

OlarteRaisbeck

159



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-112551-00004-0000

Fecha: 2007-06-14 16:33:48 Dep. 2020 NUECREACION:
170, 11 PATENTE/LYI Evt: 379 PASSECCIONALLI
Act. 329 C10INFORMACION Folios: 43

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

P2006/000244

SOLICITUD DE:

1

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

Lugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A
Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10, Bogotá

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.376.996 Bta
TP 135.799

4

Número de expediente:

06-112.551

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada VER MODIFICACIONES
ADJUNTAS.

6

Comprobante de pago No. 07- 51.895

Fecha 28 de Junio de 2007

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

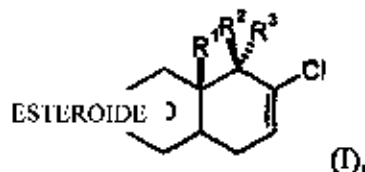
Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

716-2

D-homo-17-cloro-16(17)eno esteroides

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se relaciona con D-homo-17-cloro-16(17)eno esteroides de la fórmula general I,



con un procedimiento para su preparación, con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y con su uso para preparar medicamentos de efecto andrógeno.

El documento WO 99/46279 revela D-homo-16-cloro-17-oxoesteroides que inhiben la 17 β -hidroxiesteroide-dehidrogenasa. El documento DE 19712488 revela sulfamatos de D-homoestratrienos que son insustituídos en el carbono-17 α . Los D-homo-17 α -cloro-16(17)eno esteroides presentan efecto antiandrógeno (EP 52799). A partir del documento DE 2700267 se conocen pregnanos y androstanos D-homo-17 α -substituidos en los que falta la unión doble 16(17). Tales compuestos tienen efecto anestésico.

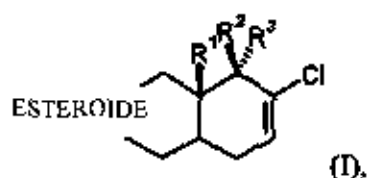
En el estado de la técnica también se conocen D-homo-11 β -aril-17-cloro-16(17)eno esteroides que son potentes anti-gestágenos (DE 4042005, Steroids, 1994, 59, 176-80). También se conoce la 17 $\alpha\beta$ -hidroxi-7 α -metil-D-homoestra-4,16-dien-3-ona, la que presenta propiedades andrógenas y antigonadotrópicas (Steroids, 1990, 55, 59-64). Hasta ahora no se

5
163

conocen los D-homo-17-cloro-16(17)eno esteroides de la serie androstano-, 19-norandrostano- y 13-etilgonano.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención consiste en ofrecer nuevos compuestos de efecto andrógeno.

Este objeto se cumple por medio de D-homo-17-cloro-16(17)eno esteroides de la fórmula I



donde

- R^1 es un grupo alquilo- C_{1-6} ,
- R^2 es un grupo hidroxilo, C_{1-10} -alquiloxi, C_{1-15} -aciloxi, C_{6-15} -cicloalquilaciloxi-, C_{7-15} -arilaciloxi, C_{7-15} -arilalquiloxi o un grupo C_{7-15} -alquilariloxi, y
- R^3 es átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-10} -alquilo-, C_{1-10} -perfluoralquilo, un radical- $(CH_2)_nCH_2W$, con $n = 0, 1$ o 2 , y W es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno para un pseudohalógeno o un grupo C_{1-10} -alquiloxi, un radical $-(CH_2)_m-CH=CH(CH_2)_p-R^4$, con $m = 0, 1, 2$ o 3 , $p = 0, 1$ o 2 , y
- R^4 es un átomo de hidrógeno, un radical C_{1-10} -alquilo-, C_{6-15} -arilo-, C_{7-15} -arilalquilo-, C_{7-15} -alquilarilo, un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-10} -alquiloxi o un grupo C_{1-10} -aciloxi, o

164

un radical $-(CH_2)_o C=CR^5$ con

$o = 0, 1$ o 2 , y

R^5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical C_{1-10} -alquilo, C_{6-15} -aril-, C_{7-15} -aralquilo, C_{7-15} -alquilarilo o C_{1-10} -aciloxi;

o

R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-10} -alquilo, C_{1-10} -perfluoralquilo,

un radical $-(CH_2)_n CH_2 W$, con $n = 0, 1$ o 2 , y

W es un grupo hidroxil, un átomo de halógeno para un pseudohalógeno o un grupo C_{1-10} -alquiloxi,

un radical $(CH_2)_m - CH=CH(CH_2)_p - R^4$ con $m = 0, 1, 2$ o 3 ,

$p = 0, 1$ o 2 y

R^4 es un átomo de hidrógeno, un radical C_{1-10} -alquilo, C_{6-15} -arilo, C_{7-15} -arilalquilo, C_{7-15} -alquilarilo, un grupo hidroxil, un grupo C_{1-10} -alquiloxi o un grupo C_{1-10} -aciloxi, o

un radical $-(CH_2)_o C=CR^5$ con

$o = 0, 1$ o 2 y

R^5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical C_{1-10} -alquilo, C_{6-15} -aril-, C_{7-15} -aralquilo, C_{7-15} -alquilarilo o C_{1-10} -aciloxi;

y

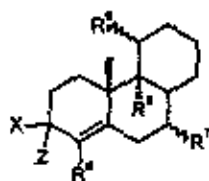
R^3 es un grupo hidroxil, C_{1-10} -alquiloxi, C_{3-15} -aciloxi, C_{6-15} -cicloalquilaciloxi, C_{7-15} -arilaciloxi, C_{1-15} -arilalquiloxi o C_{7-15} -alquilariloxi, o

X
105

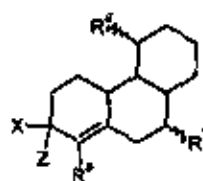
R^2 y R^3 juntos son un grupo ceto-, metileno-, difluorometileno- o incluyendo el átomo de C-17 α forma un espirooxirano o un 2,2-dimetil-1,3-dioxolano,

y

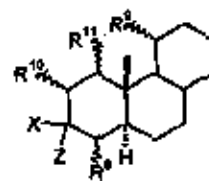
ESTEROIDE es uno de los sistemas de anillo esteroides parciales de la fórmula A, B, C, D, E y F que se mencionan a continuación,



