro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-pregna-1,4,6-trien-3,20-diona.  
20. da 4-cloro-6-fluoro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-pregna-1,4,6-trien-3,20-triona; y
- d. 6-cloro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-pregna-1,4,6-trien-3,20-diona  
25. da 4,6-dicloro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-pregna-1,4,6-trien-3,20-diona.



337169

EJEMPLO 2

- A una solución fría (0°) de 1,0160 g de 6-cloro-17alfa-acetoxipregna-4,6-dien-3,20-diona en 10 cc de cloroformo exento de alcohol, se añadieron rápidamente (a 0°)
5. 3,4 cc de una solución 0,817 molar de Cl<sub>2</sub> en tetracloruro de carbono seco. Se guardó esta solución a 0° durante 18 horas, se eliminó luego el disolvente bajo presión reducida, se trató el residuo con 25 cc de heptano y se volvió a eliminar el disolvente bajo presión reducida. Se repitió esta operación
  10. una segunda vez y luego se trató el residuo con 4 cc de piridina seca y se calentó en un baño de vapor la solución resultante, durante 5 minutos. A continuación se dejó reposar la solución a la temperatura ambiente durante la noche (de la mezcla reaccional se precipitó clorhidrato de piridina).
  15. A la solución piridinica se añadieron luego 50 cc de cloroformo y la solución resultante se extrajo por dos veces con 50 cc cada vez de ácido clorhídrico 1-n. Se extrajo la capa acuosa con 25 cc de éter, se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron bajo presión reducida.
  20. El residuo se trató con 25 cc de heptano, que se evaporó bajo presión reducida. Se repitió esta operación una segunda vez y se obtuvo 4,6-dicloro-17alfa-acetoxi-pregna-4,6-dien-3,20-diona bruta, que fue recristalizada por dos



337 169

veces en cloruro de metileno/acetato de etilo, lo que dio cristales de punto de fusión 241-243°.

EJEMPLO 3

- A una solución enfriada (-2°) de 21-acetato de
5. 6-cloro-17alfa,21-dihidroxi-pregna-4,6-dien-3,11,20-triona en 16 cc de dimetilformamida seca y 10 cc de éter, se añadieron 4,0 cc de una solución 1,05 molar de cloro en ácido propiónico. Se dejó reposar la mezcla reaccional a -2° durante 10 horas y luego a la temperatura ambiente durante 5 horas. A continua-
  10. ción se virtió la mezcla reaccional en 100 cc de agua y se la extrajo con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica por dos veces con solución de bicarbonato sódico al 5% y una vez con salmuera. Luego se secó la solución orgánica sobre sulfato sódico y se la evaporó. El residuo, cristalizado por
  15. tres veces en cloruro de metileno/éter, dio 21-acetato de 4,6-dicloro-17alfa,21-dihidroxipregna-4,6-dien-3,11,20-triona de punto de fusión 257,5-259,5°,  $[\alpha]_D^{25} = + 398,4°$  (c = 0,51 en CHCl<sub>3</sub>).



E J E M P L O 4

337 169

5. A una solución enfriada (0°) de 0,60 g de 17beta-acetoxi-6-cloro-17alfa-metil-androsta-4,6-dien-3,11-diona en 6 cc de dimetilformamida y 3 cc de éter se añadieron 2,0 cc de una solución 0,98 molar de cloro en ácido propiónico. Se dejó reposar la mezcla reaccional a 0° durante 12 horas y luego se la diluyó con 100 cc de agua y se extrajo la mezcla resultante, por tres veces, con una mezcla de éter/cloruro de metileno (2,5:1). Las capas orgánicas se lavaron una vez con solución al 5% de bicarbonato sódico y una vez con salmuera. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual, triturado con éter/hexano, dió 17beta-acetoxi-4,6-dicloro-17alfa-metil-androsta-4,6-dien-3,11-diona bruta que, después de ulterior cristalización en cloruro de metileno/éter, formó cristales incoloros de 17beta-acetoxi-4,6-dicloro-17alfa-metil-androsta-4,6-dien-3,11-diona, de punto de fusión 209-211°, [alfa]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +341,5° (c = 0,523 en CHCl<sub>3</sub>).
- 10.
- 15.
20. Según el procedimiento anterior, la cloración de:
- a. 17beta-acetoxi-6-cloro-17alfa-metil-androsta-4,6-dien-3-ona  
da 17beta-acetoxi-4,6-dicloro-17alfa-metil-androsta-4,6-dien-3-ona;



337 169

- b. 17alfa-etinil-6-cloro-17-beta-hidroxi-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona  
da 17alfa-etinil-4,6-dicloro-17beta-hidroxi-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona; y
5. c. 17beta-acetoxi-17alfa-metil-6-cloro-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona  
da 17beta-acetoxi-17alfa-metil-4,6-dicloro-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona.

10. La 17beta-acetoxi-6-cloro-17alfa-metil-androsta-4,6-dien-3,11-diona se preparó así:

- Se calentó en reflujo durante 4 horas una solución de 25 g de 17beta-hidroxi-17alfa-metil-androst-4-en-3,11-diona en 125 cc de piridina anhidra y 125 cc de anhídrido acético. Luego se enfrió la mezcla reaccional y se la diluyó con 1 litro de una mezcla de éter/cloruro de metileno (2,5:1). Se lavó la solución orgánica por dos veces con solución 1-n de ácido clorhídrico, por dos veces con solución al 5% de bicarbonato sódico y una vez con agua. Se secó la capa orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y luego se la concentró bajo presión reducida. Se pasó el residuo por una columna corta de magnesia sintética/gel de sílice (Florisil) y se eluyó el producto con benceno. Se concentró el eluato bencénico bajo presión reducida y se cristalizó el residuo en éter/hexano, lo que dió 17beta-acetoxi-17alfa-metil-androst-4-en-3,11-diona, de punto de fusión 188-190°,  $[\alpha]_D^{25} = +170^\circ$  (c = 1,0 en  $\text{CHCl}_3$ ).



# 337169

- Se hizo burbujear durante unos 10 segundos una corriente lenta de cloruro de hidrógeno a través de una solución de 10,0 g de la 17beta-acetoxi-17alfa-metil-androst-4-en-3,11-diona en 150 cc de dioxano anhidro. En un matraz aparte, se hizo burbujear durante 10 segundos una corriente lenta de
5. cloruro de hidrógeno anhidro a través de una solución de 6,95 g de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona en 130 cc de dioxano anhidro. Luego se mezclaron entre sí las dos soluciones dioxánicas y se hizo burbujear cloruro de hidrógeno a través de la
  10. mezcla así formada, durante unos 90 segundos. A continuación se dejó reposar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente, durante 35 minutos, y se la filtró para separar el precipitado resultante,

- Se concentró el filtrado bajo presión reducida, hasta
15. unos 50 cc, y luego se le diluyó con 1 litro de una mezcla de éter/cloruro de metileno (2,5:1). Se separó la solución orgánica y se la lavó dos veces con solución diluida (1-n) de hidróxido sódico y una vez con agua. Se secó la capa orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se la evaporó bajo presión reducida. Se filtro el
  20. residuo por una columna corta de magnesita sintética/gel de sílice (Florisil) y se eluyó el producto, 17beta-acetoxi-17alfa-metil-androsta-4,6-dien-3,11-diona, con benceno y acetato de etilo. Se combinaron los eluatos y se evaporaron. El residuo, cristalizado de cloruro de metileno/éter, dió 17beta-
  25. -acetoxi-17alfa-metil-androsta-4,6-dien-3,11-diona, de punto de



337169

fusión 182-184°,  $[\alpha]_D^{25} = +226^\circ$  (c = 1,0 en  $\text{CHCl}_3$ ).

