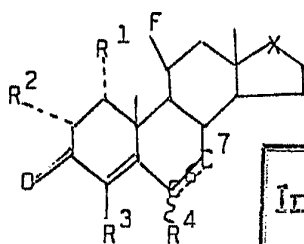


- 6 JUL. 1976 -
CONCEDIDA

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en 1 Berlin 65,
Müllerstrasse 170-172 y en 4619 Bergkamen
Waldstrasse 14 (Alemania); por : "PROCEDI-
MIENTO PARA LA PREPARACION DE 11 β -flúor-
androstenos".

El invento concierne a un procedimiento para la pre-
paración de 11 β -flúor-androstenos de la fórmula general I



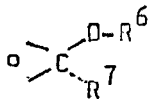
(I)

Int. Cl.:	C07C//A61K

en donde

C⁶...C⁷ significa un enlace simple o doble entre los átomos de
carbono C⁶ y C⁷;

X significa una de las agrupaciones >C=O $\text{>C} \begin{matrix} \text{O-R}^5 \\ \text{H} \end{matrix}$



R^1 y R^2 significan, cada uno por sí, un átomo de hidrógeno o ambos conjuntamente un grupo metileno u otro enlace carbono-carbono entre los átomos de carbono C^1 y C^2 ;

R^3 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;

R^4 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

R^5 significa un átomo de hidrógeno, un radical acilo, un radical alcoholo o un radical heterocíclico oxigenado;

R^6 significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo;

R^7 significa un radical alcoholo saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

Como radicales acilo R^5 o R^6 entran en consideración radicales de ácidos fisiológicamente compatibles, que se derivan de ácidos que son utilizados usualmente para la esterificación de alcoholes esteroideos. Entre ellos se cuentan los ácidos carboxílicos orgánicos, entre otros los que pertenecen a las series alifática, alicíclica, aromática o heterocíclica, que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, y que pueden ser saturados o insaturados, monobásicos o polibásicos y/o pueden estar sustituidos, pudiéndose mencionar como ejemplos de los sustituyentes grupos alcoholo, grupos hidroxilo, grupos oxo o grupos amino, o bien átomos de halógeno. Entre ellos se cuentan también los ácidos inorgánicos habituales.

Como ácidos carboxílicos entran en consideración ácidos carboxílicos inferiores, medios y superiores, preferible-

mente los que tienen hasta 16 átomos de carbono, de los cuales se mencionarán a modo de ejemplo: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido caproico, ácido enántico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido trimetilacético, ácido dietilacético, ácido ter.-butilacético, ácido ciclopentilacético, ácido ciclopentilpropiónico, ácido ciclohexilacético, ácido mono-, di- y tri-cloroacético, ácido aminoacético, ácido dietilaminoacético, ácido piperidinoacético, ácido morfolinoacético, ácido láctico, ácido succínico, ácido adípico, ácido benzoico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido furan-2-carboxí. Como radicales acilo R⁵ especialmente preferidos se consideran los que tienen hasta 8 átomos de carbono.

Además, entran en consideración los ácidos inorgánicos habituales, tales como por ejemplo ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

Para la producción de preparados solubles en agua entran en consideración los ácidos habitualmente utilizados para la formación de ésteres. Se mencionarán a modo de ejemplo ácido succínico, ácido adípico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, cuyos semiésteres son transformados eventualmente en las sales de metales alcalinas, por ejemplo la sal de potasio o la sal de sodio.

Como radicales alcoholo R⁵ entran en consideración los que tienen hasta 6 átomos de carbono, preferiblemente radicales alcoholo inferior con hasta 4 átomos de carbono. A modo

de ejemplo se mencionarán los radicales metilo, etilo o butilo. Como radicales alcohilo R^5 entran en consideración también radicales cicloalcohilo con hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente los que tienen 5 ó 6 átomos de carbono.

5 Como radicales heterocíclicos oxigenados entran en consideración heterociclos oxigenados saturados o insaturados. A modo de ejemplo se mencionarán el radical tetrahidropirani-
10 lo, que eventualmente puede estar sustituido además con un grupo hidroxilo o con un grupo alcohilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, y el radical 5,6-dihidro-2H-piran-4-ilo.

 Como radicales alcohilo R^7 entran en consideración los que tienen hasta 7 átomos de carbono; entre otros entran en consideración radicales alcohilo inferior con 1 a 5 átomos de
15 carbono, de los cuales se mencionarán a modo de ejemplo los radicales metilo, etilo, butilo, vinilo, etinilo, propinilo o butadi-
 nilo, prefiriéndose el radical etinilo. Los radicales alcohilo pueden también estar sustituidos de modo apropiado, prefiriéndose el radical cloroetinilo.

 Los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo
20 con el invento tienen valiosas propiedades como hormonas esteroides, por lo cual son empleados como compuestos farmacéuticos. Así, los esteroides de la fórmula I poseen, entre otras cosas, una intensa actividad andrógena. A modo de ejemplo, la 17 β -
 acetoxi-11 β -flúor-4-androsten-3-ona se muestra como superior al
25 compuesto patrón acetato de testosterona en los ensayos usuales de vesícula seminal, de próstata y de musculus levator ani. Los compuestos de acuerdo con el invento tienen además actividad anabólica, gestágena, etc. Los ésteres de cadena más larga se caracterizan por una actividad retardada.

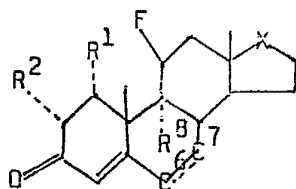
A partir de las sustancias activas se pueden preparar con aditivos apropiados, de un modo usual, especialidades medicamentosas para administración por vía oral, parenteral, etc. Como aditivos apropiados entran en consideración las sustancias excipientes, los agentes diluyentes, y agentes correctores del sabor, usuales en la farmacia galénica. Las sustancias activas pueden ser transformadas, por ejemplo, en soluciones para inyección oleosas, susceptibles de ser administradas intramuscularmente, o en tabletas, cápsulas, etc.

En la práctica medicinal los medicamentos andrógenos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento son apropiados, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades que son debidas al déficit de propiedades andrógenas. Como sectores de utilización de estos compuestos se han de considerar las siguientes enfermedades:

En el hombre - hipogonadismo, esterilidad, perturbaciones de potencia, climaterio viril, afecciones cardíacas, perturbaciones de angina de pecho, estados depresivos, prurito senil, estado general reducido en el caso de empobrecimiento de proteínas, catepsia, tratamiento previo y tratamiento posterior a operaciones, cirrosis hepática, osteoporosis, curación retardada de fracturas, anemias aplásticas;

En la mujer: carcinoma de mama, carcinoma genital, climaterio, mastopatía cística, frigidez.

El procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I, se caracteriza porque se somete a deshalogenación a un 9-halógeno-11 β -flúor-androsteno de la fórmula general II



(II)

5 en donde R^1 , R^2 , X, así como $C^6 \dots C^7$ tienen los significados
arriba indicados y R^8 representa un átomo de halógeno y, depen-
diendo del significado deseado de R^1 hasta R^4 , X y $C^6 \dots C^7$, even-
tualmente a continuación se introduce en posición 4 un átomo de
cloro y/o se introduce en posición 6 un átomo de flúor o de clo-
ro y/o se introduce en posición 1 y/o en posición 6 un doble en-
lace, eventualmente a continuación se le somete a metilación
en posición 1 α , 2 α y/o se reduce el grupo 17-ceto, eventualmente
tras protección del grupo 3-ceto, en caso deseado se hidrogena
10 un radical 17 α -alcoholo insaturado y/o se separa un grupo protec-
tor de ceto introducido primariamente y/o se esterifica o eteri-
fica un grupo hidroxilo libre o se hidroliza un grupo hidroxilo es-
terificado o esterificado.

15 Como átomos de halógeno R^8 se consideran átomos de
cloro o de bromo.

Es sabido que se puede someter a desbromación a la
9 α -bromo-11 β -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona con hidruro de trife-
nilestaño Barton y otros, J. Amer. Chem. Soc. 88 (1966) 3.0167.
Si esta reacción se lleva a cabo con un compuesto 6-fluorado
20 adecuado, además del átomo de halógeno en posición 9 se susti-
tuye por hidrógeno también el átomo 6-flúor. Para la deshaloge-
nación de 6-flúor-9-bromo-11 β -hidroxi-esteroides es necesario

por lo tanto llevar a cabo la eliminación del átomo 9-halógeno solamente con hidruros de trialcohistañó, con el fin de evitar un ataque al átomo de flúor situado en posición 6.

5 Fué por lo tanto sorprendente que tanto con hidruros de trialcohistañó como con hidruros de triarilestañó se eliminase solamente el átomo de halógeno situado en posición 9 α de 11 β -flúor-9 -halógeno-4-androsten-3-onas, sin que fuese atacado el átomo de flúor situado en posición 11 β .

10 De modo análogo a la reacción de los 6-fluor-9-halogeno-pregnanos hubiera de haberse esperado que por lo menos en la reacción con hidruros de triarilestañó fuese separado también el átomo 11-flúor.

15 El procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo convenientemente disolviendo el esteroide de partida en un disolvente apropiado y añadiendo el hidruro de trialcohistañó o el hidruro de triarilestañó.

20 Como hidruros de trialcohistañó apropiados se mencionarán, a modo de ejemplo, hidruro de trimetilestañó, hidruro de trietilestañó e hidruro de tributilestañó, concediéndose la preferencia a este último a causa de su posibilidad de manipulación relativamente fácil.

25 Como hidruros de triarilestañó apropiados se mencionarán a modo de ejemplo los hidruros de estaño de los compuestos aromáticos mononucleares, tales como hidruros de alcohol (C_1-C_4)-fenilo, hidruros de fenilalcohol (C_1-C_4), en los cuales los radicales alcohol o fenilo pueden estar situados en una posición cualquiera, y el hidruro de trifenilestañó, al que se concede la preferencia.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente formador de radicales, lo cual no excluye, no obstante, que la reacción de acuerdo con el invento se pueda llevar a cabo también sin éste, siendo necesarios en este caso eventualmente tiempos de reacción más largos. Como agentes formadores de radicales son apropiados, por ejemplo: azodiisobutiro-
5 dinitrilo, di-ter.-butil-peróxido. La reacción se puede llevar a cabo también bajo irradiación con ultravioletas.

El procedimiento de acuerdo con el invento se puede llevar a cabo también, en caso deseado, formando el hidruro de trialcohilestaño sólo durante la reacción de acuerdo con el invento. Para ello, al esteroide de partida disuelto se añaden el correspondiente óxido de trialcohilestaño y polimetilsiloxano. La ventaja de esta variante de procedimiento consiste en que no
10 se necesita aislar primero hidruros de trialcohilestaño fácilmente descomponibles.

Disolventes apropiados para el procedimiento según el invento son los que son inertes frente a los reaccionantes. Se mencionarán a modo de ejemplo éteres acíclicos, tales como
20 dietiléter o glicoléter, éteres cíclicos, tales como tetrahydrofurano o dioxano, e hidrocarburos, tales como hexano o benceno. No obstante, también son apropiados alcoholes, tales como etanol o glicol, o nitrilos, tales como acetonitrilo.

El procedimiento según el invento se lleva a cabo convenientemente a temperaturas alrededor de la temperatura ambiente. No obstante, se puede llevar a cabo también a temperaturas superiores a la temperatura ambiente, encontrándose el límite superior de las temperaturas en el punto de ebullición de la
25

mezcla de reacción. La reacción transcurre también a temperaturas inferiores a la temperatura ambiente, pero entonces eventualmente los tiempos de reacción son muy largos.

5 La realización de una o varias de las medidas eventuales se efectúa según los métodos conocidos para el técnico en la materia; a modo de ejemplo se mencionarán:

para la introducción del átomo de cloro en posición 4: reacción con cloruro de sulfurilo o cloro en presencia de un aceptador de protones, por ejemplo una base heterocíclica nitrogenada, tal como piridina o picolina, o en ausencia del
10 aceptador de protones con subsiguiente tratamiento con el aceptador de protones;

para la introducción del átomo de flúor o cloro en posición 6: reacción con una N-clorimida tal como N-clorosuccinimida, o cloro elemental, o transformación en un 3-enoléster o enoléter, tal como el 3-enoletiléter o el 3-enolacetato, y subsiguiente reacción con cloro, una N-clorimida o fluoruro de per-
15 clorilo;

para la simultánea introducción de un doble enlace Δ^6 y de un átomo de flúor o cloro: transformación en el 6,7-epóxido, por ejemplo por tratamiento con per-ácidos, tales como ácido meta-cloroperbenzoico, etc., tratamiento del epóxido con cloruro (fluoruro) de hidrógeno y separación de agua desde el
20 7-hidroxi-6-cloro(flúor)-esteroide con eliminación del grupo 7-hidroxi e introducción del doble enlace;

25 para la introducción del doble enlace Δ^1 : la reacción con cloranilo o 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona o la deshidrogenación con compuestos de selenio, por ejemplo dióxido

de selenio o ácido selenioso, o la introducción microbiológica de Δ^1 ;

5 para la introducción del doble enlace Δ^6 : la reacción con cloranilo o 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona o la bromación con N-bromosuccinimida con subsiguiente separación de bromuro de hidrógeno mediante halogenuro de litio y carbonato de metal alcalino;

10 para la simultánea introducción del doble enlace Δ^1 y Δ^6 ; la reacción con cloranilo o la bromación con bromo para formar el derivado 2,6-dibromado con subsiguiente desbromación con halogenuro de litio o carbonato de metal alcalino;