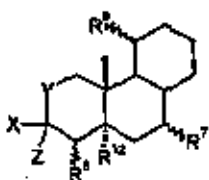
A



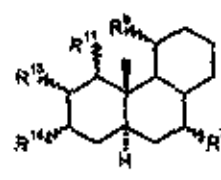
B



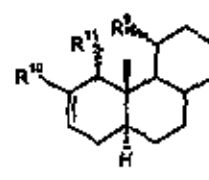
C



D



E



F

pudiendo haber

en A, en la posición 1,2, una unión doble adicional y

en B, en la posición 9,10 y en la posición 11,12, una o dos uniones dobles adicionales,

donde

R^6 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo o un grupo trifluorometilo,

X y Z son, cada uno, un átomo de hidrógeno o juntos son

8
100

un átomo de oxígeno o un grupo hidroximinio,

R⁷ es un átomo de hidrógeno, un grupo C₁₋₆-alquilo o un grupo C₁₋₆-alquenilo,

R⁸ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, y junto con R⁹ es una unión doble

R⁹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo metilo o etilo o junto con R⁸ es una unión doble,

R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo nitrilo, un grupo hidroximetileno o formilo,

R¹¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo nitrilo,

R¹⁰ y R¹¹ significan juntos, además de los significados mencionados más arriba, una unión doble o un puente metileno,

R¹² es un átomo de hidrógeno o junto con R⁶, es una unión doble,

R¹³ y R¹⁴ son juntos, una unión doble, un anillo oxirano, un anillo tiirano, un anillo [2,3c] oxadiazol, un anillo [3,2c]isoxazol o un anillo [3,2c] pirazol, e

Y es un átomo de oxígeno o de nitrógeno, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las líneas sinuosas en R⁶, R⁷, R⁸, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ significan que estos sustituyentes pueden estar en posición α o β .

9
107

Los compuestos de la invención poseen actividad andrógena.

El grupo C₁₋₆-alquilo es un radical alquilo ramificado o lineal, que está formado p.ej., por un grupo -metilo, -etilo, -n-propilo, -i-propilo, -n-butilo, -i-butilo o ter-butilo, o grupos -n-pentilo, -i-pentilo, -n-hexilo-, -2-metilpentilo, -3-metilpentilo, -2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo.

El término átomo de halógeno significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

R¹ significa preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, prefiriéndose particularmente el grupo metilo.

R² significa preferentemente un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo esterificado, un grupo formiloxi, acetiloxi-, propanoiloxi, butiriloxi, [(trans-4-butilciclohexil)carboniloxi, fenilpropanoiloxi, iso-butililoxi o undecanoiloxi.

R³ significa preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo -metilo, -etilo, -etinilo, -hidroximetilo, -clorometilo, -bromometilo, -cianometilo, -azidometilo, -rodanometilo, -metoximetilo.

Los sustituyentes de R² y R³ mencionados más arriba también se prefieren cuando se intercambia el sustituyente R² por el R³, prefiriéndose particularmente la variante mencionada más arriba.

R⁵ significa preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de F-, Cl-, Br-, un grupo hidroxilo, un grupo metilo

183
153

o un grupo trifluorometilo,

X y Z son preferentemente juntos un átomo de oxígeno,

R⁷ es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R⁸ es preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor,

R⁹ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxil-, un grupo metilo, un átomo de flúor o de cloro,

R¹⁰ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, formilo o nitrilo,

R¹¹ es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R¹² es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroximetilo o formilo,

R¹³ y R¹⁴ son juntos, con preferencia un anillo tioranio, un anillo [2,3c] oxadiazol, un anillo [3,2c] isooxazol o un anillo [3,2c] pirazol e

Y significa preferentemente un átomo de oxígeno.

Cuando ESTEROIDE representa un sistema de anillo esteroide de la fórmula parcial A, preferentemente

R¹ es un grupo metilo,

R⁶ es un átomo de flúor, cloro, bromo, un grupo trifluorometilo o un grupo hidroxil,

R⁷ es un grupo metilo,

R⁸ es un átomo de flúor y/o

X
159

R³ es un grupo hidroxil.

Cuando ESTEROIDE representa un sistema de anillo esteroide de la fórmula parcial B, preferentemente

R¹ es un grupo metilo,

R² es un átomo de flúor, cloro, bromo, un grupo trifluorometilo o un grupo hidroxil,

R⁷ es un grupo metilo y / o

R⁹ es un grupo hidroxil.

Cuando ESTEROIDE representa un sistema de anillo de la fórmula parcial C, preferentemente

R⁶ es un átomo de flúor, cloro, bromo, un grupo trifluorometilo o un grupo hidroxil,

R⁷ es un grupo metilo,

R⁹ es un grupo hidroxil y / o

R¹² es un grupo hidroximetilo o formilo.

Cuando ESTEROIDE representa un sistema de anillo de la fórmula parcial D,

R³ es un grupo metilo,

R⁶ es un átomo de flúor, cloro, bromo, un grupo trifluorometilo o un grupo hidroxil,

R⁷ es un grupo metilo y / o

Y es un átomo de oxígeno.

Cuando ESTEROIDE representa un sistema de anillo de la fórmula parcial E, preferentemente

R¹ es un grupo metilo y / o

12
170

R⁹ es un grupo hidroxil.

Los siguientes compuestos son preferidos:

- 1) 17-cloro-17a β -hidroxil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona
(1),
- 2) 17-cloro-17a β -hidroxil-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-
dien-3-ona (2),
- 3) 4,17-dicloro-17a β -hidroxil-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-
dien-3-ona,
- 4) 17-cloro-4,17a β -dihidroxil-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-
dien-3-ona,
- 5) 17-cloro-4,17a β -dihidroxil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-
ona (4),
- 6) 4,17-dicloro-17a β -hidroxil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-
ona, (3),
- 7) 17-cloro-17a β -hidroxil-4-bromo-17a-homoandrost-4,16-dien-
3-ona,
- 8) 17-cloro-17a β -hidroxil-4-fluoro-17a-homoandrost-4,16-
dien-3-ona,
- 9) 17-cloro-17a β -hidroxil-4-trifluormetil-17a-homoandrost-
4,16-dien-3-ona,
- 10) 17-cloro-11 β ,17a β -dihidroxil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-
ona,
- 11) 17-cloro-11 β ,17a β -dihidroxil-9 α -fluoro-17a-homoandrost-
4,16-dien-3-ona,
- 12) 17-cloro-17a β -hidroxil-17a-homoandrost-1,4,16-trien-3-ona