- A una solución de 4,7 g de 17beta-acetoci-17alfa-metil-androsta-4,6-dien-3,11-diona en 940 cc de cloruro de metileno y 225 cc de éter se añadieron 125 cc de una solución 0,8 molar de ácido monoperftálico en éter. Se dejó reposar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente, durante 41 horas, y luego se la diluyó con 1,4 litros de éter. Se separó la capa orgánica, se la lavó dos veces con solución al 10% de carbonato sódico, dos veces con agua y dos veces con salmuera, se secó.
10. la capa orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y luego se concentró ésta bajo presión reducida. El residuo, cristalizado de cloruro de metileno/éter, dió producto bruto, 17beta-acetoxi-17alfa-metil-6alfa, 7alfa-epoxi-androst-4-en-3,11-diona, que, después de otra cristalización en cloruro de metileno/éter, fundió a 233,5-237°,  $[\alpha]_D^{25} = +142^\circ$  (c = 0,75 en  $\text{CHCl}_3$ ).
- 15.

- Se hizo burbujear cloruro de hidrógeno durante 10 minutos a través de una solución (a la temperatura ambiente) de 2,34 g de 17beta-acetoxi-17alfa-metil-6alfa, 7alfa-epoxi-androst-4-en-3,11-diona en 110 cc de ácido acético glacial. Se dejó luego reposar la solución a la temperatura ambiente durante 3 horas más y a continuación se la diluyó con 700 cc de agua helada. Se extrajo la mezcla resultante tres veces con mezcla de éter/cloruro de metileno (2,5:1), se lavaron las capas orgánicas dos veces con solución al 5% de bicarbonato sódico, una vez con agua y una vez con salmuera, se secaron
- 20.
- 25.



337169

Las capas orgánicas combinadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió en 30 g de magnesia sintética/gel de sílice (Florisil). Se eluyó la columna con benceno/acetato de etilo y se cristalizó en cloruro de

5. metileno/éter el producto resultante, lo que dió 17beta-acetoxi-6-cloro-17alfa-metil-androst-4,6-dien-3,11-diona, la cual, después de cristalización en éter/hexano, fundió a 137,3-139°;  $[\alpha]_D^{25} = +209^\circ$  ( $c = 0,71$  en  $\text{CHCl}_3$ ).

EJEMPLO 5

10. A una solución enfriada (-10°) de 2,0 g de 17alfa-acetoxi-6-metil-pregna-4,6-dien-3,20-diona en 21 cc de dimetilformamida y 10,5 cc de éter se añadieron 5,0 cc de una solución 1,15 molar de cloro en ácido propiónico. Se dejó luego reposar la mezcla reaccional a 0° durante 6 horas y a 20° durante
15. 14 horas. La mezcla resultante se vertió en 200 cc de agua y se extrajo tres veces con una mezcla de éter/cloruro de metileno (2,5:1). Las capas orgánicas se lavaron una vez con solución al 5% de bicarbonato sódico y una vez con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron bajo
20. presión reducida. Cristalizando el residuo dos veces en cloruro de metileno/éter, se obtuvo 17alfa-acetoxi-4-cloro-6-metil-pregna-4,6-dien-3,20-diona, que, después de purificada ulteriormente por cristalización en cloruro de metileno/éter, fundió



337169

a 217,5-218,7°.

EJEMPLO 6

Se destiló despacio, en un período de  $1\frac{1}{2}$  horas, una solución de 0,439 g de 4,6-dicloro-17alfa-acetoxiprogna-  
5. -4,6-dien-3,20-diona, 0,03 g de ácido p-toluensulfónico y 2,5 cc de etilenglicol en 15 cc de benceno seco. Luego se añadieron 0,8 cc más de etilenglicol, 8 cc de benceno y 0,005 g de ácido p-toluensulfónico y se procedió a destilar despacio durante 2 horas más. La mezcla reaccional, enfriada, se  
10. diluyó luego con 20 cc de éter y 40 cc de solución de bicarbonato sódico al 5%. Se separaron las dos fases y se lavó la capa orgánica una vez con solución de bicarbonato sódico al 5% y una vez con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico, se la concentró y se cristalizó el residuo  
15. por adición de éter. El sólido resultante se cristalizó por dos veces en una mezcla de cloruro de metileno y éter y se obtuvo etilenacetal 3-cíclico de 4,6-dicloro-17alfa-acetoxiprogna-4,6-dien-3,20-diona, de punto de fusión 266,5-268°,  $[\alpha]_D = + 78,16^\circ$  (c = 0,99 en  $\text{CHCl}_3$ ).



337169

EJEMPLO 7

- A una solución enfriada (0°) de 0,698 g de 21-acetato de 6-fluoro-17,21-dihidroxipregna-4,6-dien-3,11,20-triona en 10 cc de cloroformo exento de alcohol, se añadieron 2,93 cc
5. de una solución de 0,813 molar de cloro en tetracloruro de carbono seco. Se dejó reposar la mezcla reaccional a 0° durante 18 horas, se eliminó luego el disolvente bajo presión reducida y se trató el residuo con 25 cc de heptanp. Se volvió a eliminar el disolvente bajo presión reducida y se disolvió
10. el residuo sólido en 2 cc de piridina seca. Después de 24 horas a la temperatura ambiente, se trató la solución piridínica con 25 cc de ácido clorhídrico 1-n y se extrajo el producto con cloroformo. A continuación se lavó la solución clorofórmica dos veces con 100 cc cada vez de ácido clorhídrico
15. 1-n y se extrajeron con 50 cc de éter las capas acuosas combinadas. Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato magnésico. Eliminando el disolvente bajo presión reducida y cristalizando el residuo en cloruro de metileno/acetato de etilo, se obtuvo 21-acetato de 4-cloro-6-fluoro-17,21-
20. -dihidroxipregna-4,6-dien-3,11,20-triona, de punto de fusión 245-247° (derretimiento a 226°). Evaporando las aguas madres y recrystalizando el residuo se obtuvo todavía producto.



337 169

EJEMPLO 8

A una suspensión agitada de 1,0 g de 4,6-dicloro-17alfa-hidroxi-pregna-4,6-dien-3,20-diona en 15 cc de ácido hexanóico se añadieron 4,0 cc de anhídrido trifluoroacético.

5. La materia sólida entró rápidamente en disolución y se prosiguió la agitación a la temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se vertió la mezcla reaccional en 100 cc de solución fría de bicarbonato sódico al 5% y se extrajo la mezcla resultante, por tres veces, con una mezcla de éter y cloruro de metileno (2,5:1). Se lavaron las capas orgánicas dos veces con solución 0,5-n de hidróxido sódico y una vez con salmuera y luego se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron.

- Se disolvió el residuo en benceno/hexano (2:1) y
15. luego se cromatografió en 15 g de gel sintético silicomagnésico (Florisil). Se eluyó el producto con benceno, con acetato de etilo/benceno al 30% y por último con acetato de etilo. Se evaporaron los eluentes y se cristalizó el residuo por trituración con éter. Se combinó la materia sólida resultante y
20. se la cristalizó en cloruro de metileno/éter, lo que dio cristales de caproato de 4,6-dicloro-17alfa-hidroxi-pregna-4,6-dien-3,20-diona, que, después de una cristalización más en el mismo sistema disolvente, formó cristales de punto de fusión 118,5-120°,  $[\alpha]_D^{25} = + 115,56^\circ$  (c = 0,98 en CHCl<sub>3</sub>).



