



307699

PATENTE DE INVENCION.

Case 1843-II

37/II/NEK

Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la producción de
compuestos heterocíclicos"

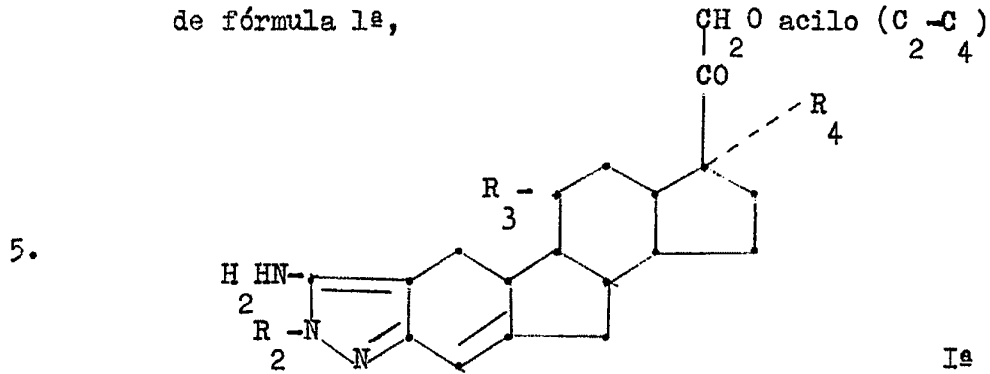
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

La presente invención se relaciona con -
nuevos compuestos heterocíclicos y con un procedi-
miento para la producción de los mismos.

La presente invención proporciona tam-
5. bién derivados esteroide [3,2-c] aminopirazólicos



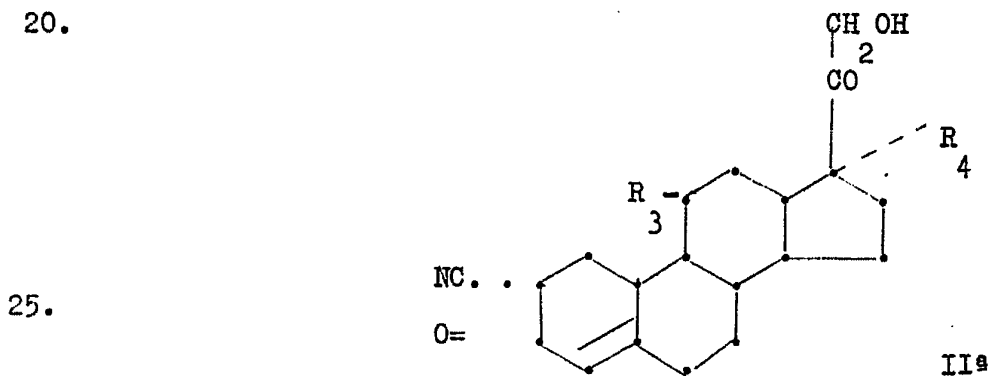
de fórmula I^a,



10. en la que R₁ significa un radical acilo (C-C), R₂ significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo (C-C), fenilo o 1-metil-4-piperidilo, R₃ significa un átomo de hidrógeno o el radical hidroxilo y R₄ significa un átomo de hidrógeno o el radical hidroxilo y sus sales de adición de ácido con ácidos orgánicos e inorgánicos.

15.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos I^a, caracterizado porque se condensa un derivado catálico de un compuesto de fórmula II^a,

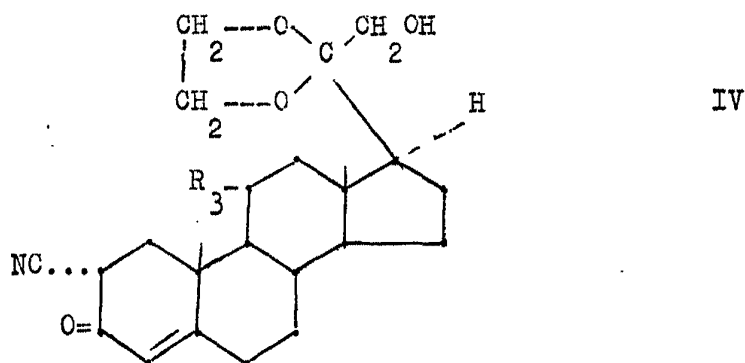


en la que R₃ y R₄ tienen los significados antes indicados, con un compuesto de fórmula III, R₂HN-NH₂, en la que R₂ tiene el significado arriba indicado, se acila el esteroide aminopirazólico resultante en la posi-

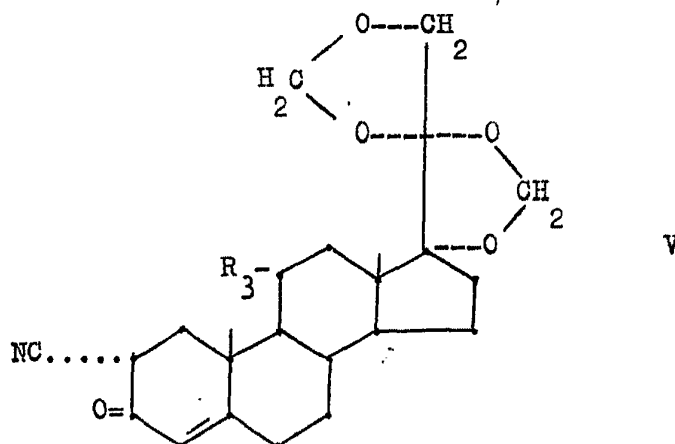
30.