X
171

- (5),
- 13) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homoandro-1,4,16-trien-3-ona (6),
- 14) 17-cloro-4,17a β -dihidroxi-17a-homoandro-1,4,16-trien-3-ona,
- 15) 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandro-1,4,16-trien-3-ona,
- 16) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandro-1,4,16-trien-3-ona,
- 17) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona (7),
- 18) 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona (8),
- 19) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 20) 17-cloro-4,17a β -dihidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 21) 17-cloro-4,17a β -dihidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona (10),
- 22) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona (9),
- 23) 17-cloro-17a β -hidroxi-4-bromo-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 24) 17-cloro-17a β -hidroxi-4-fluoro-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona;

172

- 25) 17-cloro-17aß-hidroxi-4-trifluormetil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 26) 17-cloro-11ß,17aß-dihidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 27) 17-cloro-11ß,17aß-metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 28) 17-cloro-17aß-hidroxi-7α,11ß-dimetil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 29) 4,17-dicloro-17aß-hidroxi-17a-homo-estra-4,9,16-trien-3-ona,
- 30) 17-cloro-17aß-hidroxi-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-ona,
- 31) 17-cloro-17aß-hidroxi-7α-metil-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-ona,
- 32) 4,17-dicloro-17aß-hidroxi-7α-metil-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-ona,
- 33) 17-cloro-17aß-hidroxi-13-etil-17a-homo-gona-4,16-dien-3-ona,
- 34) 17-cloro-17aß-hidroxi-7α-metil-13-etil-17a-homo-gona-4,16-dien-3-ona,
- 35) 4,17-dicloro-17aß-hidroxi-7α-metil-13-etil-17a-homo-gona-4,16-dien-3-ona,
- 36) 17-cloro-4,17aß-dihidroxi-7α-metil-13-etil-17a-homo-gona-4,16-dien-3-ona,
- 37) 17-cloro-4,17aß-dihidroxi-13-etil-17a-homo-gona-4,16-dien-3-ona,

15
173

- 38) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-13-etil-17a-homo-gona-4,16-dien-3-ona,
- 39) 17-cloro-17a β -hidroxi-4-bromo-13-etil-17a-homo-gona-4,16-dien-3-ona,
- 40) 17-cloro-17a β -hidroxi-4-fluoro-13-etil-17a-homo-gona-4,16-dien-3-ona,
- 41) 17-cloro-17a β -hidroxi-4-trifluormetil-13-etil-17a-homo-gona-4,16-dien-3-ona,
- 42) 17-cloro-11 β ,17a β -dihidroxi-13-etil-17a-homo-gona-4,16-dien-3-ona,
- 43) 17-cloro-11 β ,17a β -dimetil-13-etil-17a-homo-gona-4,16-dien-3-ona,
- 44) 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α ,11 β -dimetil-13-etil-17a-homo-gona-4,16-dien-3-ona,
- 45) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-13-etil-17a-homo-gona-4,9,16-trien-3-ona,
- 46) 17-cloro-17a β -hidroxi-13-etil-17a-homo-gona-4,9,11,16-tetraen-3-ona,
- 47) 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-13-etil-17a-homo-gona-4,9,11,16-tetraen-3-ona,
- 48) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-13-etil-17a-homo-gona-4,9,11,16-tetraen-3-ona,
- 49) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -androst-16-en-3-ona (11),
- 50) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-7 α -metil-5 α -androst-16-

165
174

- en-3-ona,
- 51) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-hidroximetilen-5 α -androst-16-en-3-ona (13),
- 52) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2 α -metil-5 α -androst-16-en-3-ona,
- 53) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-1 α -metil-5 α -androst-16-en-3-ona,
- 54) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -androst-2,16-dieno,
- 55) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-metil-5 α -androst-2,16-dieno,
- 56) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-ciano-5 α -androst-2,16-dieno,
- 57) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-formil-5 α -androst-2,16-dieno,
- 58) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-(2,3c)oxadiazol-5 α -androst-16-eno,
- 59) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-[3,2c]isoxazol-5 α -androst-16-eno,
- 60) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-[3,2c]pirazol-5 α -androst-16-eno,
- 61) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2 β ,3 β -epitio-5 α -androst-16-eno,
- 62) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2 α ,3 α -epitio-5 α -androst-16-eno,
- 63) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-oxa-5 α -androst-16-en-

17
175

- 3-ona (14),
- 64) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -andro-1,16-dien-3-ona (12),
- 65) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-1-metil-5 α -andro-1,16-dien-en-3-ona,
- 66) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-metil-5 α -andro-1,16-dien-en-3-ona,
- 67) 17-cloro-17a α -metil-17a β -hidroxi-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 68) 17-cloro-17a α -metil-17a β -hidroxi-7a-metil-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 69) 17-cloro-17a α -etil-17a β -hidroxi-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 70) 17-cloro-17a α -etil-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 71) 17-cloro-17a α -etinil-17a β -hidroxi-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 72) 17-cloro-17a α -etinil-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 73) 7-cloro-17a α -hidroximetil-17a β -hidroxi-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 74) 17-cloro-17a α -hidroximetil-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 75) 17-cloro-17a α -clorometil-17a β -hidroxi-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,

18
17b

- 76) 17-cloro-17 α -clorometil-17 α -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 77) 17-cloro-17 α -bromometil-17 α -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 78) 17-cloro-17 α -bromometil-17 α -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 79) 17-cloro-17 α -cianometil-17 α -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 80) 17-cloro-17 α -cianometil-17 α -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 81) 17-cloro-17 α -azidometil-17 α -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 82) 17-cloro-17 α -azidometil-17 α -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 83) 17-cloro-17 α -rodanometil-17 α -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 84) 17-cloro-17 α -rodanometil-17 α -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 85) 17-cloro-17 α -metoximetil-17 α -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 86) 17-cloro-17 α -metoximetil-17 α -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 87) 17-cloro-17 α -metil-17 α -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 88) 17-cloro-17 α -metil-17 α -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-