337169

EJEMPLO 9

- A una solución enfriada (0°) de 0,60 g de 17beta--acetoxi-6-cloro-17alfa-metil-androsta-4,6-dien-3,11-diona en 6 cc de dimetilformamida seca y 3 cc de éter, se añadieron
5. 2,0 cc de una solución 0,98 molar de cloro en ácido propiónico. Se dejó reposar la mezcla reaccional a 0° durante 3 horas y luego se la diluyó con 100 cc de agua. La mezcla resultante se extrajo tres veces con una mezcla de éter/cloruro de metileno (2,5:1), se lavaron las capas orgánicas una vez con
  10. solución de bicarbonato sódico al 5% y una vez con salmuera y las capas orgánicas, combinadas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida. Se disolvió en benceno el aceite residual y se le cromatografió
  15. en una columna de 5 g de gel sintético silicomagnésico (Florisil). Se combinaron los eluatos de benceno y de acetato de etilo y se evaporaron hasta sequedad. Luego se añadieron a una solución enfriada (0°) del residuo en 6 cc de dimetilformamida seca y 3 cc de éter 2 cc de una solución 0,05 molar de cloro en ácido propiónico. Se dejó reposar la mezcla
  20. reaccional a 0° durante 12 horas y a continuación se la diluyó con 100 cc de agua. Se extrajo la mezcla tres veces con una mezcla de éter/cloruro de metileno (2,5:1) y se lavaron las capas orgánicas una vez con solución de bicarbonato sódico al 5% y una vez con salmuera. Se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> las



337 169

- capas orgánicas combinadas y se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo, cristalizado por trituración con éter/hexano, dio 17beta-acetoxi-4,6-dicloro-17alfa-metil-androsta-4,6-dien-3,11-diona bruta, que, después de
5. una cristalización más en cloruro de metileno/éter, formó cristales incoloros, de punto de fusión  $209-211^{\circ}$   $[\alpha]_D^{25} = + 341,5^{\circ}$  ( $c = 0,52$  en  $\text{CHCl}_3$ ).

EJEMPLO 10

- A una solución de 5,0 g de 6-cloropegna-4,6-dien-
10. -3,20-diona en 30 cc de diclorometano y 250 cc de éter, enfriada a  $-10^{\circ}$  y resguardada de la humedad atmosférica, se añadieron 15,8 cc de una solución 1;1 molar de cloro en ácido propiónico. Se mezclaron a fondo las soluciones y se las dejó reposar a  $0^{\circ}$  durante la noche. Luego se añadió benceno (100 cc) y
15. se concentró la solución en vacío hasta unos 200 cc. Se agregó piridina (83 cc), se calentó a  $40^{\circ}$  la solución resultante; durante 5 horas, y se la virtió en agua. Se combinaron la capa orgánica y un extracto etéreo de la capa acuosa y se lavó la mezcla con agua, con ácido clorhídrico 2-n, otra vez con
20. agua, con bicarbonato sódico al 5% y por último con agua, se la secó sobre sulfato sódico y se la evaporó. Luego se disolvió el residuo en benceno al 20% en hexano y se adsorbió la solución en 125 g de gel de sílice. Las primeras fraccio-



337169

- nes bencénicas eluidas dieron material algo menos polar y las siguientes fracciones bencénicas dieron producto cristallino. Se combinaron estas fracciones cristallinas y se las cristalizó en etanol y hexano, lo que dió 4,6-dicloro-pregna-
5. -4,6-dien-3,20-diona, en forma de cristales incoloros, que, después de una recrystalización más, dieron cristales de punto de fusión 127-130°,  $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 299$  milimicras (epsilón = 18,000).

EJEMPLO 11

10. Se enfrió a 10° una solución de 1,00 g de 4,6-dicloro-pregna-4,6-dien-3,20-diona en 10 cc de tetracloruro de carbono, resguardada de la humedad atmosférica, y se le añadió en el curso de 10 minutos una mezcla de 0,1 cc de ácido perclórico al 70% y 2 cc de anhídrido acético. Después de
15. agitar durante una hora más a 10°, se diluyó la solución con 100 cc de éter y se la lavó con bicarbonato sódico al 5% y luego con agua. Se secó la solución sobre sulfato sódico y se la concentró hasta un aceite, que contenía 20-acetoxi-4,6-dicloropregna-4,6,17(20)-trien-3-ona, suficientemente pura para las reacciones siguientes.
20. A una solución agitada de 20-acetoxi-4,6-dicloropregna-4,6,17(20)-trien-3-ona (preparada a base de 0,50 de 4,6-dicloropregna-4,6-dien-3,20-diona según el procedimiento



337169

- anterior) en 2,5 cc de benceno, se añadieron 0,5 cc de ácido peracético al 40%. Al cabo de 4 días, se añadieron 5 cc de sulfito sódico al 10% y se agitó enérgicamente la mezcla. Luego se la diluyó con éter, se la lavó con agua, se la secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se la evaporó. El residuo se adsorbió en gel de sílice con solución bencénica y se eluyó con éter al 5% en benceno. La cristalización en éter dio 17alfa-hidroxi-4,6--dicloropregna-4,6-dien-3,20-diona.
- 5.

EJEMPLO 12.

10. Agitando y en el curso de 5 minutos, se añadió una solución de 20-acetoxi-4,6-dicloropregna-4,6,17(20)-trien-3--ona (preparada a base de 0,50 g de 4,6-dicloropregna-4,6--dien-3,20-diona según el procedimiento del ejemplo 14) en 8,0 cc de benceno a una mezcla de 2,0 cc de ácido peracético al 40% y 80 mg de acetato sódico. Después de agitar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 13 horas, se añadieron 10 cc de agua helada, seguidos por 20 cc de sulfito sódico al 10%. Se diluyó con éter la capa orgánica, se la lavó con agua, se la secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se la evaporó hasta obtener un aceite, que contenía 20-acetoxi-17alfa,20-óxido-4,6-dicloropregna-4,6-dien-3-ona suficientemente pura para las reacciones sucesivas.
- 15.
- 20.

Una solución de la 20-acetoxi-17alfa,20-óxido-4,6-



# 337 169

- dicloropregna-4,6-dien-3-ona (preparada a base de 0,25 g de 20-acetoxi-4,6-dicloropregna-4,6,17(20)-trien-3-ona según el procedimiento anterior) en 15 cc de tetrahidrofurano y 5 cc de ácido clorhídrico 1-n se agitó a la temperatura ambiente
5. durante 6 horas y se vertió en agua helada. El precipitado amorfo se recogió por filtración y se adsorbió sobre gel sintético silicomagnésico (Florisil) con solución bencénica. Los eluatos bencénicos ulteriores, después de evaporación y cristalización en éter, dieron 17alfa-hidroxi-4,6-dicloropregna-
10. -4,6-dien-3,20-diona.

### EJEMPLO 13.

- Se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla de 20-acetoxi-17alfa,20-óxido-4,6-dicloropregna-
15. -4,6-dien-3-ona (preparada a base de 0,25 g de 20-acetoxi-4,6-dicloropregna-4,6,17(20)-trien-3-ona según el procedimiento del ejemplo 16), 20 cc de metanol y 300 mg de monohidrato de carbonato sódico. Se añadió agua helada (25 cc) y, después de agitar durante 30 minutos más, se recogió la materia sólida resultante. La recrystalización en éter dio 17alfa-hidroxi-
20. -4,6-dicloropregna-4,6-dien-3,20-diona.

