



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	22 AT
		477954	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		22-2-79	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

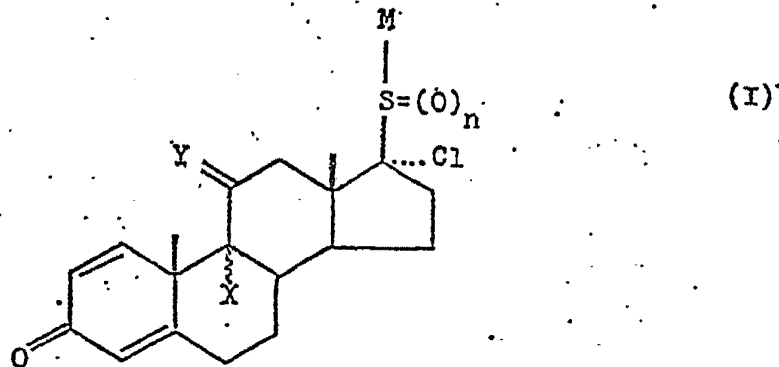
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
881.217 79/0756	27-2-78 19-2-79	EE.UU. Africa del Sur
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J // A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA 17 α -CLICRO-17 β -(11-SULF)NIL)-1,4-ANDROSTADIEN-3-ONA".		
71 SOLICITANTE (S)		(2154)
SCHERICO LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Töpferstrasse 5, Lucerna, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Michael J. Green y Robert Tiberi		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		(P.- 71.C18)
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

lfg

POOR
QUALITY

La presente invención se relaciona con nuevos andostradienos que tienen valiosas propiedades farmacológicas, con procedimientos para su preparación y con composiciones farmacéuticas que los contienen; y también con andostradienos relacionados que son útiles como intermediarios en su preparación.

De acuerdo con la presente invención, se proveen esteroides de la fórmula

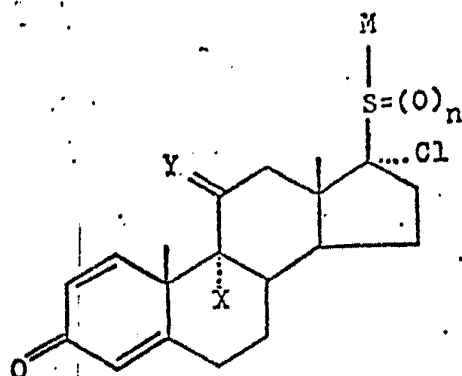


15 donde M es un grupo bencilo, fenetilo, metilbencilo, dimetilbencilo, clorobencilo o diclorobencilo o un grupo alquilo que tienen 1 a 8 átomos de carbono, X es un átomo de α -hidrógeno, α -fluor o α -bromo, Y es (H, β -OH), o, bajo la condición de que X sea un átomo de α -hidrógeno o α -fluor, Y puede ser también un átomo de oxígeno o, bajo la condición de que X es un átomo de α -hidrógeno, Y puede ser también (H,H), o X e Y son conjuntamente otro enlace $9,11$ o un grupo $9\beta,11\beta$ -epóxido, juntamente con un átomo 11 -hidrógeno, y n es 1, o, cuando Y es un átomo de oxígeno o (H,H), n puede ser también 2.

Compuestos preferidos de la presente invención son aquellos de la fórmula

25

5



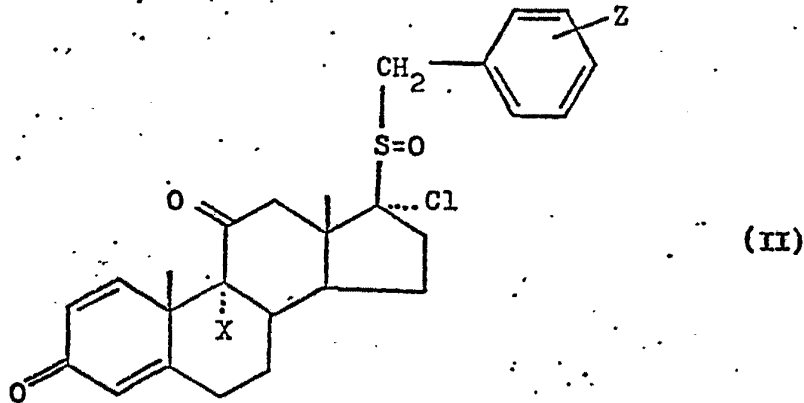
(IA)

10 donde M está de acuerdo con lo definido más arriba, X es un átomo de hidrógeno o fluor, Y es un átomo de oxígeno o, bajo la condición de que X sea un átomo de α -hidrógeno, Y puede ser también (M, H), y n es 1 ó 2, puesto que tienen utilidad en el tratamiento de trastornos dermatológicos, especialmente de acné vulgaris.

15 Cuando M, en los compuestos de la fórmula I y IA es metilbencilo, dimetilbencilo, clorobencilo o diclorobencilo, los sustituyentes metilo, dimetilo, cloro o dicloro pueden encontrarse en cualquier posición sobre el anillo de benceno. Además, los grupos alquilo incluidos en la definición de M pueden ser de cadena recta
20 o ramificada, por ejemplo grupos alquilo inferior que contienen 1 a 5 átomos de carbono tales como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo terciario y pentilo y homólogos superiores tales como grupos hexilo, heptilo y octilo.

25 Compuestos particularmente preferidos de la presente invención, en los cuales n es 1, son los de la fórmula:

5



donde X está de acuerdo con lo definido para la fórmula IA y Z es un átomo de hidrógeno o uno o dos grupos metilo o uno o dos átomos de cloro.

10

Compuestos especialmente preferidos de esta fórmula son:

17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsulfinil-1,4-androstadieno-3,11-diona,

15

17 α -cloro-17 β -(4-clorobencilsulfinil)-1,4-androstadieno-3,11-diona,

17 α -cloro-17 β -(2,4-diclorobencilsulfinil)-1,4-androstadieno-3,11-diona,

17 α -cloro-17 β -(3,4-diclorobencilsulfinil)-1,4-androstadieno-3,11-diona,

20

17 α -cloro-17 β -(2-metilbencilsulfinil)-1,4-androstadieno-3,11-diona, y

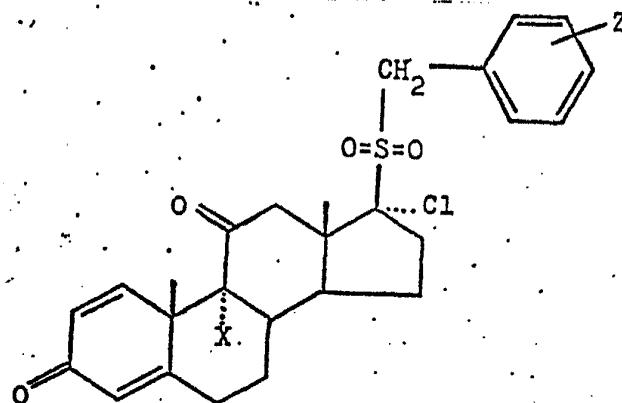
9 α -fluoro-17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsulfinil-1,4-androstadieno-3,11-diona.

Compuestos preferidos de la presente invención, en los cuales

25

n es 2, son los de la fórmula:

5



(III)

10 donde X y Z están de acuerdo con lo definido en la fórmula II. Un compuesto particularmente preferido de esta fórmula es 17 α -cloro-17 β -bencilsulfonil-1,4-androstadieno-3,11-diona.

15 Cuando n es 1 en los compuestos de la fórmula I ó IA, está presente un centro asimétrico en el átomo de azufre. Por lo tanto, estos compuestos pueden existir en la forma R,S, en la forma R, en la forma S, o como una mezcla de las mismas. Cuando las técnicas cristalográficas de rayos X han confirmado la presencia de estereoquímica específica, se lo indica así en la nomenclatura de los compuestos.

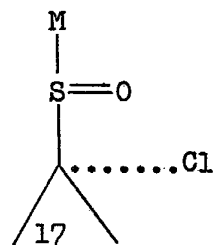
20 Los compuestos de la presente invención son por lo general sólidos cristalinos entre blancos y blancuzcos. Son insolubles en agua pero solubles en la mayoría de los solventes orgánicos, particularmente en acetona, dioxano, dimetilformamida y dimetilsulfóxido, aunque de solubilidad limitada en solventes no polares tales como
25 éteres dialquílicos de hidrocarburos de alcano.