19
17²

- estra-4,16-dien-3-ona,
- 89) 17-cloro-17 α -etil-17 β -hidroxí-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 90) 17-cloro-17 α -etil-17 β -hidroxí-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 91) 17-cloro-17 α -etinil-17 β -hidroxí-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 92) 17-cloro-17 α -etinil-17 β -hidroxí-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 93) 17-cloro-17 α -hidroximetil-17 β -hidroxí-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 94) 17-cloro-17 α -hidroximetil-17 β -hidroxí-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 95) 17-cloro-17 α -clorometil-17 β -hidroxí-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 96) 17-cloro-17 α -clorometil-17 β -hidroxí-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 97) 17-cloro-17 α -bromometil-17 β -hidroxí-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 98) 17-cloro-17 α -bromometil-17 β -hidroxí-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 99) 17-cloro-17 α -cianometil-17 β -hidroxí-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 100) 17-cloro-17 α -cianometil-17 β -hidroxí-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,

25
170

- 101) 17-cloro-17 α -azidometil-17 α -hidroxi-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-ona,
102) 17-cloro-17 α -azidometil-17 α -hidroxi-7 α -metil-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-ona,
103) 17-cloro-17 α -rodanometil-17 α -hidroxi-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-ona,
104) 17-cloro-17 α -rodanometil-17 α -hidroxi-7 α -metil-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-ona,
105) 17-cloro-17 α -metoximetil-17 α -hidroxi-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-ona,
106) 17-cloro-17 α -metoximetil-17 α -hidroxi-7 α -metil-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-ona.

Los compuestos de la invención poseen actividad andrógena in vitro y también in vivo (Ensayo de Hershberg en ratas).

Las siguientes afinidades de fijación en el receptor andrógeno ilustran la actividad in vitro.

Ensayos de fijación en el receptor

Medición de la afinidad de fijación en el receptor andrógeno:

La afinidad de fijación fue determinada por la fijación competitiva de una hormona de fijación específica marcada ³H (marcador) y el compuesto a ensayar en receptores del citosol de determinados órganos animales. El objetivo era determinar la saturación del receptor y el equilibrio de la reacción.

Se co-incubó el marcador y concentraciones crecientes del compuesto de estudio (competidor) con fracciones de

2X
1741

citosol que contenían el receptor a 0-4°C durante 18 h. Después de separar el marcador que no se había fijado con suspensión de carbón/dextrano se midió la parte de marcador fijada en el receptor para cada concentración y se determinó la IC50 de la serie de concentraciones. Del cociente de los valores IC50 de la sustancia de referencia y la sustancia de ensayo ($\times 100\%$) se calculó la afinidad de fijación molar relativa (RBA) (RBA de la sustancia de referencia = 100%).

Se seleccionaron las siguientes condiciones de incubación:

Citosol de próstata de rata castrada; las próstatas se conservaron a -30°C;

Amortiguador: TED con 10% glicerol y 2 pM triamcinolonacetona.

Marcador: 3H-metribolona 4 nM;

Sustancia de referencia: 5 α -dihidrotestosterona (DHT).

Compuesto	RBA %
DHT	100
2	46
9	51
17	80
18	105
21	70

Los D-homo-17-cloro-16(17)eno esteroides de la invención demostraron ventajosamente una afinidad de fijación muy

22
100

elevada en el receptor andrógeno.

Los resultados de estos ensayos auguran resultados promisorios para los compuestos de la fórmula general (I) de la invención, tanto para el control de la fertilidad masculina y femenina, la terapia de sustitución hormonal (HRT) tanto en el hombre como en la mujer, como para el tratamiento de enfermedades de origen hormonal en el hombre y la mujer tales como endometriosis, carcinoma de mama o hipogonadismo.

De allí que también sean objeto de la presente invención las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un D-homo-17-clor-16(17)-eno-esteroide de la fórmula general (I) o su sal, si fuera necesario junto con sustancias auxiliares y excipientes de uso farmacéutico.

Estas composiciones farmacéuticas y medicamentos pueden ser previstos para aplicación oral, rectal, vaginal, subcutánea, percutánea, transdérmica, bucal, intravenosa o intramuscular. Además de excipientes y/o diluyentes habituales contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I o su sal. Los medicamentos de la presente invención se preparan de manera conocida y en dosis apropiadas, con los excipientes o diluyentes sólidos o líquidos habituales y las sustancias auxiliares técnico-farmacéuticas adecuadas según la forma de aplicación deseada. Las preparaciones preferidas son para administración oral. Tales formas de administración son p.ej. Comprimidos, comprimidos

23
101

recubiertos, grageas, cápsulas, píldoras, parches, polvos, soluciones, o suspensiones o también formas de depósito.

Naturalmente que también son posibles preparaciones para administración parenteral, como soluciones inyectables. Otras preparaciones pueden ser en forma de supositorios y de medios para uso vaginal.

Los comprimidos se pueden obtener, por ejemplo, mezclando la sustancia activa con sustancias auxiliares conocidas, tales como diluyentes inertes como dextrosa, azúcar, sorbita, manita, polivinilpirrolidona, sustancias que favorecen la disgregación del comprimido como almidón de maíz o ácido alginico, aglutinantes como almidón o gelatina, sustancias deslizantes como estearato de magnesio o talco y/o sustancias destinadas a obtener un efecto de depósito como carboxilpolimetileno, carboxilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa o polivinilacetato. Los comprimidos también pueden constar de varias capas.

Las grageas se pueden obtener recubriendo núcleos análogos a los comprimidos con sustancias habituales para este fin, como p.ej. polivinilpirrolidona o goma-laca, goma arábiga, talco, óxido de titanio o azúcar. También el recubrimiento de las grageas puede ser de varias capas y usarse las sustancias auxiliares mencionadas para los comprimidos.

Las soluciones o suspensiones que contienen los

24
1002

compuestos de la fórmula general I de la invención pueden contener adicionalmente sustancias mejoradoras del sabor tales como sacarina, ciclamato o azúcar y p. ej. Sustancias aromáticas como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener sustancias que favorecen la suspensión como carboximetilcelulosa sódica o sustancias conservantes como p-hidroxibenzoatos.