### EJEMPLO 14.

A una solución enfriada (0°) de 1,5 g de 6-cloro-



337 169

5. -17beta-acetoxi-17-metilandrosta-4,6-dien-3-ona en 15 cc de dimetilformamida seca y 10 cc de éter, se añadieron 3,2 cc de solución 1,4 molar de cloro en ácido propiónico y se dejó reposar la mezcla a 0° durante 24 horas y luego a 25° durante 12 horas.

10. A continuación se vertió la mezcla reaccional en 100 cc de agua fría y se extrajo la mezcla resultante, por tres veces, con una mezcla de éter y cloruro de metileno (2,5:1). Se lavaron las capas orgánicas una vez con solución de bicarbonato sódico al 5% y una vez con salmuera, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en benceno y se cromatografió en 15 g de gel sintético silico-magnésico (Florisil). Se evaporaron los eluatos de benceno

15. y de acetato de etilo y se cristalizó el residuo una vez en cloruro de metileno/éter y tres veces en metanol, lo que dio 4,6-dicloro-17beta-acetoxi-17-metilandrosta-4,6-dien-3-ona, de punto de fusión 141-146°,  $[\alpha]_D^{25} = +158,9^\circ$  (c = 0,53 en  $\text{CHCl}_3$ ).

20. El material de partida se preparó así:

25. A una solución agitada de 10,0 g de 3-etoxi-17beta-acetoxi-17alfa-metil-androsta-3,5-dieno en 500 cc de acetona, se añadió una solución de 6,0 g de acetato sódico en 60 cc de agua. Se enfrió hasta 5° la mezcla resultante y se le añadieron, en un período de 5 minutos, 4,3 g de N-clorosucci-



337 169

- nimida, seguidas por la adición rápida de 33,6 g de ácido acético glacial. Luego se mantuvo la mezcla reaccional en agitación a 5° durante 75 minutos y a continuación se la diluyó con 750 cc de agua. Se extrajo la mezcla tres veces
5. empleando cada vez una mezcla de éter y cloruro de metileno (2,5:1) y se lavaron las capas orgánicas una vez con solución de bicarbonato sódico al 5% y una vez con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se disolvió en benceno y se cromatografió en una columna de 300 g de gel sintético silicomagnésico (Florisil), se combinaron los eluentes de benceno y de acetato de etilo y se evaporaron. El residuo, cristalizado en acetona/hexano, dio 6beta-cloro-17beta-acetoxi-17alfa-metilandrosta-4-en-3-ona, de punto de fusión 155-158°, suficientemente puro para la etapa siguiente.
- 10.
- 15.

- A una solución agitada de 4,5 g de 6beta-cloro-17beta-acetoxi-17alfa-metilandrosta-4-en-3-ona en 25 cc de dioxano seco, se añadieron 5,0 cc de ortoformato de trimetilo y 0,25 g de ácido p-toluenosulfónico. Se agitó la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 80 minutos y luego se la diluyó con una solución que comprendía 50 cc de agua y 2 cc de piridina. A continuación se agitó la mezcla a la temperatura ambiente por 50 minutos, se filtró el precipitado resultante, se lo lavó con agua y se lo cristalizó en acetona
- 20.
- 25.
- (alrededor de 20 cc, que contenían 1 cc de piridina), lo que dio 6-cloro-3-metoxi-17alfa-acetoxi-17-metilandrosta-3,5-dieno,



- 42 -

337169

de punto de fusión 133-135,5°.

- A una solución agitada de 81 g de 6-cloro-3-metoxi-17alfa-acetoxi-17-metilandrosta-3,5-dieno en 2,4 litros de tetracloruro de carbono, se añadieron 810 cc de una solución
5. de cromato butílico terciario, preparado por el método de K. Heusler y A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta*, 35, 289 (1952), en tetracloruro de carbono, seguidos por 81 cc de anhídrido acético. Se calentó en reflujo durante 12 horas la mezcla resultante y a la solución enfriada se añadió una solución de
10. 243 g de ácido oxálico en 2 litros de agua. Mientras se agitaba la mezcla, durante 2 horas, se produjo una reacción exotérmica. La mezcla reaccional, enfriada, se extrajo a continuación con 3 litros de cloroformo, se separó la capa orgánica y se lavó ésta una vez con agua, una vez con solución de carbonato sódico al 5% (1 litro) y una vez con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico, se la evaporó, se disolvió el residuo en benceno y se le cromatografió en 1 kg de gel sintético silicomagnésico (Florisil). Se eluyó el producto con 4,5 litros de acetato de etilo/benceno al 10% y 1,5 litros de acetato de etilo/benceno al 20%. Evaporando las fracciones combinadas y cristalizando el residuo en acetato de etilo, se obtuvo 6-cloro-17beta-acetoxi-17-metilandrosta-4,6-dien-3-ona, que, después de cristalización en acetato de etilo, fundió a 161-162,5°;  $[\alpha]_D^{25} =$
25. + 25,8° (c = 0,53 en CHCl<sub>3</sub>).



337169

EJEMPLO 15.

5. A una solución enfriada ( $-2^{\circ}$ ) de 1,57 g de 6-cloro-17beta-hidroxi-17-metilandrosta-4,6-dien-3-ona en 15 cc de dimetilformamida seca y 10 cc de éter, se añadieron 6,0 cc de una solución 0,90 molar de cloro en ácido propiónico y se dejó reposar la mezcla a  $0^{\circ}$  durante 12 horas y a  $25^{\circ}$  durante 5 horas.

10. Luego se vertió la mezcla reaccional en 100 cc de agua y se la extrajo tres veces con una mezcla de éter y cloruro de metileno (2,5:1). Se lavaron las capas orgánicas dos veces con solución de bicarbonato sódico al 5% y una vez con salmueta, se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo, cristalizado tres veces con cloruro de metileno/éter, dio 4,6-dicloro-17beta-15. -hidroxi-17-metilandrosta-4,6-dien-3-ona, que, después de otra cristalización más en el mismo sistema disolvente, fundió a  $156-157,5^{\circ}$   $[\alpha]_D^{25} = +167,6^{\circ}$  ( $c = 0,53$  en  $\text{CHCl}_3$ ). Este compuesto cristalizó ocasionalmente en forma de una mezcla polimórfica, de punto de fusión  $157-181^{\circ}$ .