15 para la metilación: la reacción con metiluro de dimetilsulfoxonio o la reacción con diazometano con subsiguiente desdoblamiento térmico o catalítico de los 1', 2'-pirazolino-esteroides formados;

para la reducción del grupo 17-ceto: reacción con hidrógeno en presencia de catalizadores usuales o reacción con compuestos organo-metálicos en disolventes usuales;

20 para la esterificación: reacción con anhídridos de ácidos en presencia de ácidos fuertes, tales como por ejemplo ácido para-toluensulfónico, o la reacción con anhídridos de ácidos en presencia de una amina terciaria, en caliente;

25 para la eterificación: reacción con un halogenuro de (ciclo) alcohol en presencia de una base débil, por ejemplo óxido de plata, o reacción del hidroxisteroide con el compuesto heterocíclico oxigenado, por ejemplo tetrahidropirano, en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido para-toluensulfónico, etc., en disolventes orgánicos inertes;

para la hidrólisis: reacción de los ésteres con carbonatos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos en solución acuoso-alcohólica, eventualmente a temperatura elevada, o reacción del tetrahidropiranyléter con ácido oxálico en solución acuoso-alcohólica a temperatura elevada o reacción de los alcohiléteres con halogenuros de hidrógeno en disolventes usuales.

La reducción del grupo 17-ceto se puede efectuar por ejemplo mediante hidrogenación con un hidruro metálico. Como donadores de hidrógeno se han acreditado especialmente hidruros complejos, tales como por ejemplo hidruroborato de sodio, hidruro aluminato de litio, hidrurotrimetoxoborato de sodio e hidruro-tri-ter.-butoxoaluminato de litio. La reducción se puede llevar a cabo también según métodos conocidos con un compuesto organometálico, en el que el radical orgánico significa R^7 y el cual puede consistir en un halogenuro de alcohilmagnesio, tal como por ejemplo bromuro o yoduro de metilmagnesio, un halogenuro de alquenilmagnesio y/o de alquenilzinc, tal como por ejemplo bromuro de vinilmagnesio o bromuro de alilmagnesio, un halogenuro de alquinilmagnesio, tal como bromuro de etinilmagnesio, bromuro de propinilmagnesio, o bromuro de propinilzinc, o un acetiluro de metal alcalino tal como acetiluro de potasio. El compuesto organometálico utilizado como agente reductor puede ser formado también "in situ" y puede ser llevado a reacción con la 17-cetona de la fórmula II. Así, por ejemplo, para la reacción con compuestos alquínílicos organometálicos se puede hacer actuar sobre la cetona, en un disolvente apropiado, un alquino, cloroalquino o alcadiino y un metal alcalino, preferiblemente en pre-

sencia de un alcohol terciario o de amoníaco, eventualmente bajo presión elevada. La reducción del grupo 17-ceto se lleva a cabo en una forma de realización preferida con presencia de un grupo 3-ceto protegido. Como procedimiento para la protección del grupo 3-ceto se ofrecen métodos conocidos tales como formación de enolésteres, enoléteres y cetales. La formación de enolésteres puede lograrse, por ejemplo, por tratamiento con un agente de acilación, tal como acetato de isopropenilo, en presencia de un catalizador, tal como ácido para-toluensulfónico. La formación de enoléteres se puede lograr, por ejemplo, por reacción con un ortoéster de ácido fórmico en presencia de un catalizador, tal como ortoéster etílico de ácido fórmico en presencia de ácido clorhídrico. Para la cetalización, el 3-cetoesteroides es hecho reaccionar con los alcoholes utilizados usualmente para la protección de grupos oxo libres, a modo de ejemplo se mencionarán etilenglicol y 2,2-dimetil-1,3-propandiol, en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, ácido para-toluensulfónico. Los radicales 17 α -alcohilo insaturados introducidos pueden ser transformados por hidrogenación en los 17 α -alquenilesteroides o 17 α -alcohilesteroides correspondientes. Tal como es sabido, esta hidrogenación se lleva a cabo preferiblemente haciendo reaccionar con hidrógeno esteroides con un radical 17 α -alcohilo insaturado en presencia de un catalizador de hidrogenación. Como catalizadores de hidrogenación pueden utilizarse por ejemplo catalizadores de paladio o catalizadores de óxido de platino, eventualmente sobre soportes.

La separación del grupo protector de 3-ceto se efectúa de acuerdo con métodos conocidos para un técnico en la ma-

teria. Para la descetalización entran en consideración, por ejemplo, ácidos minerales, tales como por ejemplo ácido perclórico, etc., o ácidos orgánicos, tales como por ejemplo ácido oxálico. La transformación de la agrupación 3-enoléter o 3-enol-éster en la agrupación 3-ceto- Δ^4 se efectúa con ayuda de reacciones de hidrólisis conocidas.

Si en las cloraciones (o fluoraciones precedentemente descritas) se forman mezclas de isómeros, es decir mezclas de 6 α - y 6 β -cloro-(fluor)-esteroides, éstas pueden ser desdobladas en los isómeros puros de acuerdo con métodos conocidos, tales como cromatografía, etc.

La isomerización de un compuesto 6 β -fluorado o clorado obtenido, puede llevarse a cabo por tratamiento con un ácido, especialmente un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, o ácido bromhídrico en un disolvente, por ejemplo dioxano o ácido acético glacial.

La preparación de los 9-halógeno-11 β -flúor-androstenos de la fórmula general II, utilizados como compuestos de partida, se describe con ocasión de 17 β -acetoxi-9-bromo-11 β -flúor-4-androsten-3-ona (A), 9-bromo-11 β -fluor-4-androsten-3,17-diona (B), 17 β -acetoxi-9-cloro-11 β -flúor-4-androsten-3-ona (C), 17 β -acetoxi-9-bromo-11 β -flúor-4,6-androstadien-3-ona (D), 9-cloro-11 β -flúor-4-androsten-3,17-diona (E) y 17 β -acetoxi-9-bromo-11 β -flúor-1,4,6-androstatrien-3-ona (F). De acuerdo con métodos conocidos para el técnico en la materia pueden prepararse de manera análoga compuestos de partida de la fórmula II con otros significados deseados de los sustituyentes.

A: 17 β -acetoxi-9-bromo-11 β -flúor-4-androsten-3-ona

A -78°C se mezclan 80 ml de fluoruro de hidrógeno con 32 ml de dimetilformamida, 22 g de 17 β -acetoxi-4,9 (11)-androstadien-3-ona y 16 g de N-bromosuccinimida. La mezcla es dejada
5 reposar a -30°C durante 1,5 horas y luego se vierte en una mezcla de hielo/agua y una solución al 25% de amoníaco. El precipitado es separado por filtración, disuelto en una mezcla de acetato de etilo y cloruro de metileno, lavado con agua y secado sobre sulfato de sodio. Después de cromatografiar con acetona-
10 hexano se obtienen 9,1 g de 17 β -acetoxi-9-bromo-11 β -flúor-4-androsten-3-ona. Punto de fusión: 172-174°C. U.V.: $\xi_{239} = 16.300$ (en metanol).