Los compuestos de las fórmulas IA, II y III manifiestan actividad en las glándulas sebáceas y por lo tanto son útiles como agentes antiacné, especialmente por vía de tópico u oral.

Se pueden preparar los compuestos de la fórmula I mediante procedimientos comunes. Un procedimiento particularmente preferido incluye la etapa de hacer reaccionar una 17α -(M-tio)-1,4-androstadien-3-ona, en que M está de acuerdo con lo definido más arriba, con una fuente de cloro para introducir un átomo de 17β -cloro (con inversión de la configuración del sustituyente original en 17) y oxidar el átomo de azufre a sulfinilo.

De acuerdo con la presente invención, se provee por lo tanto un procedimiento para preparar una 17α -cloro- 17β -(M-sulfinil)-1,4-androstadien-3-ona que tiene la fórmula parcial siguiente en C-17:

15



20

donde M está de acuerdo con lo definido más arriba, que comprende hacer reaccionar una 17α -(M-tio)-1,4-androstadien-3-ona que tiene la siguiente fórmula parcial en C-17:

25



5 donde M está de acuerdo con lo definido más arriba, con una fuente de cloro en un sistema de solvente que comprende agua y una base soluble en agua, a una temperatura de aproximadamente -78°C a 25°C .

La fuente de cloro es de preferencia gas cloro o una fuente de cloro "positivo", por ejemplo N-clorosuccinimida, 1-clorobenzotriazol, y especialmente bicloruro de iodobenceno. Son necesarios
 10 por lo menos dos equivalentes de la fuente de cloro para una reacción completa de la 17α -(M-tio)-1,4-androstadien-3-ona; se puede utilizar convenientemente 2 a 5 equivalentes, pero se prefiere aproximadamente 3 equivalentes debido a que esta cantidad provee
 15 por lo general los mejores rendimientos de la 17α -cloro- 17β -(M-sulfinil)-1,4-androstadien-3-ona. De preferencia, no se debe utilizar más de 5 equivalentes de fuente de cloro para que el material de partida esteroide no sea clorado también en otras posiciones.

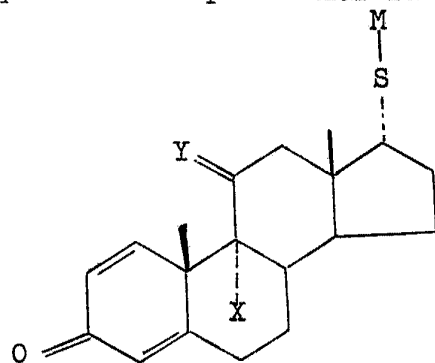
20 El sistema solvente es de preferencia agua y una base soluble en agua. Sin embargo, si se tropezara con problemas de solubilidad, se podrá agregar solventes orgánicos miscibles con agua, por ejemplo tetrahidrofurano y dioxano. Las bases nitrogenadas, por ejemplo piridina, trialkilaminas, (especialmente trietilaminas)
 25 y colidina son bases solubles en agua preferidas, aunque se puede

utilizar también bases inorgánicas solubles en agua como ser hidróxido de sodio, metóxido de sodio e hidróxido de calcio. Se deberá utilizar un mínimo de tres equivalentes de base para lograr un buen rendimiento del producto deseado; un exceso de la base no es perjudicial para la reacción.

Se puede llevar a cabo la reacción a través de un período de 12 a 60 hr, pero por lo general queda completada en 18 a 36 hr. La gama de temperaturas se extiende de preferencia aproximadamente desde -40 hasta 0°C y por lo general se encuentra alrededor de -40°C. Tiempos prolongados de reacción a temperaturas más altas pueden producir una excesiva cloración de la molécula de esteroide.

En una forma preferida de poner en práctica el presente procedimiento, una 1,4-androstadien-3-ona, que tiene una función 17 α -tio y que tiene en particular la fórmula:

15



(IV)

20

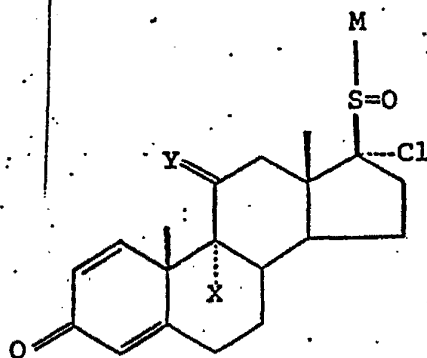
donde M está de acuerdo con lo definido más arriba, X es un átomo de hidrógeno o de fluor, e Y es un átomo de oxígeno o, bajo la condición de que X sea un átomo de α - hidrógeno, Y puede ser también (H,H), por ejemplo 17 α -benciltio-1,4-androstadieno-3,11-diona,

25

es disuelta en una mezcla de agua y piridina (por ejemplo piridina acuosa al 20%), es enfriada hasta aproximadamente -40°C y se la trata con aproximadamente 3 equivalentes de bicloruro de iodobenceno como fuente de cloro. La reacción es de preferencia seguida por

5 cromatografía en capa delgada para determinar su término, es decir la ausencia del compuesto de partida. Mediante técnicas comunes se aísla entonces las 17α -cloro- 17β -sulfinil-1,4-androstadien-3-ona, en particular de la fórmula:

10



15

(IB)

donde M, X e Y están de acuerdo con lo definido para la fórmula IV,

20 por ejemplo, 17α -cloro- 17β -[R]-bencilsulfinil-1,4-androstadieno-3,11-diona .

Las 17α -(M-tio)-1,4-androstadien-3-onas, utilizadas como compuestos de partida en el procedimiento descrito más arriba, aunque no han sido específicamente descriptas en la literatura,

25 pueden ser preparadas mediante reacciones químicas conocidas. Es

decir, ya se conoce en la literatura las reacciones de sustitución nucleófilas mediante sulfuros sobre grupos salientes en C_3 , C_4 y C_6 , y se puede aplicar procedimientos análogos para efectuar el desplazamiento por sulfuros en C_{17} . En un procedimiento de esta clase, se disuelve un metal alcalino, por ejemplo sodio o potasio, en un alcohol inferior al cual se agrega un mercaptano MSH (donde M está de acuerdo con lo definido para la fórmula I), por ejemplo mercaptano bencílico, y una 1,4-androstadien-3-ona (ó -3,11-diona) que tiene una agrupación éster reactiva en la posición 17β , por ejemplo un grupo 17β -hidrocarbónsulfoniloxilo tal como 17β -metan-sulfoniloxilo. El mercaptano deberá estar presente en por lo menos un exceso molar con relación al esteroide; por lo general se prefiere utilizar un exceso de diez veces. Después de un tiempo apropiado de reacción (por ejemplo 3 días a reflujo), se aísla la 17α -(M-tio)-1,4-androstadien-3-ona mediante técnicas comunes. En esta reacción, el alcohol inferior puede ser por ejemplo metanol, etanol o butanol terciario y, si así fuera conveniente, se le puede mezclar con un solvente polar (por ejemplo dimetilsulfóxido, dimetilformamida, o triamidahexametilfosfórica) o un éter (por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano). La temperatura puede estar comprendida aproximadamente entre 25°C y la de reflujo, pero por lo general se utiliza las temperaturas de reflujo. Se continúa la reacción hasta que la cromatografía en capa delgada de la mezcla de reacción indica ausencia del material de partida (por lo general 24 a 120 hr).

Un compuesto de la fórmula IA en el cual X es un átomo de

flúor, Y es un átomo de oxígeno y \underline{n} es 1, es preferentemente preparado a partir de un compuesto de la fórmula IA en el cual X es un átomo de hidrógeno e Y es un átomo de oxígeno y \underline{n} es 1, mediante la siguiente sucesión de reacciones:

- 5 a) Reducción del grupo 11-ceto a 11 β -hidroxilo;
b) Deshidratación para introducir un doble enlace 9(11);
c) Reacción del 1,4,9(11)-androstatrieno de la etapa (b) con una fuente de bromonio y un ácido fuerte en un solvente orgánico acuoso para obtener el correspondiente 9 α -bromo-11 β -hidroxi-1,4-androstadieno;
10 d) Deshidrohalogenación en 9,11 para obtener el epóxido 9 β , 11 β ;
e) Reacción de este epóxido con ácido fluorhídrico para obtener el correspondiente 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-1,4-androstadieno;
f) Oxidación en la posición 11 para obtener la 11-cetona deseada.
- 15 Se puede llevar a cabo todas las etapas bajo condiciones comunes:
- a) La reducción del grupo 11-ceto puede efectuarse con sodio, potasio o borohidruro de litio, borohidruro de tetra- \underline{n} -butil-amonio, o hidruro de litio tri-butoxilo terciario-aluminio, en un
20 solvente orgánico, de preferencia borohidruro de sodio en un solvente orgánico que comprende metanol o dimetilformamida.
- b) Se puede efectuar la deshidratación con cloruro de metansulfonilo y una amina terciaria (por ejemplo colidina) en una dialquilamida
25 (por ejemplo dimetilformamida) en presencia de anhídrido sulfuroso.