20. El material de partida se preparó así:

A una solución agitada ( $0^{\circ}$ ) de 20,0 g de hidruro de litio-aluminio en 1 litro de éter, se añadió rápidamente



337169

una solución de 25,0 g de 6-cloro-17beta-acetoxi-17-metilan-  
drosta-4,6-dien-3-ona en 2 litros de éter. Se agitó la mezcla  
reaccional a 0° por 10 minutos y luego se la dejó calentar  
hasta la temperatura ambiente en un período de una hora. A  
5. continuación se volvió a enfriar la mezcla hasta 0° y se le  
añadieron 100 cc de acetato de etilo en un período de 10 minu-  
tos, a lo que siguió la adición de 250 cc de solución satu-  
rada de sulfato sódico. Se calentó la mezcla reaccional  
hasta la temperatura ambiente y se la filtró en un lecho de  
10. material filtrante. El precipitado se lavó con éter y con  
cloruro de metileno, y el filtrado se lavó con agua, se secó  
sobre sulfato sódico y se evaporó, con lo que se obtuvo un  
sólido incoloro, que fue disuelto en 250 cc de dioxano seco.  
A la solución así formada se añadió, agitando, una suspensión  
15. de 20 g de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona en 210 cc de  
dioxano seco y se agitó la mezcla resultante durante 16 horas  
a la temperatura ambiente. Luego se filtró el precipitado  
resultante, se le lavó con dioxano y se evaporó el filtrado  
hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 1 litro de una  
20. mezcla de éter y cloruro de metileno (2,5:1) y se le lavó  
tres veces con solución al 1% de hidróxido sódico (3 litros).  
Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato  
sódico y se evaporaron y el residuo se disolvió en benceno  
y se cromatografió en 200 g de gel sintético silicomagnésico  
25. (Florisil). La columna se eluyó con benceno, 500 cc de acetato  
de etilo/benceno al 20% y 250 cc de acetato de etilo/ben-



337169

- ceno al 50%. Se combinaron los eluentes y se evaporaron. Cris-  
talizando el residuo en cloruro de metileno/etanol, se obtuvo  
6-cloro-17beta-hidroxi-17-metilandrosta-4,6-dien-3-ona. De las  
aguas madres se recuperó 6-cloro-17beta-hidroxi-17-metilandros-  
5. ta-4,6-dien-3-ona adicional. Después de recristalización en  
etanol, la 6-cloro-17beta-hidroxi-17-metilandrosta-4,6-dien-  
-3-ona fundió a 166-167,5°.

EJEMPLO 16.

- A una solución agitada de 4,5 g de 4,6-dicloro-  
10. -17beta-hidroxi-17-metilandrosta-4,6-dien-3-ona en 110 cc de  
alcohol amílico terciario seco se añadieron 10,5 g de ácido  
selenioso y 4,5 cc de anhídrido acético. Se calentó en reflujo  
la mezcla resultante y se añadieron 4,0 g más de ácido selenio-  
15. so en un período de 48 horas. Después de calentar en reflujo  
por un total de 60 horas, se enfrió la mezcla reaccional, se la  
diluyó con cloroformo y se la filtró. El filtrado se lavó  
una vez con solución al 5% de bicarbonato sódico, una vez con  
solución 1-n de ácido clorhídrico y una vez con agua. Se secó  
20. la capa orgánica sobre sulfato sódico y se la evaporó y el resi-  
duo, en benceno, se cromatografió en una columna de 50 g de  
gel sintético silicomagnésico (Florisil). La columna se eluyó  
con benceno y con benceno/acetato de etilo al 30%. Luego se



337169

- evaporaron los cuatros combinados y se cristalizó el residuo en cloruro de metileno/éter, lo que dio 4,6-dicloro-17beta-hidroxi-17-metilandrosta-1,4,6-trien-3-ona, que, después de una cristalización más en el mismo sistema disolvente,
5. fundió a 225-226,5°,  $[\alpha]_D^{25} = + 6,4^\circ$  (c = 1,06 en  $\text{CHCl}_3$ ).

EJEMPLO 17.

- A una solución enfriada (-8°) de 87,0 g de 6-cloro-17alfa-hidroxipregna-4,6-dien-3,20-diona en una mezcla de 870 cc de dimetilformamida (desecada sobre hidruro cálcico) y 435 cc de éter, se añadieron 356 cc de una solución 0,95 molar de cloro en ácido propiónico. La mezcla obtenida se dejó reposar a 0° durante 4 horas y luego a 25° durante 6 horas.
- 10.

- A continuación se vertió la mezcla reaccional en 3 litros de agua y se la extrajo tres veces con una mezcla de éter/cloruro de metileno (2,5:1). Se lavaron las capas orgánicas dos veces con 1,5 litros de solución al 5% de bicarbonato sódico y una vez con 2 litros de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico las capas orgánicas combinadas y se evaporaron bajo presión reducida. El aceite residual se disolvió en benceno/hexano (2:1) y se cromatografió en 1100 g
- 15.
- 20.



337169

- de gel sintético siliconagnésico (Florisil). La columna se eluyó con 2 litros de benceno/hexano (0 mg de residuo), 1 litro de benceno (18 mg), 1 litro de acetato de etilo/benceno al 2% (32 mg), 1 litro de benceno /acetato de etilo al 5% (5,92 g no cristalino) y 500 cc de benceno/acetato de etilo al 10% (19,0 g, no cristalino). La ulterior elución con 500 cc de benceno/acetato de etilo al 10% (19,3 g), 1,5 litros de benceno/acetato de etilo al 20% (54,1 g) y 1 litro de benceno/acetato de etilo al 40% (16,0 g) dio fracciones que cristalizaron con facilidad por trituración con éter.
- 5.
- 10.

- Cristalizando por dos veces en cloruro de metileno/éter los sólidos combinados, se obtuvo 4,6-dicloro-17alfa-hidroxiprogna-4,6-dien-3,20-diona, que, después de cristalización en el mismo sistema disolvente, fundió a
15.  $159,5-161^{\circ}$   $[\alpha]_D^{25} = +185,4^{\circ}$  ( $c = 0,5$  en  $\text{CHCl}_3$ ).

EJEMPLO 18.

- A una suspensión de 27,0 g de 4,6-dicloro-17alfa-hidroxiprogna-4,6-dien-3,20-diona en 1350 cc de ácido acético glacial y 270 cc de anhídrido acético, se añadieron 27,0 g de ácido p-toluensulfónico. Se agitó la mezcla reaccional hasta que toda la materia sólida se hubo disuelto y luego se la dejó reposar a la temperatura ambiente por un total de 6 horas.
- 20.



337169

A continuación se vertió la mezcla en 7 litros de agua y, al cabo de 30 minutos, se filtró el precipitado y se le lavó bien con agua. El producto húmedo resultante fue disuelto en 1 litro aproximadamente de cloruro de metileno, secado sobre sulfato sódico y evaporado bajo presión reducida hasta unos 200 cc. Se transfirió esta solución a un matraz de Erlenmeyer y se concentró la solución caliente, con adición simultánea de acetato de etilo (unos 150 cc). El producto se precipitó de la solución hirviente (unos 150 cc de volumen final), dando 4,6-dicloro-17alfa-acetoxipregna-4,6-dien-3,20-diona, que después de una cristalización más en el mismo sistema disolvente, fundió a 241,5-243°. (De las aguas madres se obtuvo 4,6-dicloro-17alfa-acetoxipregna-4,6-dien-3,20-diona adicional).

15. EJEMPLO 19.

Se preparó de la manera que se describe más abajo una pomada de la formulación siguiente:

	<u>Por kilogramo</u>
Petrolato blanco, de la Farmacopea norteamericana	999 g
20. 4,6-Dicloro-17alfa-acetoxi-pregna-4,6-dien-3,20-diona	1 g.

Se depositó el petrolato blanco de la Farmacopea norteamericana en una caldera mezcladora con camisa y se calentó a 85° aproximadamente con agitación lenta constante. Se molió la materia activa, 4,6-dicloro-17alfa-acetoxi-pregna-4,6-dien-3,20-



337169

- diona, hasta polvo fino, en un pequeño molino de bolas, y luego se la añadió despacio al petrolato fundido y se agitó la mezcla hasta que estuvo perfectamente combinada. Luego se hizo circular agua fría por la caldera con camisa y se prosiguió la
5. refrigeración hasta que la temperatura hubo alcanzado unos 36°. A continuación se pasó la mezcla a un molino coloidal Eppenbach, con un ajuste de 20 micras. El preparado así obtenido se envasó en tarros de vidrio opalino. Si se desea, los tarros de vidrio pueden reemplazarse por tubos de aluminio o de
10. estaño para pomada.