B: 9-bromo-11 β -flúor-4-androsten-3,17-diona

A -78°C se mezclan 100 ml de fluoruro de hidrógeno con 40 ml de dimetilformamida, 20 g de N-bromosuccinimida y
15 27 g de 4,9 (11)-androstadien-3,17-diona. La mezcla de reacción se agita durante 4,5 horas a -30°C y luego se vierte ésta en una mezcla de hielo/agua y una solución al 25% de amoníaco. Después de tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo A, se
20 cromatografía sobre gel de sílice con acetona/cloruro de metileno. Se obtienen 17,3 g de 9-bromo-11 β -flúor-4-androsten-3,17-diona. Punto de fusión: 165-166°C. U.V.: $\xi_{239} = 17.500$ (en metanol).

C: 17 β -acetoxi-9-cloro-11 β -flúor-4-androsten-3-ona

A -78°C una mezcla de 10 ml de fluoruro de hidrógeno y 3 ml de N-metilpirrolidona se mezcla sucesivamente con 3,0 g de 17 β -acetoxi-4,9 (11)-androstadien-3-ona y 6,0 g de N-cloro-
25 succinimida. La solución de reacción es mantenida durante 25

horas a + 3°C, y a continuación es vertida en una mezcla de hielo/agua y una solución al 25% de amoníaco. El producto precipitado es filtrado con succión y sometido a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo A. Después de cromatografiar sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 1,2 g de 17β-acetoxi-9-cloro-11β-fluor-4-androsten-3-ona en forma de producto espumoso. U.V.: $\xi_{239} = 16.500$ (en metanol).

D: 17β-acetoxi-9-bromo-11β-fluor-4,6-androstadien-3-ona

2,3 g de 17β-acetoxi-9-bromo-11β-fluor-4-androsten-3-ona son agitados a reflujo durante 8 horas en una mezcla de 25 ml de ter.-butanol y 15 ml de cloruro de etileno, con 4 g de cloranilo y 50 mg de ácido toluensulfónico. Se separa por filtración del material insoluble, se diluye el producto filtrado con éter y se lava sucesivamente con lejía de sosa 2 N y con agua. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se aislan 1,1 g de 17β-acetoxi-9-bromo-11β-fluor-4,6-androstadien-3-ona en forma de producto espumoso. U.V.: $\xi_{280} = 26.300$ (en metanol).

E: 9-cloro-11β-fluor-4-androsten-3,17-diona

A -78°C una mezcla de 15 ml de fluoruro de hidrógeno y 5 ml de N-metilpirrolidona se mezcla sucesivamente con 5,1 g de 4,9(11)-androstadien-3,17-diona y 10 g de N-clorosuccinimida. La solución de reacción se deja reposar a + 3°C durante 2 días y luego se añade ésta a una mezcla de hielo/agua y de una solución al 25% de amoníaco. El producto precipitado es sometido a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo A. Después de cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con

acetona/hexano se aislan 1,6 g de 9-cloro-11 β -fluor-4-androsten-3,17-diona en forma de aceite. U.V.: $\xi_{239} = 16.200$ (en metanol).

F: 17 β -acetoxi-9-bromo-11 β -fluor-1,4,6-androstatrien-3-ona

5 800 mg de 17 β -acetoxi-9-bromo-11 β -fluor-4,6-androsta-
dien-3-ona son agitados a reflujo durante 5 horas en 4 ml de
benceno con 1,0 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.
La mezcla de reacción es diluida con éter y lavada sucesivamente
varias veces con lejía de sosa 2 N y con agua. La solución es
10 secada sobre sulfato de sodio. Se cromatografía el producto bru-
to sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se obtienen 290 mg
de 17 β -acetoxi-9-bromo-11 β -fluor-1,4,6-androstatrien-3-ona como
producto espumoso. U.V.: $\xi_{299} = 12.200$ (en metanol).

Ejemplo 1

15 8 g de 17 β -acetoxi-9-bromo-11 β -fluor-4-androsten-3-ona
son agitados a la temperatura ambiente durante 5 horas en 160 ml
de tetrahidrofurano con 20 ml de hidruro de tributilestaño aña-
diéndose 10 mg de α,α' -azoisobutirodinitrilo. La solución es con-
centrada por evaporación en vacío y el residuo es llevado a cris-
20 talización con hexano. El producto cristalino es filtrado con
succión y, para la purificación adicional, es cromatografiado
sobre gel de sílice. Con acetato de etilo/hexano se eluyen 3,4 g
de 17 β -acetoxi-11 β -fluor-4-androsten-3-ona. Punto de fusión:
165-167°C. (con descomposición). U.V. $\xi_{239} = 16.400$ (en metanol).

25 Ejemplo 2

1 g de 17 β -acetoxi-11 β -fluor-4-androsten-3-ona son
calentados a reflujo durante 6 horas en 5 ml de benceno con 1,0 g
de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona. La mezcla de reac-

ción es diluída con éter y lavada sucesivamente varias veces con solución 2 N de hidróxido de sodio y con agua. La solución es secada y concentrada por evaporación en vacío. Después de recristalización del producto bruto en acetona/hexano se obtienen 600 mg de 17 β -acetoxi-11 β -fluor-1,4-androstadien-3-ona. Punto de fusión : 164-165°C. U.V.: $\epsilon_{241} = 15.800$ (en metanol).

Ejemplo 3

1,2 g de 17 β -acetoxi-11 β -fluor-4-androsten-3-ona son agitados a la temperatura ambiente con 1 g de carbonato de potasio en una mezcla de 30 ml de metanol y 5 ml de agua durante 10 horas. Se separa por filtración del material insoluble, se neutraliza la solución con ácido acético glacial, se concentra en vacío, se recoge el residuo en cloruro de metileno y se seca. Después de recristalización en acetona/hexano se obtienen 800 mg de 11 β -fluor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona. Punto de fusión : 161-162°C. U.V.: $\epsilon_{239} = 16.600$ (en metanol).

Ejemplo 4

530 mg de 11 β -fluor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona son calentados a 120°C durante 3 horas en 3 ml de piridina con 1 ml de anhídrido de ácido enántico. La solución es diluída con benceno y sometida a una destilación con vapor de agua. El producto de reacción es extraído con cloruro de metileno desde el residuo acuoso de destilación. Después de cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 410 mg de 11 β -fluor-17 β -heptanoiloxi-4-androsten-3-ona como producto oleoso. U.V.: $\epsilon_{239} = 15.900$ (en metanol).