- c) La fuente de bromonio es de preferencia una N-bromamida, por ejemplo N-bromosuccinimida, y el ácido fuerte es de preferencia un ácido mineral fuerte, especialmente ácido perclórico. El solvente orgánico acuoso es de preferencia dioxano húmedo o tetrahidrofurano.
- 5
- d) La dehidrohalogenación se efectúa de preferencia mediante una base suave en un solvente orgánico inerte, por ejemplo acetato de potasio en metanol.
- e) De preferencia se lleva a cabo esta etapa con ácido fluorhídrico concentrado acuoso (por ejemplo 70%).
- 10
- f) La oxidación del grupo α/β -hidroxilo puede efectuarse mediante trióxido de cromo en piridina, pero de preferencia mediante clorocromato de piridinio en un solvente orgánico inerte, por ejemplo cloruro de metileno, convenientemente en presencia de
- 15 una base débil, por ejemplo acetato de sodio.

Estas etapas no destruyen la integridad estereoquímica del átomo de azufre.

Un compuesto de las fórmulas I ó IA, en el cual n es 1 (ya sea que fue producido directamente mediante el procedimiento de acuerdo con la presente invención o adicionalmente mediante las etapas (a) a (f) precedentes), puede ser oxidado el compuesto análogo en el cual n es 2 mediante un perácido, por ejemplo ácido n -cloroperbenzoico o ácido peracético) o peróxido de hidrógeno en un

20

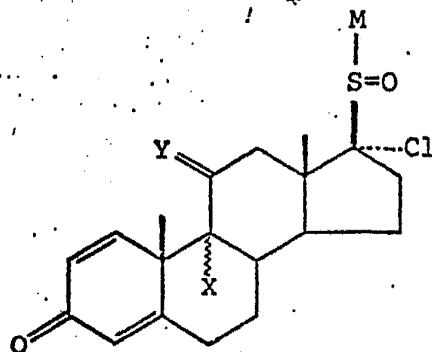
25 solvente orgánico inerte, por ejemplo un hidrocarburo, especialmente un

hidrocarburo aromático, un halohidrocarburo o un ácido alcanoico inferior, en particular mediante ácido n-cloroperbenzoico en benceno aproximadamente a la temperatura ambiente.

En la preparación de un compuesto de la fórmula IA en el cual X es un átomo de flúor y n es 2, la precedente etapa de oxidación del grupo sulfinilo sigue de preferencia a las etapas (a) a (f) para la introducción del átomo de 9α -flúor.

Los compuestos de la fórmula:

10



(IC)

15

donde M está de acuerdo con lo definido para la fórmula I, X es un átomo de α -hidrógeno, α -flúor o α -bromo e Y es (H, β -OH), o X e Y forman conjuntamente otro enlace 9,11 ó un grupo 9β , 11β -epoxilo, juntamente con un átomo de 11-hidrógeno, son intermediarios útiles y constituyen otra particularidad de la presente invención. Intermediarios preferidos de esta fórmula incluyen:

20 17α -cloro- 17β -[R]-bencilsulfinil- 11β -hidroxi-1,4-androstadien-3-ona,
 25 17α -cloro- 17β -[R]-bencilsulfinil- 11β -hidroxi-1,4,9(11)-androsta-

trien-3-ona,

9 α -bromo-17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsulfinil-11 β -hidroxi-1,4-androstadien-3-ona,

9 β , 11 β -epoxi-17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsulfinil-1,4-androstadien-3-ona, y

9 α -fluoro-17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsulfinil-11 β -hidroxi-1,4-androstadien-3-ona.

Las siguientes preparaciones demuestran la manera en que se puede obtener los materiales de partida de la fórmula IV; los ejemplos 1 y 2 ilustran la presente invención aunque sin limitarla.

PREPARACIONES: DESPLAZAMIENTO DE SULFURO EN EL CARBONO 17

A) 17 α -benciltio-1,4-androstadieno-3,11-diona

A una solución de 13,8 gm de metal de sodio en 1.040 ml de etanol se agrega 47 ml de bencilmercaptano y 21 gm de 17 β -metansulfoniloxi-1,4-androstadieno-3,11-diona. Se somete a reflujo durante 72 hr, después de lo cual se la enfría y se separa por filtración el material insoluble. Se concentra el filtrado bajo presión reducida hasta aproximadamente 150 ml y se le precipita en 1.500 ml de agua que contiene 150 ml de una solución acuosa al 5% de hipoclorito de sodio. Se extrae tres veces en porciones de 500 ml de cloroformo y se lava entonces dos veces con agua. Se seca los extractos clorofórmicos sobre sulfato de sodio anhidro, después de lo cual se concentra bajo presión reducida hasta sequedad. Se disuelve el residuo en una cantidad mínima de cloroformo/acetato de etilo (1:1) y se hace pasar a través de 300 g de gel de sílice.

Se toma fracciones de 1 lt utilizando como eluyente acetato de etilo/
 cloroformo/hexano (1:10:10). Se combina las fracciones deseadas de
 acuerdo con lo determinado mediante cromatografía en capa delgada y
 se evapora hasta sequedad. Se recristaliza el producto resultante
 5 en acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto del título;

p.f. 134-136°C; $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 237 nm ($\epsilon = 17.100$); $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 152,5^{\circ}$ (DMF).

B) 17 α -fenetiltio-1,4-androstadieno-3,11-diona

A una solución de 2,25 g de metal de sodio en 180 ml de etanol se
 agrega 8 ml de fenetilmercaptano y luego 3 g de 17 β -metansulfoniloxi-
 10 1,4-androstadieno-3,11-diona. Se calienta la mezcla de reacción a
 reflujo durante 40 hr. Se obtiene un residuo en una manera similar
 a la descrita en Preparación A. Se cromatografía el residuo en una
 columna de 300 g de gel de sílice, y se eluye con cloroformo/acetato
 de etilo (2:1). Se combina las fracciones deseadas de acuerdo con
 15 lo determinado mediante cromatografía en capa delgada, se las eva-
 pora y se cristaliza el residuo resultante en éter/hexano de modo
 de obtener el compuesto del título; p.f. 112-115°C.

C.) 17 α -(1-pentiltio)-1,4-androstadieno-3,11-diona

A una solución de 3,75 g de metal de sodio en 300 ml de eta-
 20 nol se agregan 15 ml de n-pentilmercaptano seguido de 5 g de 17 β -
 metansulfoniloxi-1,4-androstadieno-3,11-diona. Se somete a re-
 flujo durante 72 hr; se obtiene entonces un residuo en una manera
 similar a la descrita en Preparación A. Se cromatografía el re-
 siduo en una columna de 500 g de gel de sílice y se eluye con cloro-
 25 formo/acetato de etilo (9:1). En una manera similar a la descrita

en Preparación A se aísla el producto y se le cristaliza en éter/
hexano de modo de obtener el compuesto del título.

D) 17 α -metiltio-1,4-androstadieno-3,11-diona

A una solución de 6,9 g de metal de sodio en 225 ml de etanol
5 se agregan 30 ml de metilmercaptano y luego 10 g de 17 β -metansul-
foniloxi-1,4-androstadieno-3,11-diona. Se somete a reflujo durante
18 hr. Se enfría la solución a 0°C, se separan por filtración los
sólidos, y se recristaliza en cloroformo/hexano de modo de obtener
el compuesto del título; p.f. 180-183°C; $[\alpha]_D^{26} + 101,6^\circ$ (DMF).