E J E M P L O 20

Se preparan de la manera que se describe más abajo, cápsulas que contienen la formulación siguiente:

15.

	<u>Por cápsula</u>
4,6-Dicloro-17alfa-acetoxipregna-4,6- -dien-3,20-diona	0,5 mg
Lactosa	180,0 mg
Almidón de maiz	39,5 mg
20. Talco	<u>5,0 mg</u>
	Peso total 225,0 mg.

25.

En una mezcla apropiada se mezcla la 4,6-dicloro-17alfa-acetoxipregna-4,6-dien-3,20-diona con la lactosa y el almidón de maiz. Luego se combina la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora apropiada, por ejemplo una máquina desmenuzadora Fitzpatrick, con un tamiz N° 1A con las cuchillas hacia



# 337169

adelante. Se devuelve a la mezcladora el polvo homogeneizado, se añade el talco y se combina a fondo la mezcla resultante. Después se envasa en cápsulas de gelatina de cáscara dura, N° 4, en una máquina encapsuladora.

5.

## E J E M P L O    21

Se preparan de la manera que se describe más abajo pastillas de la formulación siguiente:

	<u>Por pastilla</u>
10. 4,6-Dicloro-17alfa-acetoxipregna-4,6-dien-3,20-diona	1,0 mg
Lactosa, secada por pulverización	95,0 mg
Almidón de maiz, de la Farmacopea norteamericana	3,0 mg
15. Estearato cálcico	<u>1,0 mg</u>
	Peso total 100,0 mg.

20. En una mezcladora apropiada se combinan la 4,6-dicloro-17alfa-acetoxipregna-4,6-dien-3,20-diona, la lactosa, el almidón de maiz y el estearato cálcico. Luego se comprime el polvo en una máquina compresora de pastillas, para trabajos duros, formando trociscos para pastillas de 1 pulgada aproximadamente de diámetro y 1/4" de espesor. Se pasan los trociscos por una máquina desmenuzadora apropiada y se obtienen así gránulos de 16 mallas aproximadamente, con un mínimo de finos.

25. Se recomprime la granulación en una máquina compresora de pastillas utilizando un troquel cóncavo corriente de 1/4", para

337169



formar pastillas de un peso medio de 100 mg.

E J E M P L O 22

5. Se prepara de la manera que se describe más abajo una mezcla previa, al 12,1/2%, para pienso de animales, de la composición siguiente:

	<u>Gramos/Kilogramo</u>
4,6-Dicloro-17alfa-acetoxipregna-4,6-dien-3,20-diona	125
10. Harina de gérmen de maiz	831
Drew Oil 1400 <sup>+</sup>	<u>44</u>
Peso total	1000 g.

+ El Drew Oil 1400 es una mezcla de triésteres glicerílicos de ácidos grasos de peso molecular bajo (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>),

15.

20. Se deposita la harina de gérmen de maiz en una mezcladora apropiada y mientras se va mezclando, se añade despacio el Drew Oil 1400 y se mixtura a fondo. Prosiguiendo la mixturación continuamente, se añade despacio la 4,6-dicloro-17alfa-acetoxipregna-4,6-dien-3,20-diona y se mezcla hasta homogeneidad. Esta mezcla previa se añade luego a un alimento comercial para aves de corral, en la proporción de 2 libras por tonelada, para obtener una proporción de 0,0125% de materia activa, y se mezcla a fondo. Este pienso medicado se usa en forma de papilla y también se configura en pellas en un molino formador de pellas, el Sprout-Waldron Pellet Mill.

25.



# 337169

Cantidades de la mezcla previa anterior pueden añadirse al pienso comercial para obtener niveles medicados que van de 0,0005% a 0,05%. Los piensos comerciales a los cuales se añade esta mezcla previa pueden carecer de otros medicamentos o contener otros medicamentos.

5.

## E J E M P L O 23

Se prepara de la manera que se describe más abajo una mezcla previa al 6% para pienso de animales, de la composición siguiente:

10.

15.

	<u>Gramos/Kilogramo</u>
4,6-Dicloro-17alfa-acetoxipregna-4,6-dien-3,20-diona	60
Harina de gérmen de maiz	896
Drew Oil 1400 <sup>+</sup>	<u>44</u>
Peso total	1000 g.

20.

Se deposita en una mezcla apropiada la harina de gérmen de maíz y, mientras se mezcla, se añade despacio el Drew Oil 1400 y se mixtura a fondo. Prosiguiendo la mezcla continuamente, se añade despacio la 4,6-dicloro-17alfa-acetoxipregna-4,6-dien-3,20-diona y se mixtura hasta homogeneidad. Esta mezcla previa se añade luego a un pienso comercial para aves de corral, en la proporción de 2 libras por tonelada, para

25.

337169



obtener una proporción de materia activa de 0,006%, y se mixtura a fondo. Este pienso medicado se usa en forma de papilla y también se configura en pellas en un molino para pellas, el Sprout-Waldron Pellet Mill.

- 5. Cantidades de la mezcla previa anterior pueden añadirse al pienso comercial para obtener niveles medicados que van de 0,0005% a 0,05%. Los piensos comerciales a los que se añade esta mezcla previa pueden estar exentos de otros medicamentos o contener otros medicamentos.

10.

E J E M P L O 24

Se prepara de la manera que se describe más abajo una crema de la formulación siguiente:

15.

	<u>%</u>
4,6-Dicloro-17alfa-acetoxipregna-4,6-dien-3,20-diona	0,1
Acido estearico	13,50
Aceite mineral ligero	1,35
20. Monoestearato de sorbitan	2,25
p-Hidroxibenzoato de metilo	0,08
p-Hidroxibenzoato de propilo	0,02
Sorbitol	4,50
Polysorbate 60 (es decir, monoestearato de polioxietilen-20-sorbitan)	1,60
25. Agua destilada c.s. hasta	100,00
pH (aprox,)	5,1.



# 337 169

Se depositan el ácido esteárico, el aceite mineral ligero, el monoestearato de sorbitan, el p-hidroxibenzoato de metilo y el p-hidroxibenzoato de propilo en una caldera apropiada, con camisa, se funde la mezcla y se la calienta a 70°. Luego se añade, con agitación, la 4,6-dicloro-17alfa-acetoxipregna-4,6-dien-3,20-diona. En una caldera aparte apropiada, con camisa, se depositan el agua, el sorbitol y el polisorbato 60 y se calienta esta mezcla a 70°. Agitando, se añade la fase acuosa a la fase oleosa, se agita toda la mezcla a 70° durante 15 minutos, se la enfría hasta 50°, se la ajusta al volumen final con agua destilada y se la enfría hasta la temperatura ambiente agitando bien.

## E J E M P L O 25

Se prepara de la manera que se describe más abajo un concentrado líquido de la formulación siguiente:

	<u>Por Kg.</u>
4,6-Dicloro-17alfa-acetoxipregna-4,6-dien-3,20-diona	25 g.
Polisorbato 80, de la Farmacopea norteamericana (es decir, monooleato de polioxietilen-20-sorbitan)	400 g.
Propilenglicol	575 g.