Ejemplo 5

350 mg de 11 β -fluor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona son

agitados a 120°C durante 3 horas en 2 ml de piridina con 1 ml de anhídrido de ácido ciclopentilpropiónico. La solución es sometida a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 4. Después de cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano, se aislan 230 mg de 11β-fluor-17β-(3'-ciclopentilpropioniloxi)-4-androsten-3-ona en forma de aceite. U.V.: $\xi_{239} = 15.700$ (en metanol).

Ejemplo 6.

650 mg de 11β-fluor-17β-hidroxi-4-androsten-3-ona son agitados a la temperatura ambiente durante 15 horas en 15 ml de benceno absoluto con 2 ml de trietilamina y 0,5 ml de cloruro de ácido cáprico. La solución es diluída con éter y lavada sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio, con agua, con ácido sulfúrico diluído y con agua. La solución es secada sobre sulfato de sodio y concentrada por evaporación en vacío. Se obtienen 390 mg de 11β-fluor-17β-decanoiloxi-4-androsten-3-ona en forma de producto oleoso. U.V.: $\xi_{239} = 15.600$ (en metanol)

Ejemplo 7

460 mg de 11β-fluor-17β-hidroxi-4-androsten-3-ona son mezclados en 4 ml de piridina con 4 ml de cloruro de benzoilo y agitados a la temperatura ambiente durante 2 horas. La solución es incorporada con agitación en hielo/agua. El producto precipitado es filtrado con succión, recogido en cloruro de metileno, lavado sucesivamente con ácido sulfúrico diluído, con agua y con solución de bicarbonato de sodio, y secado sobre sulfato de sodio. Después de recristalización en acetona/hexano se obtienen 180 mg de 17β-benzoiloxi-11β-fluor-4-androsten-3-ona. Punto de fusión: 152-155°C. U.V.: $\xi_{239} = 16.100$ (en metanol).

Ejemplo 8.

800 mg de 11 β -fluor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona son agitados a reflujo durante 10 horas en 35 ml de benceno absoluto con 10 ml de yoduro de metilo y 2 g de óxido de plata. Se separa por filtración del material insoluble, se concentra el producto filtrado por evaporación en vacío y se recoge el producto de reacción en cloruro de metileno. Tras purificación mediante cromatografía en capas preparativa (en hexano/acetato de etilo 7:3), se obtienen 180 mg de 11 β -fluor-17 β -metoxi-4-androsten-3-ona. U.V.: $\epsilon_{239} = 15.800$ (en metanol).

Ejemplo 9

350 mg de 11 β -fluor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona son agitados a reflujo durante 10 horas en 20 ml de benceno absoluto con 5 ml de yoduro de butilo y 1 g de óxido de plata. Se separa por filtración del material insoluble y se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 8. El producto bruto es purificado con ayuda de la cromatografía en capas preparativa (en hexano/acetato de etilo 7:3). Se aislan 73 mg de 11 β -fluor-17 β -butoxi-4-androsten-3-ona como producto oleoso. U.V.: $\epsilon_{239} = 16.100$ (en metanol).

Ejemplo 10

1,5 g de 11 β -fluor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona son dejados reposar a la temperatura ambiente durante 6 horas en 50 ml de tetrahidrofurano con 5 ml de dihidropirano y 2 gotas de oxiclорuro de fósforo. La solución es incorporada con agitación en hielo/agua. El producto precipitado se filtra con succión, se lava con agua, se recoge en cloruro de metileno y se seca sobre sulfato de sodio. Tras separar el disolvente por

destilación en vacío se obtienen 1,6 g de 11 β -fluor-17 β -tetra-
hidropirani-4-androsten-3-ona como producto oleoso.

U.V.: $\xi_{239} = 15.600$ (en metanol).

Ejemplo 11

5 5,7 g de 9-bromo-11 β -fluor-4-androsten-3,17-diona son
agitados a la temperatura ambiente durante 24 horas en 120 ml
de tetrahidrofurano con 15 ml de hidruro de trifenilestafio aña-
diéndose 10 mg de α, α' -azoisobutirodinitrilo. Después de trata-
10 miento tal como se describe en el Ejemplo 1, se cromatografía
sobre gel de sílice con acetona/cloruro de metileno. Se obtie-
nen 2,1 g de 11 β -fluor-4-androsten-3,17-diona. Punto de fusión:
165-166°C (en acetona/hexano). U.V.: $\xi_{238} = 16.600$ (en metanol).

Ejemplo 12

15 A 50 ml de amoníaco líquido se añaden, en porciones,
600 mg de potasio a -70°C haciendo pasar una débil corriente de
acetileno. Después de ello se intensifica la corriente de ace-
tileno. Tan pronto como todo el potasio ha reaccionado para for-
mar el acetiluro, se agrega con agitación una solución de 1,5 g
de 11 β -fluor-4-androsten-3,17-diona en una mezcla de 10 ml de
20 benceno y 10 ml de éter, se deja reposar la solución durante 3
horas a la temperatura indicada y a continuación durante 10 ho-
ras a la temperatura ambiente. Luego, la solución es diluida
con éter, lavada varias veces con agua y secada. Tras cromato-
grafiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano
25 se obtienen 1,1 g de 17 α -etinil-11 β -fluor-17 β -hidroxi-4-andros-
ten-3-ona. U.V.: $\xi_{239} = 16.800$ (en metanol).

Ejemplo 13

Una solución de 1,0 de 17 α -etinil-11 β -fluor-17 β -hidroxi

-4-androsten-3-ona en 10 ml de colidina y 4 ml de anhídrido de ácido acético es calentada bajo nitrógeno durante 2 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se vierte en agua y a continuación se la somete a una destilación con vapor de agua. El residuo es recogido en cloruro de metileno y el extracto es lavado con agua. El producto bruto se cromatografía sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se obtienen 280 mg de 17 β -acetoxi-17 α -etinil-11 β -fluor-4-androsten-3-ona en forma de aceite. U.V.: $\xi_{239} = 16.200$ (en metanol).

10 Ejemplo 14

Una solución de 750 mg de 17 α -etinil-11 β -fluor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona en 8 ml de colidina y 3 ml de anhídrido de ácido enántico es calentada a ebullición bajo nitrógeno durante 4 horas, y a continuación, después del enfriamiento, es sometida a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 13. Tras cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 125 mg de 17 α -etinil-11 β -fluor-17 β -heptanoiloxi-4-androsten-3-ona en forma de aceite. U.V.: $\xi_{239} = 16.000$ (en metanol).

20 Ejemplo 15

Desde una solución de 4 g de ácido palmítico en 170 ml de benceno se separan por destilación 30 ml. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente se mezcla con 2,2 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético y se agita durante 30 minutos. A continuación se agregan 2 g de 17 α -etinil-11 β -fluor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona y se continúa agitando a la temperatura ambiente durante 3 horas más. La solución de reacción es mezclada con un poco de agua y a continuación es concentrada ampliamente

en vacío. El residuo es recogido en cloruro de metileno y lavado sucesivamente con lejía de sosa al 10% y con agua. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano. Se aislan 950 mg de 17 α -etinil-11 β -fluor-17 β -hexadecanoiloxi-4-androsten-3-ona en forma de aceite. U.V.: $\xi_{239} = 16.300$ (en metanol).