10 E. 17 α -(p-clorobenciltio)-1,4-androstadieno-3,11-diona

A una solución de 1,38 g de metal de sodio en 120 ml de eta-
nol se agrega 6 ml de p-clorobencilmercaptano y luego 2,26 g de 17 β
-metansulfoniloxi-1,4-androstadieno-3,11-diona. Se somete a re-
flujo durante 96 hr; se obtiene entonces un residuo en una manera
15 similar a la descrita en Preparación A. Se disuelve el residuo
en una cantidad mínima de cloroformo y se hace pasar a través de
una columna de 200 g de gel de sílice. Se eluye con cloroformo, vi-
gilando las fracciones mediante cromatografía en capa delgada. Se
combina las fracciones similares, se evapora hasta un residuo y se
20 recristaliza en acetato de etilo/hexano de manera de obtener el com-
puesto del título; p.f. 176-180°C.

F.) 17 α -(2,4-diclorobenciltio)-1,4-androstadieno-3,11-diona

A una solución de 1,04 g de metal de sodio en 80 ml de eta-
nol se agrega 5,55 ml de 2,4-diclorobencilmercaptano y luego 1,5 g
25 de 17 β -metansulfoniloxi-1,4-androstadieno-3,11-diona. Se somete

a refljo durante 76 hr bajo atmósfera de nitrógeno. En una manera similar a la descripta en la Preparación E, se aísla el compuesto del título.

G) 17 α -(3,4-diclorobenciltio)-1,4-androstadieno-3,11-diona

5 En una manera similar a la descripta en la Preparación A, se hace reaccionar 3,4-diclorobencilmercaptano con 17 β -metansulfoniloxi-1,4-androstadieno-3,11-diona de modo de obtener el compuesto del título; p.f. = 131-133°C; $[\alpha]_D^{26} + 150^\circ$ (CHCl₃); $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 228 \text{ nm}$ ($\epsilon = 26.000$).

10 H) 17 α -(2-metilbenciltio)-1,4-androstadieno-3,11-diona.

En una manera similar a la descripta en Preparación A, se hace reaccionar 2-metilbencilmercaptano con 17 β -metansulfoniloxi-1,4-androstadieno-3,11-diona de modo de obtener el compuesto del título.

15 I) 17 α -metiltio-11 β -hidroxi-1,4-androstadien-3-ona

Se disuelve 4,25 g de metal de sodio en 90 ml de isopropanol y 180 ml de tolueno. Se satura la solución con gas metilmercaptano. Se agrega 18 g de 17 β -metansulfoniloxi-11 β -hidroxi-1,4-androstadien-3-ona disuelta en 270 ml de dimetilsulfóxido. Se calienta los reactivos durante 18 hr a 110°C. Se vierte en agua la mezcla de reacción y se la extrae en acetato de etilo. Se lava con agua los extractos de acetato de etilo y se los seca entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtra los extractos de acetato de etilo, se los evapora y se recristaliza el residuo en acetona de modo de obtener el compuesto del título; $[\alpha]_D^{26} + 48,3^\circ$ (DMF); $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 243 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15.000$).

20

25

J) 17 α -benciltio-1,4-androstadien-3-ona

A una solución de 2,25 g de metal de sodio en 185 ml de etanol se agrega 8,2 ml de bencilmercaptano y luego 3 g de 17 β -metansulfoniloxi-1,4-androstadien-3-ona. Se somete a reflujo durante 48 hr. Se vierte la mezcla de reacción en una solución de hidróxido de sodio al 5% y se extrae en acetato de etilo. Se lava con agua los extractos de acetato de etilo, se los seca sobre sulfato de sodio anhidro y se los evapora hasta un residuo. Se purifica el residuo en una columna de 300 g de gel de sílice eluyendo con cloroformo/acetato de etilo (2:1) de modo de obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 1CLORACION EN EL CARBONO 17 Y OXIDACION DEL AZUFREA) 17 α -cloro-17 β -[R]-benciltio-1,4-androstadieno-3,11-diona

1) Se disuelve 8 g de 17 α -benciltio-1,4-androstadieno-3,11-diona en 240 ml de piridina acuosa al 20%. Se enfría la solución hasta -40°C y se agrega 16,5 g de bicloruro de iodobenceno y se mantiene a -40°C durante 18 hr. Se diluye con un volumen igual de cloroformo y se lava dos veces con agua. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtra y se concentra entonces bajo presión reducida hasta sequedad. Se recristaliza el residuo en acetona de modo de obtener el compuesto del título; $[\alpha]_D^{26} +111,6^\circ$ (CHCl₃); $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 224 nm ($\epsilon = 21.200$) C.D. $[\theta]_{337}^{\text{MeOH}}$ +2.800, $[\theta]_{259}^{\text{MeOH}}$ -33.000, $[\theta]_{225}^{\text{MeOH}}$ +149.000.

2) Se disuelve 1 g de 17 α -benciltio-1,4-androstadieno-3,11-

diona en 40 ml de tetrahidrofurano y 7,35 ml de carbonato de sodio acuoso 1 M. Se enfría la solución hasta -40°C , se agrega 2,03 g de bicloruro de iodobenceno y se mantiene a -40°C durante 24 hr. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se separa por filtración el precipitado, se le lava con agua y se le seca al aire. Se recristaliza el precipitado en acetona de modo de obtener el compuesto del título.

3) En una manera similar a lo descrito más arriba, se obtiene el compuesto del título substituyendo el carbonato de sodio acuoso 1 M por 10 ml de agua y 0,413 g de metóxido de sodio.

B 17 α -cloro-17 β -fenetilsulfinil-1,4-androstadieno-3,11-diona

Se disuelve 0,42 g de 17 α -fenetiltio-1,4-androstadieno-3,11-diona en una mezcla de 6,4 ml de piridina y 1,6 ml de agua. Se enfría la solución hasta -40°C , se agrega 0,822 g de bicloruro de iodobenceno y se continúa la agitación a -40°C durante 18 hr. Después de 18 hr, se trabaja la mezcla de reacción en una manera similar al ejemplo 1A y se recristaliza en cloroformo/hexano de modo de obtener el compuesto del título; p.f.= 230°C , r.m.n. (dms -d_6) δ 1,19 (C $_{13}$ -CH $_3$, s) 1,45 (C $_{10}$ -CH $_3$, s), 6,10 (C $_4$ -H, d), 6,20 (C $_2$ -H, dd), 7,66 (C $_1$ -H, d), 7,27 (ϕ).

C) 17 α -cloro-17 β -(1-pentilsulfinil)-1,4-androstadieno-3,11-diona.

En una manera similar a la descrita en el ejemplo 1A, se hace reaccionar 0,81 g de 17 α -(1-pentiltio)-1,4-androstadieno-3,11-diona, con 1,7 g de bicloruro de iodobenceno en 12,8 ml de piridina y 3,2

de agua. Después de concentración, se hace pasar el residuo a través de una columna de 100 g de gel de sílice y se eluye con cloroformo/acetato de etilo (4:1). Se recrystaliza en acetona/hexano de modo de obtener el compuesto del título; r.m.n. (dms_o-d₆) δ 1,10 (C₁₃-CH₃, s), 1,38 (C₁₀-CH₃, s), 6,05 (C₄-H, d), 6,15 (C₂-H, dd), 7,65 (C₁-H, d).

D) 17 α -cloro-17 β -metilsulfinil-1,4-androstadieno-3,11-diona

En una manera similar a la descripta en el ejemplo 1A, se hace reaccionar 2,4 g de 17 α -metiltio-1,4-androstadieno-3,11-diona con 5,76 g de bicloruro de iodobenceno en 55,6 ml de piridina y 14,4 ml de agua. Se hace pasar el residuo concentrado a través de una columna de gel de sílice de 250 g, se eluye primeramente con cloroformo y luego con acetato de etilo. Se evapora los eluatos de acetato de etilo y se recrystaliza el residuo resultante en acetona/hexano de modo de obtener el compuesto del título; r.m.n. (CDCl₃) δ 1,21 (C₁₃-CH₃, s), 1,45 (C₁₀-CH₃, s), 2,55 (S-CH₃, s), 6,10 (C₄-H, d), 6,20 (C₂-H, dd), 7,68 (C₁-H, d).