Se mezclan bien el polisorbato y el propilenglicol en un recipiente de vidrio de tamaño apropiado y, con agitación constante, se añade despacio la materia activa, 4,6-dicloro-

337169



5. -17alfa-acetoxipregna-4,6-dien-3,20-diona. Este concentrado al 2,5% de la materia activa se envasa en un recipiente de vidrio para expedición y almacenamiento. Para el uso, el concentrado al 2,5% se diluye por adición a un suplemento proteínico líquido a base de melazas, para obtener una concentración de 1 a 10 mg de materia activa por libra de suplemento proteínico líquido. Este se añade luego al vehículo final de grano, en cantidad suficiente para obtener la dosificación deseada de materia activa por día y por animal.



337169

EJEMPLO 26.

5. Se enfriaron hasta 0°, aproximadamente, 20,0 g de 6-cloro-17alfa-acetoxi-pregna-4,6-dien-3,20-diona en 200 cc de dimetilformamida y 100 cc de éter, y se añadieron a este 53 cc de una solución 1,0 molar de cloro en ácido propiónico, en un período de 10 minutos. Se dejó permanecer la mezcla durante la noche a temperatura de 0° a +3° y 6 horas a la temperatura ambiente y luego se la diluyó con agua y se la extrajo con una mezcla de éter y cloruro de metileno (2,5/1,0). Se lavó la fase orgánica con solución acuosa al 10. 5% de hidrocarbonato sódico y se la secó sobre sulfato sódico. Rendimiento: 25,5 g, producto bruto.

15. Se cromatografió luego el producto bruto en 1250 g de Florisil y se le eluyó con benceno y con mezclas de benceno y acetato de etilo. Una de las primeras fracciones (benceno/acetato de etilo al 2%) dio 1,6 g de una mezcla rica en 2alfa,4,6-tricloro-17alfa-acetoxi-pregna-4,6-dien-3,20-diona. Las fracciones más tardías dieron 7,35 g del producto principal, 4,6-dicloro-17alfa-acetoxi-pregna-4,6-dien-3,20-diona.

20. Se volvió a cromatografiar la fracción de 1,6 g sobre 96 g de gel de sílice, utilizando el mismo sistema disolvente que antes, y se obtuvieron 0,64 g de producto bruto. La trituración con éter dio 0,27 g de materia sólida blanca, insoluble. La cristalización en cloruro de metileno/ 25. éter proporcionó 2alfa,4,6-tricloro-17alfa-acetoxi-pregna-



337 169

-4,6-dien-3,20-diona en forma de cristales incoloros, de punto de fusión 220-226<sup>o</sup>, con descomposición y derretimiento (punto de fusión variable);  $[\alpha]_D^{25} = +139^{\circ}$  (en cloroformo, c = 1,01%);  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 301$  milimicras ( $\epsilon = 17100$ ).

5. EJEMPLO 27.

4,0 g de 4,6-dicloro-17alfa-acetoxi-pregna-4,6-dien-3,20-diona en 40 cc de ácido acético glacial se trataron a la temperatura ambiente y en el curso de 10 minutos con 10,6 cc (1,15 equivalentes) de una solución 0,948 molar de cloro en ácido acético y se dejaron reaccionar durante la noche a la temperatura ambiente. El producto bruto se aisló por dilución con agua y extracción con cloruro de metileno, de la manera ordinaria. Rendimiento: 4,3 g de producto bruto. La cromatografía en 129 g de gel de sílice, con benceno, proporcionó de las fracciones primeras 1,97 g de 2alfa,4,6-tricloro-17alfa-acetoxi-pregna-4,6-dien-3,20-diona sólida. Una muestra que se cristalizó en cloruro de metileno/éter fundió a 228-235,5<sup>o</sup> (descomposición, derretimiento).

20. 1,2 g de la 2alfa,4,6-tricloro-17alfa-acetoxi-pregna-4,6-dien-3,20-diona y 0,25 g de cloruro de litio en 25 cc de dimetilformamida se sometieron a reflujo durante 30 minutos, bajo nitrógeno. Luego se vertió en agua la mezcla reaccional y se la extrajo con cloruro de metileno. Se lavó



337169

- con agua la fase orgánica, se la secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente en vacío. Se cromatografió el residuo en 30 g de alúmina (Woelm, actividad II, neutra), utilizando benceno y benceno/cloruro de metileno, y se cristalizó una vez el producto bruto en cloruro de metileno/benceno (agujas incoloras). Rendimiento: 0,81 g de 17alfa-acetoxi-4,6-dicloro-progna-1,4,6-trien-3,20-diona, de punto de fusión 228-229°;  $[\alpha]_D^{25} = +18,0^\circ$  (en cloroformo,  $c = 0,90\%$ );  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 233-234$  milimicras ( $\epsilon = 12600$ ), 260-263 milimicras ( $\epsilon = 7900$ ), y 308 milimicras ( $\epsilon = 9220$ ).

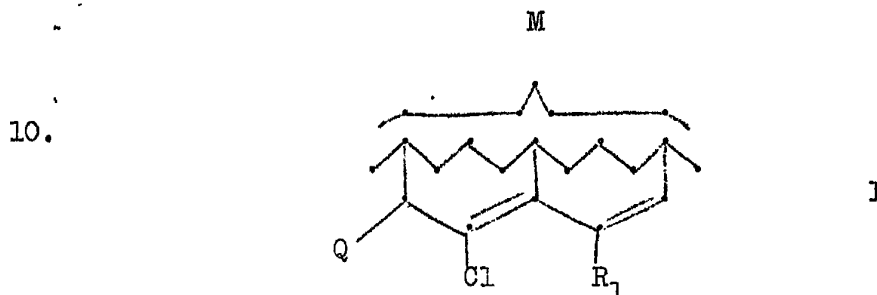


337169

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes: estadounidenses núms. 529.200 del 23.2.66 y 604.143 del 23.12.66, existiendo en ellas unidad de invención.

1. Un procedimiento para la preparación de esteroides halogenados de la fórmula parcial I

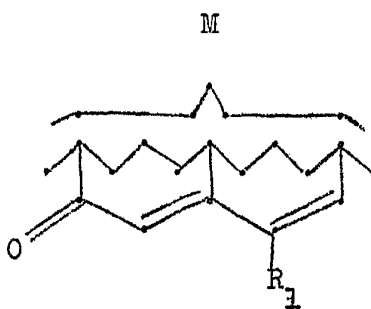


15. en la que  $R_1$  es halógeno de peso atómico menor de 100 o alquilo inferior; Q es oxo o 1,2-alquilendioxilo de 2 a 4 átomos de carbono; y M es la porción restante de los anillos A y B, así como de los anillos C y D de la molécula del esteroide,



337 169

caracterizado por p tratarse un compuesto de la fórmula V



5.

en la que  $R_1$  y M tienen el mismo significado que antes,

- con cloro, ya sea en presencia de un aceptor de protones, ya sea seguido por la adición de un aceptor de protones, y, si se desea, convertirse el grupos 3-oxo en un derivado 1,2-alquilendioxílico.
- 10.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que Q es oxo, mientras M y  $R_1$  tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

15.