Ejemplo 16

5 g de 17 β -acetoxi-11 β -fluor-4-androsten-3-ona son agitados a reflujo durante 7 horas en una mezcla de 50 ml de ter.-butanol y 30 ml de cloruro de etileno con 8 g de cloranilo y 100 mg de ácido para-toluensulfónico. Se separa por filtración del material insoluble, se diluye con éter el producto filtrado y se lava sucesivamente con lejía de sosa 2 N y con agua. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con acetona-hexano. Se obtienen 1,8 g de 17 β -acetoxi-11 β -fluor-4,6-androstadien-3-ona como producto espumoso. U.V.: $\xi_{280} = 26.100$ (en metanol).

Ejemplo 17

A 3 g de 17 β -acetoxi-11 β -fluor-4,6-androstadien-3-ona en 180 ml de cloruro de etileno se añaden 15 g de ácido metacloroperbenzoico en 75 ml de ter-butanol y 15 ml de cloruro de etileno. La solución se deja reposar a la temperatura ambiente durante 48 horas, luego se diluye con acetato de etilo y se lava sucesivamente con solución de hidrogenosulfito de sodio y con agua. Se obtienen 1,3 g de 17 β -acetoxi-6 α ,7 α -epoxi-11 β -fluor-4-androsten-3-ona como producto oleoso. U.V.: $\xi_{239} = 15.800$ (en metanol). 500 mg de 17 β -acetoxi-6 α ,7 α -epoxi-11 β -fluor-4-androsten-3-ona son añadidos a la temperatura ambiente a 25 ml

de ácido acético glacial, que está saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. Después de 24 horas se vierte la solución en hielo/agua. El producto precipitado es filtrado con succión, recogido en cloruro de metileno, lavado con agua y secado. Tras

5 recristalización del producto bruto en acetona/hexano se obtienen 210 mg de 17 β -acetoxi-6-cloro-11 β -fluor-4,6-androstadien-3-ona.

U.V.: $\xi_{283} = 20.300$.

Ejemplo 18.

2,3 g de 11 β -fluor-4-androsten-3,17-diona son agitados a reflujo durante 6 horas en 25 ml de ter-butanol y 15 ml de cloruro de etileno con 4 g de cloranilo y 50 mg de ácido para-toluen sulfónico. Después de un tratamiento tal como se describe en el

10 Ejemplo 16, y de cromatografiar sobre gel de sílice con acetona/hexano, se obtienen 1,2 g de 11 β -fluor-4,6-androstadien-3,17-

15 diona. U.V.: $\xi_{280} = 25.600$.

Ejemplo 19.

1,3 g de 11 β -fluor-4,6-androstadien-3,17-diona son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 12 con 600 mg de potasio en 50 ml de amoníaco líquido, haciendo pasar a su través acetileno. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se obtienen 870 mg de 17 α -etinil-11 β -fluor-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-3-ona. U.V.: $\xi_{280} = 25.900$ (en metanol).

20

Ejemplo 20.

25 750 mg de 17 α -etinil-11 β -fluor-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-3-ona en 50 ml de cloruro de etileno son mezclados con 1,2 g de ácido meta-cloroperbenzoico en 5 ml de ter-butanol y 1 ml de cloruro de etileno. Se agita durante 21 horas a la tem-

peratura ambiente. Luego, la solución es diluida con acetato de etilo y lavada sucesivamente con solución de hidrogenosulfuro de sodio y con agua. Se aislan 420 mg de 17 α -etinil-6 α ,7 α -epoxi-11 β -fluor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona. U.V.: $\xi_{239} =$
5 16.300 (en metanol). 460 mg de 17 α -etinil-6 α ,7 α -epoxi-11 β -fluor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona son añadidos a la temperatura ambiente a 25 ml de ácido acético glacial, que está saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. Después de 20 horas se vierte la solución en hielo/agua. El producto precipitado es filtrado
10 con succión y sometido a tratamiento tal como se indica en el Ejemplo 17. Tras cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 215 mg de 17 α -etinil-6-cloro-11 β -fluor-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-3-ona como producto espumoso. U.V.: $\xi_{282} = 20.600$ (en metanol).

15 Ejemplo 21.

3,4 g de 17 β -acetoxi-11 β -fluor-4,6-androstadien-3-ona son calentados a reflujo durante 8 horas en 20 ml de benceno con 3,5 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona. La mezcla de reacción es diluida con éter y lavada sucesivamente varias veces con lejía de sosa 2 N y con agua. La solución es se-
20 cada sobre sulfato de sodio. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se aislan 1,2 g de 17 β -acetoxi-11 β -fluor-1,4,6-androstatrien-3-ona. U.V.: $\xi_{298} = 11.900$ (en metanol).

25 Ejemplo 22.

250 mg de yoduro de trimetilsulfoxonio en 8 ml de dimetilsulfóxido son agitados bajo nitrógeno durante 20 minutos con 48 mg de hidróxido de sodio en forma de polvo. Luego se

añaden 420 mg de 17 β -acetoxi-11 β -fluor-1,4,6-androstadien-3-ona. Después de 3 horas, la mezcla de reacción es incorporada con agitación en agua acidificada con ácido acético. El precipitado es filtrado con succión, es secado y, para la acetilación ulterior, es disuelto en una mezcla de 3 ml de piridina y 1,5 ml de anhídrido de ácido acético. Después de 30 minutos, la solución es vertida en hielo/agua. El precipitado es filtrado con succión, recogido en cloruro de metileno y lavado con agua. Tras cromatografiar el producto bruto con acetona/hexano se obtienen 85 mg de 17 β -acetoxi-11 β -fluor-1 α ,2 α -metilen-4,6-androstadien-3-ona. U.V.: $\xi_{282} = 17.200$ (en metanol).

Ejemplo 23.

A 1,5 g de 17 β -acetoxi-11 β -fluor-4-androsten-3-ona se añaden gota a gota 0,5 ml de cloruro de sulfurilo en 10 ml de piridina enfriando con hielo. La solución es vertida en hielo/agua, el precipitado es filtrado con succión, recogido en cloruro de metileno, lavado con agua y secado. Tras cromatografiar sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 1,3 g de 17 β -acetoxi-4-cloro-11 β -fluor-4-androsten-3-ona. U.V.: $\xi_{255} = -13.700$ (en metanol).

Ejemplo 24.