Las cápsulas que contienen compuestos de la fórmula general I se pueden preparar mezclando el o los compuestos de la fórmula general I con un excipiente inerte como azúcar de leche o sorbita y encapsulando la mezcla en cápsulas de gelatina. Se pueden preparar supositorios apropiados, por ejemplo, mezclando con excipientes previstos para ese fin como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

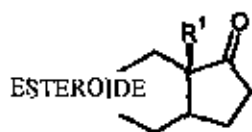
Para preparar los compuestos de la fórmula general I con las estructuras parciales A-F se pueden emplear estructuras esteroides básicas conocidas. Se pueden usar p.ej., las siguientes estructuras esteroides básicas:

Para A: 6-metoxi-3,5-ciclo-androstan-17-ona

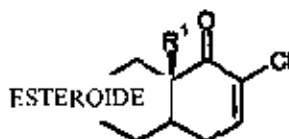
Para B: 3,3-dimetoxi-estr-5(10)-en-17-ona (DD 79-213049), 18a homo-3,3-dimetoxi-estr-5(10)-en-17-ona

Para C,D,E,F : epiandrosterona

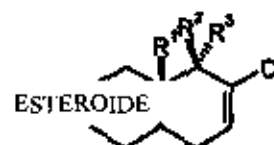
También se pueden usar compuestos de la fórmula general II con las estructuras parciales A-F que se protegen de manera apropiada con métodos conocidos para el técnico.

25
183

II



III



I

Para preparar los compuestos de la fórmula general I con las estructuras parciales A-F se hacen reaccionar compuestos enólicos de la 17-cetona de la fórmula general II con las estructuras parciales A-F, que han sido debidamente protegidas o las estructuras básicas esteroides mencionadas más arriba con diclorocarbano, con lo cual se obtienen compuestos de la fórmula general III, donde ESTEROIDE puede significar las estructuras parciales A-F o las estructuras básicas esteroides. Los compuestos enólicos de las 17-cetonas que se usan preferentemente son éteres de trialquilsililenol. Como es de conocimiento del técnico, el diclorocarbano se puede obtener a partir de cloroformo, por tratamiento con bases como p. ej. hidróxido de potasio o a partir de sal sódica del ácido tricloracético, calentando en un solvente apropiado como p. ej. dimetoxietano, tetracloretileno o cloroformo, convenientemente con adición de un catalizador de transferencia de fase. A continuación, los compuestos de la fórmula general III se reducen y en caso necesario se sustituyen según métodos corrientes, conocidos por el técnico para compuestos de la fórmula general I.

Los ácidos inorgánicos que se pueden usar para formar

26
120-1

sales farmacéuticamente tolerables de los compuestos de la fórmula general I de la invención son, entre otros: ácido clorhídrico, -bromhídrico, -sulfúrico y -fosfórico; los ácidos orgánicos que se pueden usar son, entre otros: ácido acético, -propiónico, -maleico, -fumárico, -succínico, -benzoico, -ascórbico, -oxálico, -salicílico, -tartárico, -cítrico, -láctico, -málico, -mandélico, -cinámico y -metansulfónico.

La invención se explica a continuación por medio de ejemplos:

Ejemplo 1

Síntesis de 17-cloro-17aß-hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona

Etapas 1: 6-metoxi-3,5-ciclo-androstan-17-ona:

Se disuelven 35 g dehidroepiandrosterona en 150 ml piridina y se mezclan con 58 g cloruro de ácido toluensulfónico a 0°C. Al cabo de 24 horas se vierte en agua helada y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se aspira y se lava con agua. El residuo se calienta en 1 litro metanol con 20 g acetato de sodio durante 1 hora a reflujo. Se concentra a 200 ml y se prepara extractivamente con cloroformo. Se obtiene 6-metoxi-3,5-ciclo-androstan-17-ona en forma de aceite amarillo.

Etapas 2 6-metoxi-3,5-ciclo-17-[(trimetilsilil)oxi]-androstan-16-eno:

Se disuelven 37 g 6-metoxi-3,5-ciclo-androstan-17-ona en

27
10,5

150 ml THF y se mezclan a -60°C con 100 ml solución 2M de diisopropilamida de litio. Después de 1 hora se adicionan 27 ml trimetilclorosilano y se deja calentar a temperatura ambiente. Se vierte sobre 1 litro de solución saturada de bicarbonato de sodio y se prepara en forma extractiva con acetato de etilo. El 6-metoxi-3,5-ciclo-17-[(trimeilsilil)oxi]androstan-16-eno obtenido se sigue elaborando directamente.

Etapas 3 17-cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homo-androstan-16-en-17a-ona:

Se calienta 6-metoxi-3,5-ciclo-17-[(trimeilsilil)oxi]androstan-16-eno en 400 ml cloroformo con 141 g sal de sodio del ácido tricloracético y 3,3 g cloruro de bencil-trietilamonio durante 2 horas a reflujo. Se vierte en 1 litro de solución saturada de bicarbonato de sodio, se prepara en forma extractiva con cloroformo y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 17-cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homo-androstan-16-en-17a-ona.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02 (s, 3H, H-18), 1.10 (s, 3H, H-18), 3.35 (s, 3H, 6-OMe), 7.02 (dd, 1H, $J=2.3, 6.2\text{Hz}$, H-16)

Etapas 4 17-cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homo-androstan-16-en-17a-ol:

Se reducen 24 g 17-cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homoandrostan-16-en-17a-ona en 400 ml metanol con 8,5 g borhidruro de sodio agregando 17 g $\text{Ce}(\text{III})$ -nitrato a 0°C . Luego

28
100P

se concentra a la mitad del volumen, se acidifica con ácido acético al 30% y se prepara en forma extractiva con cloroformo. El 17-cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homoandrostan-16-en-17a β -ol se sigue elaborando directamente.

Etapas 5 17a β -acetoxi-17-cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homoandrostan-16-eno:

Se acetilan 23 g 17-cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homoandrostan-16-en-17a β -ol en 60 ml piridina y 50 ml acetanhidrido. Después de la preparación se obtiene 17a β -acetoxi-17-cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homoandrostan-16-eno, el que se sigue elaborando directamente.