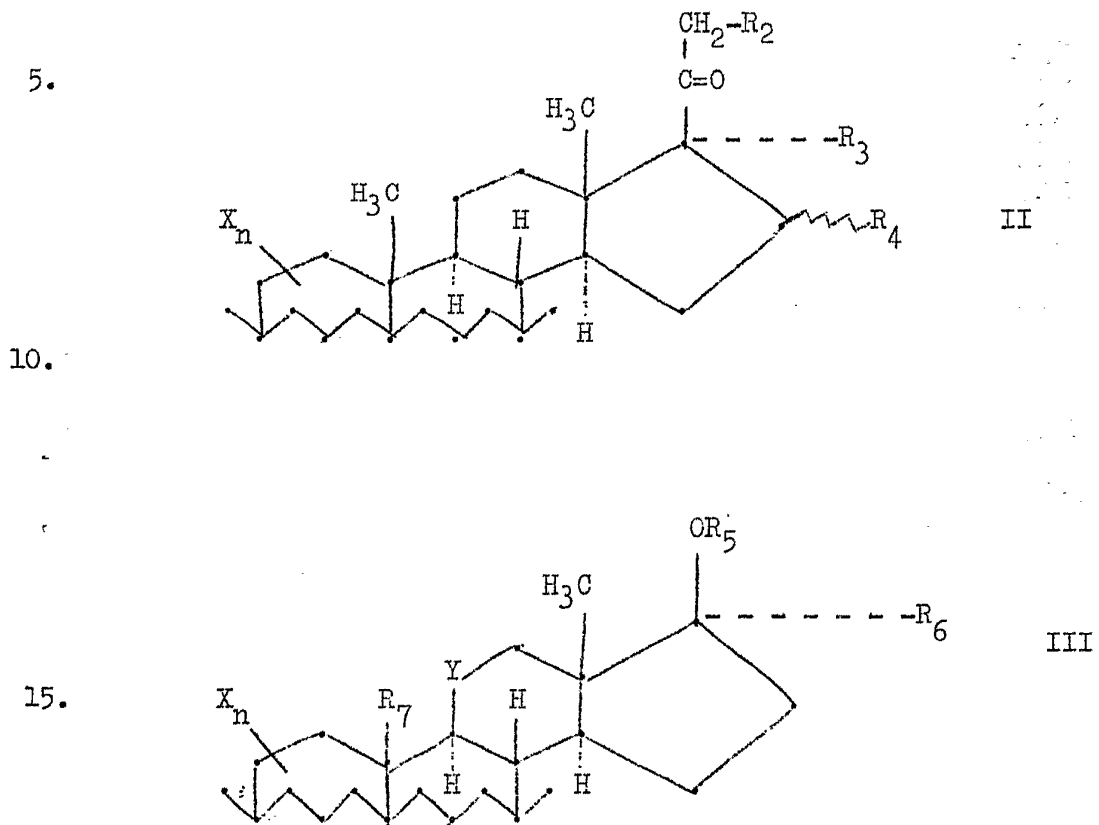
3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que Q es 1,2-alquilendioxilo, mientras que M y  $R_1$  tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

4. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por utilizarse como



# 337 169

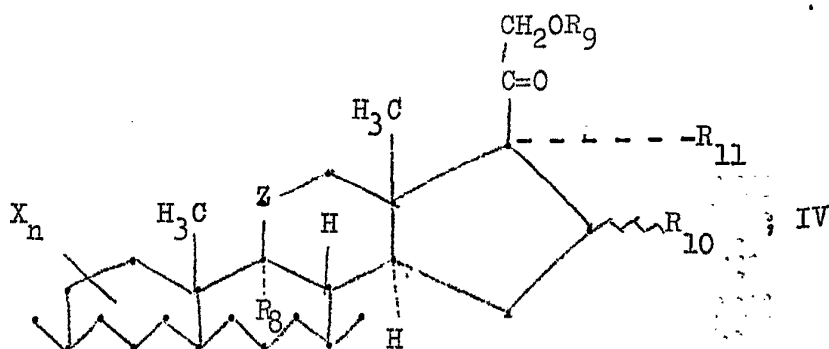
material de partida un compuesto de la fórmula I en que M es una fracción molecular de las fórmulas



o bien



337169



5.

donde  $R_2$  es hidrógeno o flúor;  $R_3$  es hidrógeno, hidroxilo, alcanoiloxilo inferior o alquilo inferior;  $R_4$  es hidrógeno o alquilo inferior;  $R_5$  y  $R_9$  son cada uno, independientemente, hidrógeno o alcanoil inferior;  $R_6$  es hidrógeno, alquilo inferior o etinilo;  $R_7$  es hidrógeno o metilo;  $R_8$  es hidrógeno o halógeno de peso atómico menor de 100;  $R_{10}$  es individualmente hidrógeno, alfa-hidroxilo o alquilo inferior;  $R_{11}$  es individualmente hidroxilo

10.

o, tomado junto con  $R_{10}$ , una fracción molecular de la fórmula

$$\begin{array}{c} \cdot \cdot \cdot \text{O} \\ \cdot \cdot \cdot \text{O} \end{array} \text{C}(\text{alquilo inferior})_2$$

15.

X es una insaturación entre las posiciones 1 y 2;  $n$  es un número entero por valor de 0 a 1; Y es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{beta-hidroxi})-$ ,  $-\text{CH}(\text{alfa-hidroxi})-$  o  $-\text{C}-$ ; y Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}-$ ,

20.



337 169

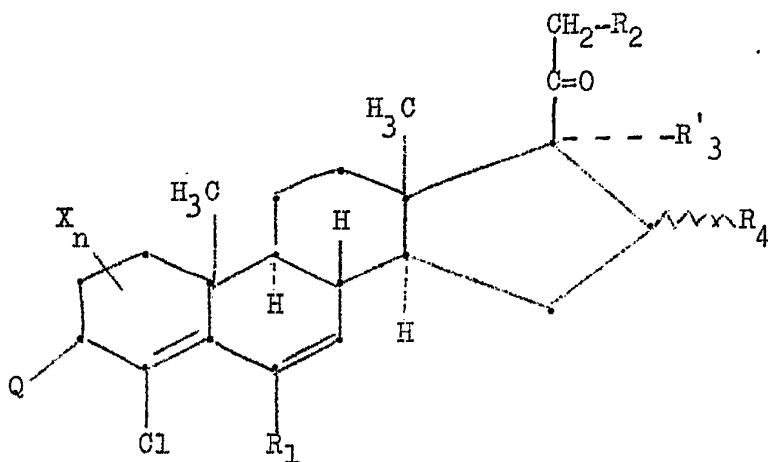
-CH(beta-hidroxi)-, -CH(alfa-hidroxi)- o, cuando  $R_8$  es cloro, -CH(beta-cloro)-; siendo Z -CH(alfa-hidroxi)- o -CH<sub>2</sub>- únicamente cuando  $R_8$  es hidrógeno.

5. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por esterificarse, en una ulterior etapa de reacción, los grupos hidroxílicos libres presentes en un producto de la reacción.

6. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por deshidrogenarse en posición 1(2), en una ulterior etapa de reacción, el producto de reacción 4,6-dicloro-17alfa-metil-17beta-hidroxi-androsta-4,6-dien-3-ona o 4,6-dicloro-17alfa-acetoxi-pregna-4,6-dien-3,20-diona.

7. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que un producto de reacción de la fórmula VI

20.



VI



- 61 -

337 169

donde  $R'_3$  es hidrógeno, mientras que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$  y  $n$  tienen el mismo significado que en la reivindicación 1,

se convierte, en una ulterior etapa de reacción, en un compuesto de la fórmula VI, en el que  $R'_3$  es hidroxilo.

8. Un procedimiento para la preparación de esteroides halogenados..

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 61 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 22 de Febrero de 1967

p.a.

**JAIME ISERN**

Firmado: LUIS REY PADILLA