2,5 g de 11 β -fluor-4-androsten-3,17-diona en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto son agitados durante 3 horas a la temperatura ambiente con 6 ml de ortoéster trietílico de ácido fórmico y 80 mg de ácido para-toluensulfónico. Luego la solución se diluye con éter, se añade 1 ml de piridina y se lava varias veces con agua. Después del secado el disolvente es separado por destilación en vacío. Se obtienen 2,4 g de 3-etoxi-11 β -fluor-

3,5-androstadien-17-ona en forma de aceite. 2,0 g de 3-etoxi-
11 β -fluor-3,5-androstadien-17-ona son disueltos en 120 ml de
éter absoluto y son añadidos a una solución de Grignard consti-
5 tuída a base de 1,3 g de magnesio y 7,5 g de yoduro de metilo
en 30 ml de éter. Se calienta durante 5 horas hasta débil ebu-
llición. Luego se mezcla la solución con ácido clorhídrico di-
luído y la fase en éter se lava sucesivamente con solución de
bicarbonato de sodio y con agua. El producto bruto es cromato-
10 grafiado sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se obtienen
1,1 g de 11 β -fluor-17 β -hidroxi-17 α -metil-4-androsten-3-ona como
producto espumoso. U.V.: $\xi_{239} = 16.400$.

Ejemplo 25.

850 mg de 17 β -acetoxi-9-cloro-11 β -fluor-4-androsten-
3-ona son agitados a la temperatura ambiente durante 2 horas en
15 16 ml de tetrahidrofurano con 2 ml de hidruro de tributilestaño
añadiéndose 5 mg de α, α' -azuisobutirodinitrilo. La solución es
concentrada por evaporación en vacío y sometida a tratamiento
tal como se describe en el Ejemplo 1. Después de purificación con
ayuda de la cromatografía en capas preparativa se obtienen 250 mg
20 de 17 β -acetoxi-11 β -fluor-4-androsten-3-ona. Punto de fusión :
163-166°C (en acetona/hexano) (con descomposición). U.V.: $\xi_{239} =$
16.200 (en metanol).

Ejemplo 26.

A -78°C se mezclan 20 ml de fluoruro de hidrógeno con
25 20 ml de dimetilformamida y se añaden 1,8 g de 17 β -acetoxi-6 $\alpha, 7\alpha$ -
-epoxi-11 β -fluor-4-androsten-3-ona. Se deja reposar la mezcla
de reacción durante 2,5 horas a la temperatura ambiente y luego
se añade ésta a una mezcla de hielo/agua y a una solución al 25%

de amoníaco. Después de tratamiento tal como se describe en el Ejemplo A, se cromatografía sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se aíslan 1,2 g de 17β -acetoxi- 6β , 11β -difluor- 7α -hidroxi-4-androsten-3-ona como producto oleoso. U.V.: $\xi_{239} = 16.100$ (en metanol). 1,1 g de 17β -acetoxi- 6β , 11β -difluor- 7α -hidroxi-4-androsten-3-ona son mezclados en 15 ml de piridina con 1,3 ml de cloruro de mesilo enfriando con hielo. Se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente, a continuación se vierte la solución en hielo/agua, se extrae con cloruro de metileno y se lava al extracto con agua. Se obtienen 1,2 g de 17β -acetoxi- 6β , 11β -difluor- 7α -mesiloxi-4-androsten-3-ona, que como producto bruto es agitado bajo nitrógeno a 125°C durante 5 horas en 45 ml de dimetilformamida con 4 g de acetato de potasio anhidro. Luego se vierte la solución en hielo/agua, se filtra con succión el precipitado y éste se lava varias veces con agua. Después de cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 510 mg de 17β -acetoxi- 6β , 11β -difluor-4,6-androstadien-3-ona como producto espumoso. U.V.: $\xi_{283} = 21.600$ (en metanol).

20 Ejemplo 27.

A 2,0 g de 11β -fluor-4-androsten-3,17-diona en 5 ml de tetrahidrofurano se añade una solución de 3,0 g de tri-(ter.-butoxi)-aluminio-hidruro de litio en 15 ml de tetrahidrofurano. Tras 45 minutos se añade la solución a agua/hielo acidificada con ácido sulfúrico y se extrae con cloruro de metileno. El producto bruto (1,5 g), que constituye una mezcla de 11β -fluor- 17β -hidroxi-4-androsten-3-ona y 11β -fluor-4-androsten- 3β , 17β -diol, es agitado a la temperatura ambiente durante 4 horas con 1,8 g

de 2,3-dicloro-4,5-diciano-1,4-benzoquinona en 50 ml de dioxano. La solución es diluída con éter, es lavada sucesivamente varias veces con lejía de sosa 2 N y con agua, y es secada sobre sulfato de sodio. Tras cromatografiar sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 1,2 g de 11 β -fluor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona. Punto de fusión 160-162°C. U.V.: $\epsilon_{239} = 16.500$ (en metanol).

Ejemplo 28.

A 1,4 g de 3-etoxi-11 β -fluor-3,5-androstadien-17-ona se añade una solución de 2,3 g de tri-(ter.-butoxi)-aluminio-hidruro de litio en 12 ml de tetrahidrofurano. Después de 30 minutos la solución se mezcla con agua/hielo acidificada con ácido sulfúrico. El producto de reacción se extrae con cloruro de metileno, la solución se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se obtienen 750 mg de 11 β -fluor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona. Punto de fusión: 159-163°C. U.V.: $\epsilon_{239} = 16.100$ (en metanol).

Ejemplo 29.

Una solución de 1,8 g de 17 β -acetoxi-11 β -fluor-4-androsten-3-ona en 60 ml de acetona y 12 ml de agua se mezcla con 2,6 g de N-clorosuccinimida y la mezcla de reacción se deja reposar durante un día a la temperatura ambiente. La solución se diluye con cloruro de metileno, se lava sucesivamente con solución de tiosulfato de sodio y con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Tras cromatografiar el producto bruto sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 1,1 g de 17 β -acetoxi-6 β -cloro-11 β -fluor-4-androsten-3-ona, que son disueltos en 100 ml de cloro-

formo y mezclados con 6 ml de ácido acético glacial saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. La solución se deja reposar durante 2 horas a 0°C y luego se vierte ésta en hielo/agua. El precipitado es filtrado con succión, lavado con agua y secado.

5 Tras purificación mediante cromatografía en capas preparativa (en hexano/acetato de etilo 7:3) se aislan 530 mg de 17β-acetoxi-6α-cloro-11β-fluor-4-androsten-3-ona como aceite. U.V.: $\xi_{236} = 15.400$ (en metanol).

Ejemplo 30.