E) 17 α -cloro-17 β -(4-clorobenceilsulfinil)-1,4-androstadieno-3,11-diona

En una manera similar a la descripta en el ejemplo 1A, se hace reaccionar 0,4 g de 17 α -(4-clorobenciltio)-1,4-androstadieno-3,11-diona con 0,85 g de bicloruro de iodobenceno en 8 ml de piridina y 2 ml de agua. Se aísla como en el ejemplo 1D, utilizando una columna de 50 g de gel de sílice, y se recrystaliza en cloroformo/acetato de etilo/hexano de modo de obtener el compuesto del

título; r.m.n. (dms_o-d₆) δ 0,83 (C₁₃-CH₃, s), 1,38 (C₁₀-CH₃, s),
4,02 (CH₂-ϕ, dd), 6,08 (C₄-H, d), 6,15 (C₂-H, dd), 7,65 (C₁-H, d),
7,43 (ϕ, q).

F) 17 α -cloro-17 β -(2,4-diclorobencil-sulfinil)-1,4-andro-
5 stadieno-3,11-diona

En una manera similar a la descrita en el ejemplo 1A, se
hace reaccionar 0,476 g de 17 α -(2',4'-diclorobenciltio)-1,4-
androstadieno-3,11-diona con 0,822 g de bicloruro de iodobenceno
en 16 ml de piridina y 4 ml de agua. Después de concentración bajo
10 presión reducida, se tritura el residuo resultante en éter. Se
recristaliza el sólido resultante en cloruro de metileno/éter de
modo de obtener el compuesto del título; r.m.n. (dms_o-d₆) δ 1,09
(C₁₃-CH₃, s), 1,39 (C₁₀-CH₃, s), 4,20 (CH₂ϕ, s), 6,04 (C₄-H, s),
6,09 (C₂-H, dd), 7,3 (H₆, s), 7,50 (H₃, H₅, s), 7,60 (C₁-H, d);
15 M.S. [M_r] 524, 526, 528.

G) 17 α -cloro-17 β -(3,4-diclorobencil-sulfinil)-1,4-androstadieno-
3,11-diona

En una manera similar a la descrita en el ejemplo 1A, se
hace reaccionar 0,238 g de 17 α -(3,4-diclorobenciltio)-1,4-andro-
20 stadieno-3,11-diona con 0,411 g de bicloruro de iodobenceno en 8 ml
de piridina y 2 ml de agua. Se purifica el residuo mediante cro-
matografía en capa delgada sobre gel de sílice, revelando con a-
cetato de etilo/cloroformo (1:4) y eluyendo con acetato de etilo.
Se recristaliza la banda principal en éter de modo de obtener el
25 compuesto del título; p.f. 249-251°C.

H) 17 α -cloro-17 β -(2-metilbencilsulfinil)-1,4-androstadieno-
3,11-diona

En una manera similar a la descrita en el ejemplo 1A se hace reaccionar 0,946 g de 17 α -(2-metilbenciltio-1,4-androstadieno-3,11-diona con 1,6 g de bicloruro de iodobenceno en 32 ml de piridina y 8 ml de agua. En el residuo se forma una lechada en acetato de etilo/éter y se filtra de modo de obtener el compuesto del título;

$$[\alpha]_D^{26} + 135^\circ (\text{CHCl}_3); \int_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 228 \text{ nm } (\epsilon = 22.000).$$

I) 17 α -cloro-17 β -metilsulfinil-11 β -hidroxi-1,4-androstadien-3-ona

En una manera similar a la descrita en el ejemplo 1A, se hace reaccionar 0,475 g de 17 α -metiltio-11 β -hidroxi-1,4-androstadien-3-ona con 1,17 g de bicloruro de iodobenceno en 12 ml de piridina y 3 ml de agua. Se purifica el residuo mediante cromatografía en capa delgada de gel de sílice, revelando con acetona/acetato de etilo/cloroformo (6:47:47) y eluyendo con acetato de etilo. Se recristaliza en acetona/hexano de modo de obtener el compuesto del título; p.f. 230-233°C (desc.); r.m.n. (dms -d_6)

δ 1,40 (C $_{10}$ y C $_{13}$ -CH $_3$, s), 2,47 (SCH $_3$, s), 4,28 (11 α -H, mult.),
5,94 (C $_4$ -H, d), 6,16 (C $_2$ -H, dd), 7,29 (C $_1$ -H, d).

J) 17 α -cloro-17 β -bencilsulfinil-1,4-androstadien-3-ona

De manera similar a la descrita en el ejemplo 1A se hace reaccionar 0,47 g de 17 α -benciltio-1,4-androstadien-3-ona con 0,988 g de bicloruro de iodobenceno en 19,2 ml de piridina y 4,8 ml de agua. Se mantiene la reacción a -40°C durante 72 hr. Se

purifica el residuo mediante cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, revelando con cloroformo/acetato de etilo (2:1) y eluyendo con acetato de etilo de modo de obtener el compuesto del título; r.m.n. (CDCl₃) δ 1,23 (C₁₀ y C₁₃-CH₃, s), 4,03 (CH₂β, dd), 6,08 (C₄-H, d), 6,23 (C₂-H, dd), 7,05 (C₁-H, d), 7,35 (φ, s).

EJEMPLO 2

OTROS COMPUESTOS DE 17α-CLORO-17β-AZUFRE

A) 17α-cloro-17β-[R]-bencilsulfinil-11β-hidroxi-1,4-androstadien-3-ona

10. Se agita 1,4 g de 17α-cloro-17β-[R]-bencilsulfinil-1,4-androstadieno-3,11-diona en 100 ml de metanol con 0,4 g de borohidruro de sodio durante 15 min a 25°C. Se acidifica con HCl acuoso 1N y se vierte en agua. Se separan por filtración los sólidos, se los lava con agua y se los seca al aire. Se recristaliza los sólidos en cloroformo/hexano de modo de obtener el compuesto del título. r.m.n. (dmsó-d₆) δ 1,40 (C₁₃-CH₃, s), 1,42 (C₁₀-CH₃, s), 4,02 (CH₂β, dd), 4,30 (11-H, mult.), 5,98 (C₄-H, d), 6,21 (C₂-H, dd), 7,35 (C₁, H, d), 7,40 (φ, s).

B) 17α-cloro-17β-[R]-bencilsulfinil-1,4,9(11)-androstatrien-3-ona

20. Se disuelve 0,6 g de 17α-cloro-17β-[R]-bencilsulfinil-11β-hidroxi-1,4-androstadien-3-ona en 6 ml de dimetilformamida y 1,8 g de colidina. Se agita la solución durante 10 min a 25°C con 0,6 ml de anhídrido sulfuroso en cloruro de metansulfonilo (p/v).

25. Se vierte la solución en agua, se separa por filtración los sólidos,

se los lava con agua y se los seca al aire. Se recristaliza los sólidos en acetona de modo de obtener el compuesto del título; r.m.n.

(dmso-d₆) δ 1,11 (C₁₃-CH₃, s), 1,40 (C₁₀-CH₃, s), 4,07 (CH₂ ϕ , dd), 5,61 (C₁₁-H, mult), 6,09 (C₄-H, d), 6,21 (C₂-H, dd), 7,45 (C₁-H, d).

5 C) 9 α -bromo-17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsulfinil-11 β -hidroxi-1,4-androstadien-3-ona

Se disuelve 0,36 g de 17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsulfinil-1,4,9(11)-androstatrien-3-ona en 12 ml de tetrahidrofurano, 1,32 ml de agua y 0,078 ml de ácido perclórico acuoso al 70%. Se agrega 0,156 g de N-bromosuccinimida y se agita a 25°C durante 2 hr en la oscuridad. Se agrega entonces 1 ml de solución de metabisulfito de sodio acuoso al 10% y se vierte la mezcla de reacción total en agua. Se separa por filtración los sólidos, se los lava con agua y se los seca al aire. Se recristaliza los sólidos en agua/dimetilformamida de modo de obtener el producto del título;

15 r.m.n. (dmso-d₆) δ 1,38 (C₁₃-CH₃, s), 1,65 (C₁₀-CH₃, s), 3,98 (CH₂ ϕ , s), 4,56 (11 α -H, mult), 5,91 (C₄-H, d), 6,05 (C₂-H, dd), 7,31 (C₁-H, d), 7,51 (ϕ).