Etapas 6 17a β -acetoxi-17-cloro-17a-homoandrost-5,16-dien-3 β -ol:

Se calientan 1 hora a reflujo 25 g 17a β -acetoxi-17-cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homoandrostan-16-eno en 200 ml acetona, 21 ml agua y 6 ml ácido perclórico al 60%. Luego se neutraliza con solución de bicarbonato de sodio al 10% y se concentra. El residuo se prepara en forma extractiva con acetato de etilo. Después de concentrar el extracto orgánico se obtiene 17a β -acetoxi-17-cloro-17a-homoandrost-5,16-dien-3 β -ol, el que se sigue elaborando directamente.

Etapas 7 17a β -acetoxi-17-cloro-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona:

Se calientan a reflujo 24 g 17a β -acetoxi-17-cloro-17a-homoandrost-5,16-dien-3 β -ol en 350 ml tolueno con 174 ml

167

ciclohexanona y 10 g isopropilato de aluminio durante 1 hora. Después de preparación extractiva y cromatografía en gel de sílice se obtiene 17a β -acetoxi-17-cloro-17a-homondrost-4,16-dien-3-ona que se sigue elaborando directamente.

Etapas 8 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona:

Se calientan a reflujo 12 g 17a β -acetoxi-17-cloro-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona en una solución de 8 g hidróxido de potasio en 200 ml metanol durante 1 hora. La solución se acidifica con ácido clorhídrico 1N y se concentra lo más posible. El residuo se prepara en forma extractiva con agua y acetato de etilo. Después de concentrar el extracto orgánico se obtiene 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona.

¹H-NMR (CDCl₃): 0.91 (s, 3H, H-18), 1.18 (s, 3H, H-19), 3.80 (m, 1H, H-17a), 5.73 (s, 1H, H-4), 5.87 (dd, 1H, J=1.9, 5.4Hz, H-16)

Ejemplo 2

Síntesis de 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona

Etapas 1 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,6,16-trien-3-ona:

5 g 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona se someten a ebullición durante 30 min. con 7 g cloroanilo en 200 ml ter-butanol. Se deja enfriar y se

28
983

concentra hasta secar. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,6,16-trien-3-ona.

Etapas 2 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona:

A una solución de yoduro de metilmagnesio (preparada con 2,5 g magnesio y 6,4 ml yoduro de metilo en 80 ml éter dietílico) se adicionan 80 ml THF, se enfría a -5°C y se adiciona 1 g acetato de cobre, monohidrato (disuelto en 50 ml THF). Se enfría a -20°C y luego se agrega por gotas una solución de 5 g 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,6,16-trien-3-ona en 80 ml THF. Al cabo de 2 horas se vierte en agua helada / ácido sulfúrico 1M y se extrae 3 veces con 80 ml acetato de etilo. El extracto orgánico seca y se concentra. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice. Para mayor purificación se recrystaliza con acetato de etilo. Se obtiene 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona.

¹H-NMR (CDCl₃): 0.75 (d, 3H, J=7 Hz, 7-Me) 0.91 (s, 3H, H-18), 1.18 (s, 3H, H-19), 3.81 (m, 1H, H-17a), 5.73 (s, 1H, H-4), 5.86 (m, 1H, H-16)

Ejemplo 3

Síntesis de 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona

Etapas 1: 17-cloro-17a β -hidroxi-4 ξ ,5 ξ -epoxi-17a-homoandrost-

m
194**16-en-3-ona:**

Se disuelven 2g 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona en 120 ml metanol y 70 ml THF y se mezcla a 10 °C con 20 ml solución de peróxido de hidrógeno (35%). Se adicionan 5 ml solución al 10% de hidróxido de sodio mientras se agita y se agita otras 3 horas. La solución de reacción se concentra a 50 ml, luego se mezcla con 50 ml diclorometano y 25 ml agua y la fase orgánica se separa. Se lava con solución semiconcentrada de tiosulfato, se seca y se concentra hasta secar. El residuo obtenido consiste en una mezcla de epóxidos 4 α ,5 α o 4 β ,5 β y se usa sin otra purificación en la etapa siguiente.

Etapla 2 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona:

Se disuelven 2 g de la mezcla de epóxido de la etapa 1 en 200 ml acetona y se mezcla a 5°C con 12 ml ácido clorhídrico concentrado. Al cabo de 2 horas se neutraliza con solución de sosa y la acetona se aspira. El residuo se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se secan y se concentra. Después de cristalización con acetato de etilo se obtiene 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.91 (s, 3H, H-18), 1.23 (s, 3H, H-19), 3.81 (m; 1H, H-17a), 5.87 (m, 1H, H-16)

Ejemplo 4

22

149

Síntesis de 17-cloro-4,17a β -dihidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona

Se disuelven 2 g de la mezcla de epóxidos de 17-cloro-17a β -hidroxi-5 ξ ,5 ξ -epoxi-17a-homoandrost-16-en-3-ona en 20 ml ácido acético que contiene 2 Vol-% de ácido sulfúrico concentrado. La solución se deja descansar 24 h a 10 °C. Luego se mezcla con 200 ml acetato de etilo y se neutraliza con solución de sosa. La fase orgánica se seca y se concentra. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice y se cristaliza con acetato de etilo.

¹H-NMR (CDCl₃): 0.91(s, 3H, H-18), 1.16 (s, 3H, H-19), 3.81(m, 1H, H-17a), 5.87(m, 1H, H-16), 6.08 (s, 1H, 4-OH).

Ejemplo 5

Síntesis de 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-1,4,16-trien-3-ona

Se agitan 2 g 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona con 1,8 g DDQ en 60 ml tolueno durante 60 horas a 85 °C. Se retira el precipitado por filtrado, se vuelve a lavar con tolueno y el filtrado se concentra. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice y se recrystaliza con acetato de etilo.

¹H-NMR (CDCl₃): 0.95 (s, 3H, H-18), 1.23 (s, 3H, H-19), 3.79 (sbr, 1H, H-17a), 5.85 (m, 1H, H-16), 6.07 (m, 1H, H-4), 6.24(dd, J=1.9, 10 Hz; 1 H, H-2), 7.07(d, J= 10 Hz, 1H, H-1)

Ejemplo 6

Síntesis de 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17 α -homoandrost-1,4,16-trien-3-ona

Se prepara en forma análoga a lo descrito para 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-1,4,16-trien-3-ona, a partir de 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona.