10 Una solución, enfriada a 0°C, de 2,0 g de 17β-acetoxi-6-cloro-4,6-androstadien-3-ona en 20 ml de dimetilformamida y 10 ml de éter es mezclada con 4,5 ml de una solución 1,02 molar de cloro en ácido propiónico. La solución se deja reposar durante 20 horas a 0°C y luego se vierte ésta en hielo/agua. El producto precipitado se recoge en cloruro de metileno y la solución

15 se lava con solución de tiosulfato de sodio y con agua. Se cromatografía sobre gel de sílice con acetona/hexano. Se aislan 620 mg de 17β-acetoxi-4,6-dicloro-11β-fluor-4,6-androstadien-3-onas en forma de aceite. U.V.: $\xi_{298} = 16.700$ (en metanol).

20 Ejemplo 31.

900 mg de 17β-acetoxi-9-bromo-11β-fluor-4,6-androstadien-3-ona son agitados a la temperatura ambiente durante 5 horas en 16 ml de tetrahidrofurano con 2 ml de hidruro de tributil-estaño añadiéndose 3 mg de α,α'-azoisobutiradinitrilo. La solución es sometida a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 1. Después de cromatografiar sobre gel de sílice con acetona/hexano se obtienen 380 mg de 17β-acetoxi-11β-fluor-4,6-androstadien-3-ona como producto espumoso. U.V.: $\xi_{280} = 26.000$ (en metanol).

Ejemplo 32.

500 mg de 11 β -fluor-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona son dejados reposar a la temperatura ambiente durante 18 horas en 2 ml de piridina con 1 ml de anhídrido de ácido propiónico. La solución se vierte en hielo/agua. El precipitado es filtrado con succión, disuelto en cloruro de metileno, lavado varias veces con agua y secado sobre sulfato de sodio. Tras purificación, con ayuda de la cromatografía en capas preparativa (en hexano/acetato de etilo 7:3) se obtienen 460 mg de 11 β -fluor-17 β -propioniloxi-4-androsten-3-ona. U.V.: $\xi_{239} = 16.200$ (en metanol).

Ejemplo 33.

1,2 g de 9-cloro-11 β -fluor-4-androsten-3,17-diona son agitados a la temperatura ambiente durante 2 horas en 20 ml de tetrahidrofurano y 3 ml de hidruro de trifenilestano añadiéndose 7 mg de α, α' -azoisobutirodinitrilo. La solución es concentrada por evaporación en vacío y sometida a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 1. Después de purificación por cromatografía en capas preparativa se obtienen 380 mg de 11 β -fluor-4-androsten-3,17-diona. Punto de fusión: 162-164°C. U.V.: $\xi_{238} = 16.300$ (en metanol).

Ejemplo 34.

230 mg de 17 β -acetoxi-9-bromo-11 β -fluor-1,4,6-androsta-
trien-3-ona son agitados a la temperatura ambiente durante 5 ho-
ras en 7 ml de tetrahidrofurano con 1 ml de hidruro de trifenil-
estano añadiéndose 1 mg de α, α' -azoisobutirodinitrilo. La solu-
ción es sometida a tratamiento tal como se describe en el Ejem-
plo 1. Después de purificación por cromatografía en capas prepa-
rativa se aislan 70 mg de 17 β -acetoxi-11 β -fluor-1,4,6-androsta-

trien-3-ona. U.V.: $\xi_{298} = 11.800$ (en metanol).

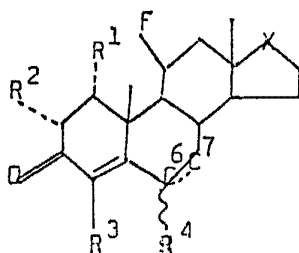
Ejemplo 35.

1,0 g de 17 β -acetoxi-11 β -fluor-4-androsten-3-ona son calentados a reflujo en 50 ml de tetracloruro de carbono con 450 mg de N-bromosuccinimida y 50 mg de peróxido de dibenzoilo. La solución tras haberse terminado la reacción, es lavada sucesivamente con agua, con solución de tiosulfato de sodio y con agua, y es secada sobre sulfato de sodio. 1,1 g de 17 β -acetoxi-6 β -bromo-11 β -fluor-4-androsten-3-ona bruta son agitados bajo nitrógeno a 100°C durante 5 horas en 4 ml de dimetilformamida con 100 mg de bromuro de litio y 150 mg de carbonato de litio. La mezcla de reacción es vertida en hielo/agua. El precipitado es filtrado con succión, recogido en cloruro de metileno, lavado con agua y secado sobre sulfato de sodio. Tras haber purificado el producto bruto mediante cromatografía en capas preparativa (en hexano/acetato de etilo 7:3) se aislan 550 mg de 17 β -acetoxi-11 β -fluor-4,6-androstadien-3-ona como producto espumoso. U.V.: $\xi_{280} = 26.000$ (en metanol).

-- N O T A --

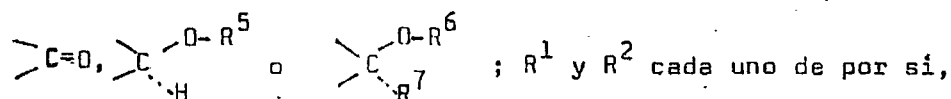
Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1. Procedimiento para la preparación de 11 β -fluor-androstenos de la fórmula general I



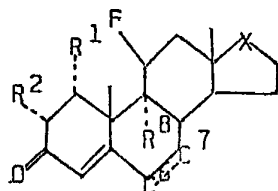
(I)

en donde $C^6 \dots C^7$ significa un enlace simple o doble entre los átomos de carbono C^6 y C^7 ; X significa una de las agrupaciones



5 significan un átomo de hidrógeno o ambos conjuntamente significan un grupo metileno o un enlace carbono-carbono adicional entre los átomos de carbono C^1 y C^2 ; R^3 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; R^4 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro; R^5 significa un átomo de hidrógeno, un radical acilo, un radical alcoholo o un radical heterocíclico oxigenado; R^6 significa un átomo de hidrógeno o un radical acilo; R^7 significa un radical alcoholo saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, caracterizado porque se somete a deshalogenación a un 9-halogeno-11 β -fluor-androsteno de la fórmula general II

10



(II)

15 en donde R^1 , R^2 , X, así como $C^6 \dots C^7$ tienen los mismos significados arriba indicados y R^8 representa un átomo de halógeno, y, dependiendo de los significados deseados de R^1 a R^4 , X y $C^6 \dots C^7$, eventualmente, a continuación, se introduce en posición 4 un átomo de cloro y/o se introduce en posición 6 un átomo de flúor o de cloro y/o se introduce en posición 1 y/o en posición 6 un doble enlace y eventualmente a continuación se somete a metilación en posición 1 α , 2 α y/o se reduce el grupo 17-ceto, even-

20

tualmente después de haber protegido el grupo 3-ceto, en caso deseado se hidrogena un radical 17 α -alcohilo insaturado y se separa un grupo protector de ceto introducido primariamente y/o se esterifica o eterifica un grupo hidroxí libre, o se hidroliza un grupo hidroxí esterificado o eterificado.

5

2. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 11 β -flúor-androstenos.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 FEB. 1975
CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
R.P.