20 D) 9 β ,11 β -epoxi-17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsulfinil-1,4-androstadien-3-ona

Durante 18 hr se somete a reflujo 0,3 g de 9 α -bromo-17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsulfinil-11 β -hidroxi-1,4-androstadien-3-ona, 30 ml de metanol y 0,3 g de acetato de potasio. Se vierte la solución en agua, se separa por filtración los sólidos, se los lava con agua y se los sece al aire de modo de obtener el compuesto del

título; r.m.n. (CDCl_3) δ 1,38 ($\text{C}_{13}\text{-CH}_3$, s), 1,40 ($\text{C}_{10}\text{-CH}_3$, s),
 3,21 (11 α -H, mult) 3,96 ($\text{CH}_2\phi$, dd), 6,13 ($\text{C}_4\text{-H}$), 6,15 (C_2H , dd),
 6,58 ($\text{C}_1\text{-H}$, d), 7,33 (ϕ).

E) 9 α -fluoro-17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsulfinil-11 β -hidroxi-

5 1,4-androstadien-3-ona

Se disuelve 0,206 g de 9 β ,11 β -epoxi-17 α -cloro-17 β -[R]-
 bencilsulfinil-1,4-androstadien-3-ona en 3,5 ml de HF acuoso al
 70% y se agita 0°C durante 3 hr. Se vierte entonces la solución
 en una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrae en cloroformo. Se
 10 lava los extractos clorofórmicos con agua, se los seca sobre sul-
 fato de sodio anhidro y se los evapora entonces hasta un residuo.
 Se recrystaliza el residuo en metanol de modo de obtener el com-
 puesto del título; p.f. 270°C (desc.) ; r.m.n. (dms -d_6) δ 1,42
 ($\text{C}_{13}\text{-CH}_3$, s), 1,54 ($\text{C}_{10}\text{-CH}_3$, s), 4,03 $\text{CH}_2\phi$, dd), 4,20 (11 α -H,
 15 mult), 6,10 ($\text{C}_4\text{-H}$, d), 6,29 ($\text{C}_2\text{-H}$, dd), 7,33 ($\text{C}_1\text{-H}$, d), 7,44 (ϕ).

F) 9 α -fluoro-17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsulfinil-1,4-androsta-
dieno-3,11-diona

Se agita 50 mg de 9 α -fluoro-17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsul-
 finil-11 β -hidroxi-1,4-androstadien-3-ona en 5 ml de cloruro de
 20 metileno con 21 mg de acetato de sodio y 27,5 mg de clorocromato
 de piridonio durante 2 hr a 25°C. Se filtra entonces a través
 de una pequeña cantidad de gel de sílice y se evapora el filtrado
 hasta un residuo. Se recrystaliza el residuo en cloruro de cloro-
 formo/hexano de modo de obtener el compuesto del título; p.f. 260°C
 25 (desc.) r.m.n. (CDCl_3) δ 1,20 ($\text{C}_{13}\text{-CH}_3$, s), 1,54 ($\text{C}_{10}\text{-CH}_3$, s), 4,08

(CH₂δ, dd), 6,12 (C₄-H, d), 6,33 (C₂-H, dd) 7,40 (δ), 7,43 (C₁-H, d).

G) 17α-cloro-17β-bencilsulfonil-1,4-androstadieno-3,11-diona

Se agita 45 mg de 17α-cloro-17β-[R]-bencilsulfonil-1,4-androstadieno-3,11-diona en 5 ml de benceno con 45 mg de ácido metacloroperbenzoico a 25°C durante 1 hr. Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lava con solución de metabisulfito de sodio al 10% y luego con agua. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y se evapora entonces hasta un residuo. Se recristaliza el residuo en acetato de etilo/hexano de modo de obtener el compuesto del título; [M⁺] 472, 474; [M-PhCH₂SO₂⁺] 317, 319.

El acné es una enfermedad inflamatoria común en áreas de la piel donde las glándulas sebáceas son más grandes, más numerosas y más activas. Se caracteriza por comedones, pústulas, pápulas, nódulos inflamados y, en casos extremos, sacos infectados.

En los pacientes de acné son elevados los niveles de sebum. Por lo tanto, se ha postulado que el sebum, que es una secreción de las glándulas sebáceas, es un agente causal en el acné. En efecto, cuando los niveles de sebum se reducen en los pacientes con acné, mejora el acné. Algunas hormonas utilizadas en terapia antiacné reducen la actividad de las glándulas sebáceas, pero por lo general demuestran efectos colaterales hormonales.

Los adolescentes demuestran en la pubertad un marcado aumento de la producción hormonal y es muy probable que sufran de acné, puesto que el andrógeno, que es una hormona producida durante

la pubertad, tiene un considerable efecto estimulante sobre la producción de sebum de las glándulas sebáceas.

Idealmente, un agente antiacné debería ser no irritante y aplicable como tópico o intralesionalmente, evitando así los efectos irritantes del tratamiento con ácido de vitamina A (ácido retinoico). Se puede también administrar oralmente un agente antiacné siempre que no tenga efectos sistémicos a largo plazo, como los de la tetraciclina o de hormonas. Los compuestos de la presente invención son agentes antiacné útiles con buena actividad glandular antisebácea pero con pocos o despreciables efectos colaterales sistémicos (como los efectos colaterales hormonales) y con poca o ninguna irritación.

La disminución de la lipogénesis en el órgano del flanco del hamster es el modelo de ensayo en animales para la reducción de la producción de sebum por las glándulas sebáceas (Lutsky y otros, en Journal of Investigative Dermatology, Vol. 64, págs. 412-417 (1975)).

Los compuestos de la presente invención, como los ilustrados por las fórmulas IA, II y III, en particular por la fórmula II, y más especialmente por la 17α -cloro- 17β -[R]-bencilsulfinil-1,4-androstadieno-3,11-diona reducen la lipogénesis en el órgano del flanco del hamster y por lo tanto demuestran actividad glandular antisebácea.

Además, una excesiva producción de sebum es un factor causal en la dermatitis seborreica, también conocida como piel "aceitosa". Sobre esta base, los compuestos de la fórmula IA deberían ser útiles para combatir esta condición.

Por lo tanto, la presente invención provee composiciones farmacéuticas, especialmente para el uso en el tratamiento del acné, que comprenden, como ingrediente activo, por lo menos un esteroide de la fórmula IA definida más arriba, juntamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Se puede preparar estas composiciones llevando un esteroide de la fórmula IA a una forma apropiada para administración terapéutica, por ejemplo mezclándolo con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención provee además un método de tratamiento del acné, que comprende administrar, a una persona afectada por acné, una cantidad eficaz de un esteroide de la fórmula IA.

Por lo tanto, una composición que comprende como ingrediente activo un esteroide de la fórmula IA, de preferencia en una concentración comprendida en la gama de aproximadamente 1 a 20%, y de preferencia aproximadamente 2 a 10% (en peso), juntamente con un vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable, es aplicada por ejemplo 2 a 5 veces por día a la piel afectada por acné vulgaris, comúnmente mediante la vía de tópico, aunque se puede realizar inyecciones intralesionales en casos de acné severo, hasta que ha mejorado la condición del acné. También es posible administrar la composición por vía oral o rectal. Estas composiciones afectan de preferencia la forma de unidades de dosis, por ejemplo cápsulas, tabletas o supositorios, que pueden contener por ejemplo 10 a 200 mg de ingrediente activo de la fórmula IA por unidad de dosis.

Se puede administrar convenientemente al esteroide de la

fórmula IA en forma de tópico en un solvente líquido, afectando las composiciones la forma de cremas, lociones, soluciones, geles, suspensiones, aerosoles, ungüentos o inyecciones intralesionales.

Se produce las composiciones farmacéuticas de acuerdo con
5 Procedimientos conocidos.

En los siguientes ejemplos de formulación, es posible reemplazar el ingrediente activo mencionado, si así fuera conveniente, por una cantidad equivalente de otro ingrediente activo de la fórmula IA.

10

EJEMPLOS DE FORMULACIONFormulación 1: crema (al 5%).