Ejemplo 7

Síntesis de 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona

Etapas 1 3,3-dimetoxi-17-[(trimetilsilil)oxi]-estra-5(10),16-dieno:

Se disuelven 37 g 3,3-dimetoxi-estr-5(10)-en-17-ona en 150 ml THF y se mezclan a -60°C con 100 ml solución 2M de diisopropilamida de litio. Después de 1 hora se agregan 27 ml trimetilclorosilano y se deja calentar a temperatura ambiente. Se vierte sobre 1 litro solución saturada de bicarbonato de sodio y se prepara en forma extractiva con acetato de etilo. El 3,3-dimetoxi-17-[(trimetilsilil)oxi]-estra-5(10),16-dieno se sigue elaborando directamente.

Etapas 2 17-cloro-17a-homo-3,3-dimetoxi-estra-5(10),16-dien-17a-ona:

Se calienta a reflujo 3,3-dimetoxi-17-[(trimetilsilil)oxi]-estr-5(10),16-dieno en 400 ml cloroformo con 141 g sal de sodio del ácido tricloracético y 3,3 g cloruro de benciltrietilamonio durante 2 horas. Se vierte en 1 litro solución saturada de bicarbonato de sodio, se prepara en

39
142

forma extractiva con cloroformo y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 17-cloro-17a-homo-3,3-dimetoxi-estra-5(10),16-dien-17a-ona.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.06 (s, 3H, H-18), 3.21 (s, 3H, OMe), 3.24 (s, 3H, OMe), 7.02 (m, 1H, H-16)

Etapas 3 17-cloro-17aβ-hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona:

Se reducen 24 g 17-cloro-17a-homo-3,3-dimetoxi-estra-5(10),16-dien-17a-ona en 400 ml metanol con 8,5 g borhidruro de sodio agregando 17 g Cer(III)-nitrato a 0°C. Luego se concentra a la mitad del volumen, se acidifica con ácido acético al 30% y se prepara en forma extractiva con cloroformo. El residuo se agita en 400 ml metanol agregando 50 ml ácido sulfúrico 6N durante 2 horas a 45-50°C. Después de neutralizar con solución saturada de bicarbonato de sodio se retiran por destilación al vacío 300 ml y se preparan en forma extractiva. Para purificar se someten a cromatografía en gel de sílice y se obtiene 17-cloro-17aβ-hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona.

¹H-NMR (CDCl₃): 0.92 (s, 3H, H-18), 3.82 (sbr, 1H, H-17a), 5.83 (m, 1H, H-4), 5.87 (m, 1H, H-16)

Ejemplo 8

Síntesis de 17-cloro-17aβ-hidroxi-7α-metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona.

Etapas 1 17-cloro-17aβ-hidroxi-17a-homo-estra-4,6,16-trien-

35
143

3-ona:

La 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,6,16-trien-3-ona se puede obtener fácilmente de 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona según el método de J.A.Campbell et al (Steroids 1963, 317).

Etapas 2 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona:

A una solución de yoduro de metilmagnesio (preparada con 2,5 g magnesio y 6,4 ml yoduro de metilo en 80 ml éter dietílico) se agregan 80 ml THF, se enfría a -5°C y se adiciona 1 g acetato de cobre, monohidrato (diluido en 50 ml THF). Se enfría a -20°C y luego se agrega por gotas una solución de 5 g 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estr-4,6,16-trien-3-ona en 80 ml THF. Al cabo de 2 horas se vierte sobre agua helada / ácido sulfúrico 2N y se extrae 3 veces con 80 ml acetato de etilo. El extracto orgánico se seca y se concentra. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice. Para mayor purificación se recrystaliza con acetato de etilo. Se obtiene 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.75 (d, 3H, $J=7$ Hz, 7-Me) 0.93 (s, 3H, H-18), 3.83 (m, 1H, H-17a), 5.83 (s, 1H, H-4), 5.87 (m, 1H, H-16)

Ejemplo 9

Síntesis de 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-

23b
194

dien-3-ona

Etapas 1 17-cloro-17a β -hidroxi-4 ξ ,5 ξ -epoxi-17a-homo-estra-16-en-3-ona:

Se disuelven 2g 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona en 120 ml metanol y 70 ml THF y se mezcla a 10°C con 20 ml solución de peróxido de hidrógeno (35%). Mientras se agita se adicionan 5 ml solución de hidróxido de sodio al 10% y se agita 3 horas. La solución de reacción se concentra a 50 ml, luego se mezcla con 50 ml diclorometano y 25 ml agua y la fase orgánica se separa. Se lava con solución semiconcentrada de tío-sulfato, se seca y se concentra hasta secar. El residuo obtenido consiste en una mezcla de epóxidos 4 α ,5 α o 4 β ,5 β y se usa sin otra purificación en la etapa siguiente.

Etapas 2 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona:

Se disuelven 2 g de la mezcla de epóxidos (etapa 1) en 200 ml acetona y se mezclan a 5°C con 12 ml ácido clorhídrico concentrado. Al cabo de 2 horas se neutraliza con solución de sosa y la acetona se aspira. El residuo se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se secan y se concentra. Después de cristalización con acetato de etilo se obtiene 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.94(s, 3H, H-18), 3.83 (m, 1H, H-17a),

37
1a)

5.88 (m, 1H, H-16).

Ejemplo 10

Síntesis de 17-cloro-4,17a β -dihidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona

Se disuelven 2 g de la mezcla de epóxidos 17-cloro-17a β -hidroxi-4 ξ ,5 ξ -epoxi-17a-homo-estra-16-en-3-ona en 20 ml ácido acético que contiene 2 Vol-% ácido sulfúrico concentrado. La solución se deja descansar 24 h a 10 °C. Luego se mezcla con 200 ml acetato de etilo y se neutraliza con solución de sosa. La fase orgánica se seca y se concentra. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice y se cristaliza con acetato de etilo:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.92 (s, 3H; H-18), 3.82 (m, 1H, H-17a), 5.87 (m, 1H, H-16), 6.10 (s, 1H, 4-OH)

Ejemplo 11

Síntesis de 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3-ona

Etapas 1 3 β -trimetilsililoxi-5 α -H-androstan-17-ona:

Se disuelven 10 g epiandrosterona en 75 ml DMF y 60 ml piridina y se mezclan a temperatura ambiente con 25 ml trimetilclorosilano. Al cabo de 90 minutos se vierte sobre 300 ml solución saturada de bicarbonato de sodio, se aspira, se lava con agua y se seca. Se obtiene 3 β -trimetilsililoxi-5 α -H-androstan-17-ona.