	<u>mg/g</u>
17α -cloro- 17β -[R]-bencilsulfinil	
1,4-androstadieno-3,11-diona	50,0
15 petrolato blanco, USP	150,0
aceite mineral, USP	60,0
alcohol cetilestearílico	72,0
cetomagrogol 1000	22,5
4-cloro-m-cresol	1,0
20 agua purificada, USP, c.s.p.	1,0 g

Formulación 2: Ungüento (al 5%)

	<u>mg/g</u>
17α -cloro- 17β -[R]-bencilsulfinil	
1,4-androstadieno-3,11-diona	50,0
25 aceite mineral, USP	50,0.

glicol propilénico, USP	50,0
petrolato, USP, c.s.p.	1,0 g

Formulación 3: solución (al 5%)

	<u>mg/ml</u>
5 17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsulfinil- 1,4-androstadieno-3,11-diona	50,0
alcohol, USP	50,0
glicol propilénico, USP, c.s.p.	1,0 ml

Formulación 4: Loción (al 5%)

10 17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsulfinil- 1,4-androstadieno-3,11-diona	50,0
alcohol isopropílico NF	500,0
carbopol 934	3,0
hidróxido de sodio, c.s.	
15 agua purificada, c.s.p.	1,0 ml

Formulación 5: gel (al 5%)

17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsulfinil- 1,4-androstadieno-3,11-diona	50,0
alcohol USP	150,0
20 carbopol 940	30,0
glicol propilénico, USP	150,0
diisopropanolamina (suficiente)	
agua purificada, USP, c.s.p.	1,0 g

Formulación 6: inyección intralesional (al 5%)

	<u>mg/ml</u>	
5	17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsulfinil-1,4-androstadien-3,11-diona (precipitado estéril)	50,0
	fosfato de sodio monobásico	6,0
	fosfato de sodio dibásico anhidro	0,5
	polisorbato 80, USP	0,1
	alcohol bencílico, R	9,0
10	cloruro de sodio, USP	2,5
	p-hidroxibenzoato de metilo, USP	1,3
	p-hidroxibenzoato de propilo, USP	0,2
	carboximetilcelulosa de sodio, USP	3,0
	edetato disódico, USP	0,1
15	agua para inyección, USP, c.s.p.	1,0 ml

Formulación 7: tableta (50 mg)

	<u>mg/tableta</u>	
	17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsulfinil-1,4-androstadieno-3,11-diona (micronizada)	50
20	lactosa	298
	almidón de maíz	25
	pasta de almidón de maíz (al 10% en agua)	25
	estearato de magnesio	<u>2</u>
	Total	400 mg

Formulación 8: cápsula (50 mg)

	<u>mg/cápsula</u>
17 α -cloro-17 β -[R]-bencilsulfinil- 1,4-androstadieno-3,11-diona (micro-	
5 nizada)	50
lactosa	298
almidón de maíz	50
estearato de magnesio	<u>2</u>
Total	400 mg

10 Se encapsula en cápsulas de gelatina dura de dos piezas.

15

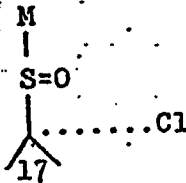
20

25

REIVINDICACIONES

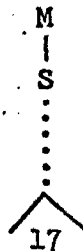
1. Un procedimiento para preparar una 17α -cloro- 17β -(M-sulfinil)-1,4-androstadien-3-ona que tiene la siguiente fórmula parcial en C-17:

5



donde M es un grupo bencilo, fenetilo, metilbencilo, dimetilbencilo, clorobencilo o diclorobencilo o un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una 17α -(M-tio)-1,4-androstadien-3-ona, que tiene la siguiente fórmula parcial en C-17:

15



donde M está de acuerdo con lo definido más arriba, con una fuente de cloro en un sistema de solvente que comprende agua, y una base soluble en agua, a una temperatura de aproximadamente -78 hasta aproximadamente 25°C.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la fuente de cloro es gas cloro, N-clorosuccinimida o 1-clorobenzotriazol.

25

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, ca-

racterizado por el hecho de que la fuente de cloro es bicloruro de iodobenceno.

4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizado por el hecho de que se utiliza 2 a 5 moléculas de fuente de cloro por cada molécula de 17 α -(M-tio)-1,4-androstadien-3-ona.

5. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que en el sistema de solvente está presente un solvente orgánico miscible con agua.

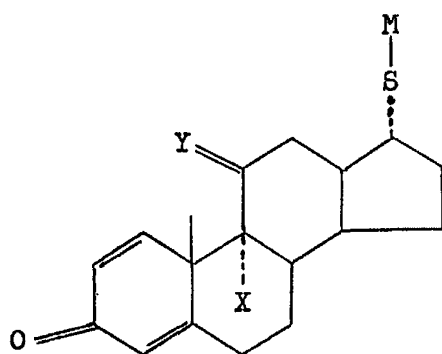
6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que la base es piridina, colidina o trietilamina.

7. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por el hecho de que se utiliza por lo menos 3 equivalentes de base.

8. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por el hecho de que se efectúa la reacción a una temperatura de aproximadamente -40 a 0°C.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un esteroide de la fórmula:

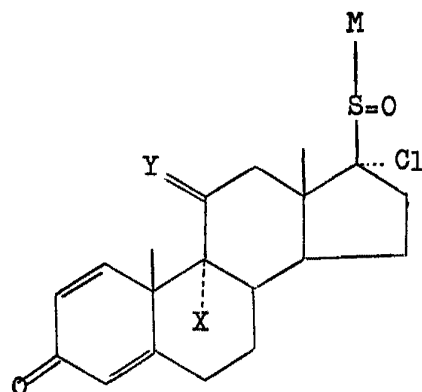
5



(IV)

donde M está de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1, X es un átomo de hidrógeno o flúor, e Y es un átomo de oxígeno o, bajo la condición de que X sea un átomo de hidrógeno, Y puede ser también (H,H), con aproximadamente 3 moléculas de bicloruro de iodobenceno como fuente de cloro por cada molécula de 17 α -(M-tio)-1,4-androstadien-3-ona en piridina acuosa aproximadamente a -40°C de modo de producir un compuesto de la fórmula:

15



(IB)

20

donde M, X e Y están de acuerdo con lo definido para la fórmula IV.

10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula IB de la reivindicación 9, en que X es un átomo de flúor

25

- e Y es un átomo de oxígeno, caracterizado por el hecho de que se introduce un átomo de 9α -flúor mediante la siguiente sucesión de reacciones (a) a (f) en un compuesto de la fórmula IB preparado mediante un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y que tiene un átomo de 9α -hidrógeno:
- a) Reducción del grupo 11-ceto a 11β -hidroxilo;
 - b) Deshidratación para introducir un doble enlace 9 (11);
 - c) Reacción del 1,4,9(11)-androstatrieno de la etapa (b) con una fuente de bromonio y un ácido fuerte en un solvente orgánico acuoso de modo de obtener el correspondiente 9α -bromo- 11β -hidroxi-1,4-androstadieno;
 - d) 9,11-dehidrohalogenación de modo de obtener el $9\beta,11\beta$ -epóxido;
 - e) Reacción de este epóxido con ácido fluorhídrico de modo de obtener el correspondiente 9α -fluoro- 11β -hidroxi-1,4-androstadieno;
 - f) Oxidación en la posición 11 de modo de obtener el compuesto deseado de la fórmula IB en que X es un átomo de flúor e Y es un átomo de oxígeno.

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado por el hecho de que:

- a) La reducción del grupo 11-ceto se efectúa mediante borohidruro de sodio en un solvente orgánico que comprende metanol o dimetilformamida;
- b) Se efectúa la deshidratación con cloruro de metansulfonilo y colidina en dimetilformamida en presencia de anhídrido sulfuroso;
- c) La fuente de bromonio es N-bromo-succinimida, el ácido fuerte es

ácido perclórico, y el solvente orgánico acuoso es dioxano húmedo o tetrahidrofurano;

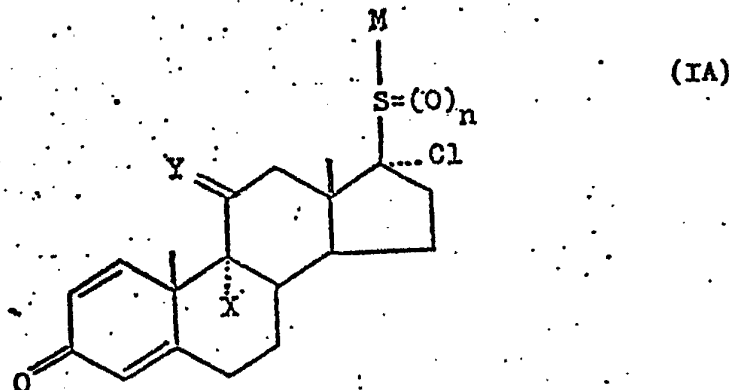
d) Se efectúa la dehidrohalogenación mediante acetato de potasio en metanol;

5 e) El ácido fluorhídrico es ácido fluorhídrico aproximadamente al 70%;

f) Se efectúa la oxidación con clorocromato de piridinio en cloruro de metileno.

12. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por el hecho de que se oxida un compuesto de la fórmula IB definido en la reivindicación 9 y producido mediante el procedimiento de la misma, a un compuesto de la fórmula:

15



20

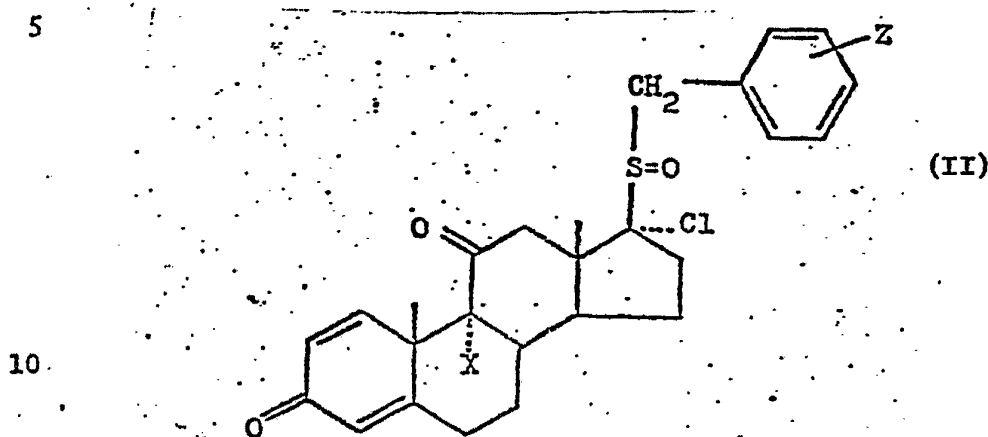
donde M está de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1, X es un átomo de hidrógeno o flúor, Y es un átomo de oxígeno o, bajo la condición de que X sea un átomo de hidrógeno, Y puede ser también (H,H), y n es 2.

25

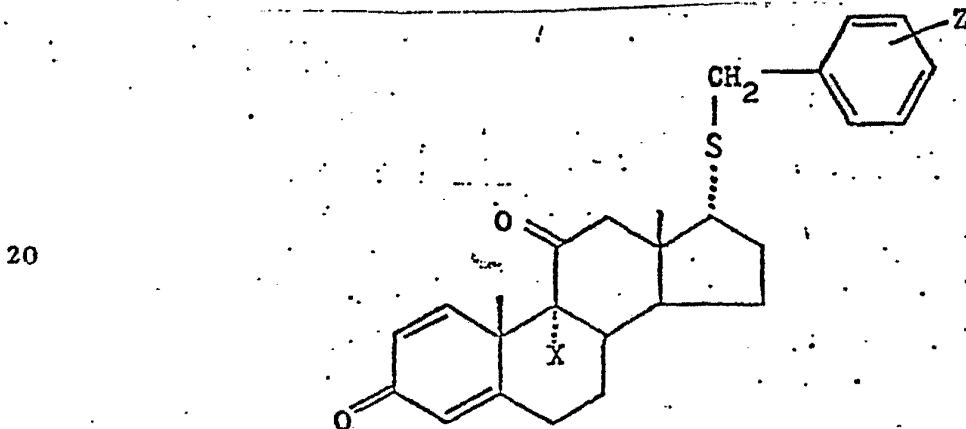
13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12,

caracterizado por el hecho de que el agente oxidante es ácido m-cloroperbenzoico en un solvente orgánico inerte.

14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, para la preparación de un esteroide que tiene la fórmula :



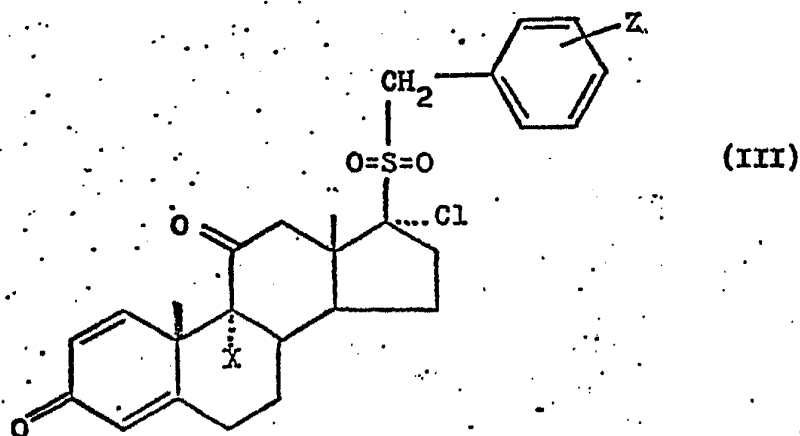
donde X es un átomo de hidrógeno y Z es un átomo de hidrógeno, uno o dos grupos metilo o uno o dos átomos de cloro, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un esteroide, que tiene la fórmula:



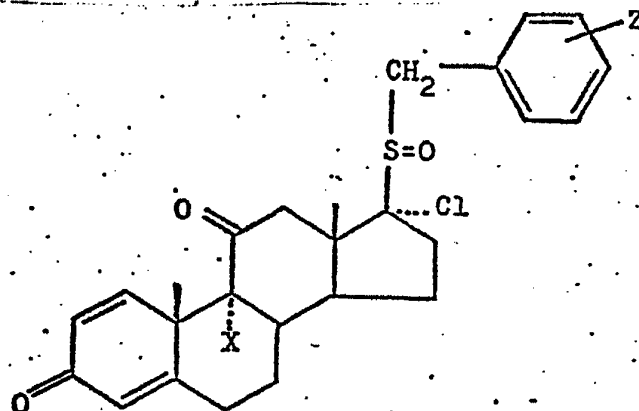
donde X y Z están de acuerdo con lo definido más arriba, con bichloruro de iodobenceno, como fuente de cloro.

25

15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10,
para la preparación de un esteroide que tiene la fórmula:



10 donde X es un átomo de flúor o de hidrógeno y Z es un átomo de hi-
drógeno, uno o dos grupos metilo o uno o dos átomos de cloro, ca-
racterizado por el hecho de que se oxida un esteroide de la fór-
mula:



donde X y Z están de acuerdo con lo definido más arriba, que ha
sido preparada mediante un procedimiento de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1 a 11 y 14, mediante ácido m-cloroper-
benzoico en un solvente orgánico inerte.

25 16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9,

para la preparación de:

- a) 17α -cloro- 17β -[R]-bencilsulfinil-1,4-androstadieno-3,11-diona, o
- b) 17α -cloro- 17β -(4-clorobencilsulfinil)-1,4-androsta-
5 dieno-3,11-diona, o
- c) 17α -cloro- 17β -(2,4-diclorobencilsulfinil)-1,4-androsta-
dieno-3,11-diona, o
- d) 17α -cloro- 17β -(3,4-diclorobencilsulfinil)-1,4-androsta-
dieno-3,11-diona, o
- e) 17α -cloro- 17β -(2-metil-bencilsulfinil)-1,4-androsta-
10 dieno-3,11-diona,

caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar el correspon-
diente compuesto de la siguiente lista:

- a) 17α -benciltio-1,4-androstadieno-3,11-diona,
- b) 17α -(4-clorobenciltio)-1,4-androstadieno-3,11-diona,
- c) 17α -(2,4-diclorobenciltio)-1,4-androstadieno-3,11-diona,
- d) 17α -(3,4-diclorobenciltio)-1,4-androstadieno-3,11-diona,
- e) 17α -(2-metil-benciltio)-1,4-androstadieno-3,11-diona,

con bicloruro de iodobenceno, como fuente de cloro.

- 20 17^a. - Un procedimiento para preparar una 17α -cloro- 17β -(M-
-sulfinil)-1,4-androstadien-3-ona.

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

- 25 Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas escritas a máqui-
na por una sola cara.

Madrid, 22.FEB.1979

P.A. 
Por Poder