Etapas 2 3,17-di-(trimetilsililoxi)-5 α -H-androst-16-eno:

230
196

Se disuelven 12 g 3 β -trimetilsililoxi-5 α -H-androstan-17-ona en 50 ml THF y se mezclan a -60°C con 33 ml solución 2M de diisopropilamida de litio. Al cabo de 1 hora se agregan 9 ml trimetilclorosilano y se deja calentar a temperatura ambiente. Se vierte sobre 300 ml solución saturada de bicarbonato de sodio y se prepara extractivamente con acetato de etilo. El 3,17-di-(trimetilsililoxi)-5 α -H-androst-16-eno se sigue elaborando directamente.

Etapas 3 17-cloro-3 β -trimetilsililoxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-17-ona:

El 3 β ,17-di-(trimetilsililoxi)-5 α -H-androst-16-eno se calienta a reflujo en 400 ml cloroformo con 47 g sal de sodio del ácido tricloracético y 1,1 g cloruro de benciltrietilamonio durante 2 horas. Se vierte en 300 ml solución saturada de bicarbonato de sodio, se prepara de manera extractiva con cloroformo y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 17-cloro-3 β -trimetilsililoxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-17-ona.

Etapas 4 17-cloro-3 β -acetoxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-17a β -ol:

8 g 17-cloro-3 β -trimetilsililoxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-17-ona en 200ml THF se transforman con 8 g fluoruro de tetrabutilamonio. Después de preparación extractiva con acetato de etilo se obtiene 17-cloro-3 β -hidroxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-17-ona, que se acetila con 20 ml piridina y

B9
19A

15 ml acetanhidrido. La 17-cloro-3 β -acetoxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-17-ona así obtenida se reduce a 0°C en 200 ml metanol con 4 g borhidruro de sodio agregando 6 g cer(III)-nitrato. Luego se concentra a la mitad del volumen, se acidifica con ácido acético al 30% y se prepara en forma extractiva con cloroformo. Se obtiene 17-cloro-3 β -acetoxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-17a β -ol:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.80 (s, 3H, H-18), 0.85 (s, 3H, H-19), 2.02 (s, 3H, 3-acetato) 3.79 (m, 1H, H-17a), 4.68 (m, 1H, 3-H) 5.85 (m, 1H, H-16):

Etapa 5 17-cloro-17a β -tetrahidropirani-loxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3-ona:

El 17-cloro-3 β -acetoxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-17a β -ol (5 g) obtenido se transforma con 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de tosilato de piridinio en 100 ml diclorometano, en el 17a β -tetrahidropirani-léter y el acetato en posición 3 β se saponifica con 5 g hidróxido de potasio en 100 ml metanol en ebullición. Se obtienen 5 g 17-cloro-17a β -tetrahidropirani-loxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3 β -ol, el que se calienta en 120 ml tolueno con 35 ml ciclo-hexanona y 2 g isopropilato de aluminio durante 1 hora a reflujo. Después de preparación extractiva y cromatografía en gel de sílice se obtiene 17-cloro-17a β -tetrahidropirani-l-oxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3-ona.

Etapa 6 17-cloro-17a β -hidroxí-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-

10
198

3-ona:

Se agitan 3 g 17-cloro-17a β -tetrahidropirani-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3-ona en 150 ml ácido acético al 80% durante 2 horas a 60 °C. Se neutraliza con hidróxido de sodio 2N y se prepara extractivamente. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice se obtiene 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3-ona:

¹H-NMR (CDCl₃): 0.88 (s, 3H, H-18), 1.00 (s, 3H, H-19), 3.80(m, 1H, H-17a), 5.86(m, 1H, H-16).

Ejemplo 12

Síntesis de 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -H-androst-1,18-dien-3-ona.

5 g 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3-ona se mezclan mientras se agita en 100 ml THF con 5 g hidrobromuro de piridinio-perbromuro. Después de 15 minutos se agregan 250 ml solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con cloroformo, se seca y se concentra. El residuo se calienta con 5 g carbonato de litio y 10 g bromuro de litio en 100 ml DMF durante 6 horas a reflujo. Se deja enfriar, se diluye con 500 ml tolueno, se lava con agua, se seca y se concentra. Se purifica por cromatografía en gel de sílice y se recristaliza con acetato de etilo: Se obtiene 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -H-androst-1,16-dien-3-ona:

¹H-NMR (CDCl₃): 0.91 (s, 3H, H-18), 0.99 (s, 3H, H-19), 3.82 (m, 1H, H-17a), 5.85(m, 1H, H-2), 5.86(m, 1H, H-16), 7.12 (d,

A
122

$J = 10 \text{ Hz}$, 1H, H-1).

Ejemplo 13

Síntesis de 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-hidroximetilen-5 α -H-androst-16-en-3-ona

4 g 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3-ona se mezclan en 150 ml tolueno con 3,2 g hidruro de sodio y 8 ml éster etílico del ácido fórmico. Al cabo de 24 horas se hidroliza cuidadosamente con agua. Se acidifica con ácido clorhídrico 5N, separa la fase orgánica, se seca y se concentra. Se purifica por cromatografía en gel de sílice y se cristaliza con acetona/hexano. Se obtiene 17-cloro-17a β -hidroxi-2-hidroximetilen-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3-ona:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.65 (s, 3H, H-18), 0.74 (s, 3H, H-19), 5.19 (d, 1H, $J = 7 \text{ Hz}$, 2-CHO), 5.79 (m, 1H, H-16).

Ejemplo 14

Síntesis de 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-oxa-5 α -H-androst-18-en-3-ona

Se transforman 4 g 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -H-androst-1,16-dien-3-ona en 200 ml ácido acético al 90% con 30 g tetraacetato plúmbico y 280 mg tetraóxido de osmio. Después de 24 horas a temperatura ambiente se diluye con 500 ml agua y se extrae 3 veces con cloroformo. Las fases orgánicas reunidas se alcalizan con hidróxido de sodio 2N y se extraen tres veces con 200 ml hidróxido de sodio 2N. Las fases acuosas reunidas se acidifican con ácido clorhídrico 5N y se