- ción 1', con la condición de que cualquier radical hidroxilo libre que se halle presente en la posición 21 es acilado igualmente, se trata el esteroide acetamidopirazólico resultante con un ácido inorgánico u orgánico diluido con el fin de separar el grupo cetálico y, en caso de resultar un radical hidroxilo libre en la posición 21, se hace reaccionar con un agente de acilación (C_2-C_4) con el fin de acilar en dicha posición 21.
10. Ejemplos de compuestos cetalizados IIa son los compuestos de fórmula general IV,



en la que R_3 tiene el significado antes indicado, y los compuestos de fórmula general V,



en la que R_3 tiene el significado antes indicado.

307699

- 4 -



Cuando se desea producir sales de adición de ácido de los compuestos descritos se hacen reaccionar éstos con un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, benzoico, pícrico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, maleico, fumarico, tartárico, málico y cítrico.

Un método para efectuar el procedimiento del invento es como sigue: Se hace reaccionar el derivado cetálico de un compuesto de fórmula IIIa (por ejemplo

10. 2a-ciano-17a-metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona, 2a-ciano-11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona o 2a-ciano-20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnen-3-ona) y la hidrazina desecada de fórmula III (por ejemplo metilhidrazina, fenilhidrazina, (1-metil-3-piperidil)-hidrazina o la hidrazina misma] en un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol alifático de peso molecular bajo (por ejemplo metanol o etanol) o ácido acético glacial o una mezcla de ácido acético glacial/cloroforno, a la temperatura ambiente o a una temperatura

20. elevada, se aísla el derivado esteroide amino-pirazólico resultante mediante métodos de por sí conocidos y se purifica mediante cristalización y/o mediante conversión en una sal adecuada o mediante adsorción cromatográfica. Cuando se usa un cetal del compuesto IIa como

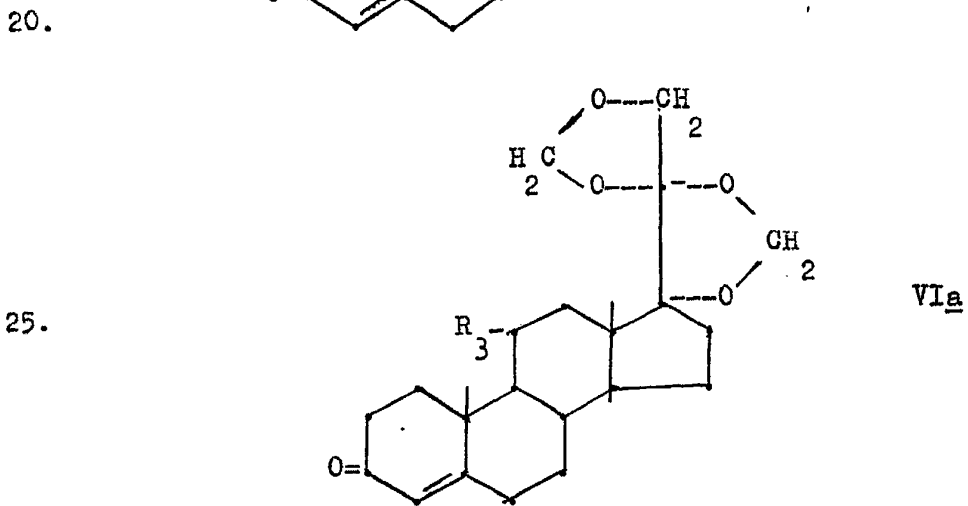
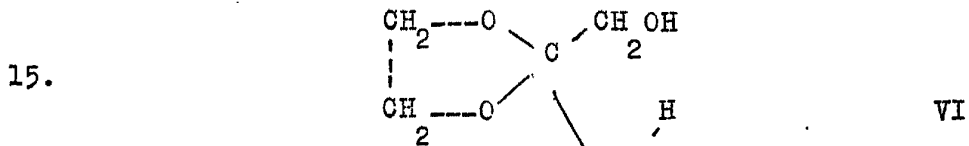
25. material inicial, se acila el compuesto resultante, preferentemente con anhídrido acético o cloruro propionílico en piridina a la temperatura ambiente. Después de aislar y purificar en la forma arriba descrita, se disocia cualquier radical cetálico presente del producto de

30. la acilación resultante mediante tratamiento con ácido

- inorgánico diluido o ácido orgánico diluido en forma -
de por sí conocida y después de la purificación cromatográfica se acila cualquier radical hidroxilo que pueda estar presente en la posición 21 del compuesto decetalizado. Se aísla el producto Ia resultante de la mezcla de la reacción y se purifica mediante cristalización o mediante adsorción cromatográfica.

- Algunos de los derivados cetalizados de los compuestos IIa son conocidos; aquellos que han sido desconocidos hasta ahora pueden producirse, por ejemplo, como sigue:

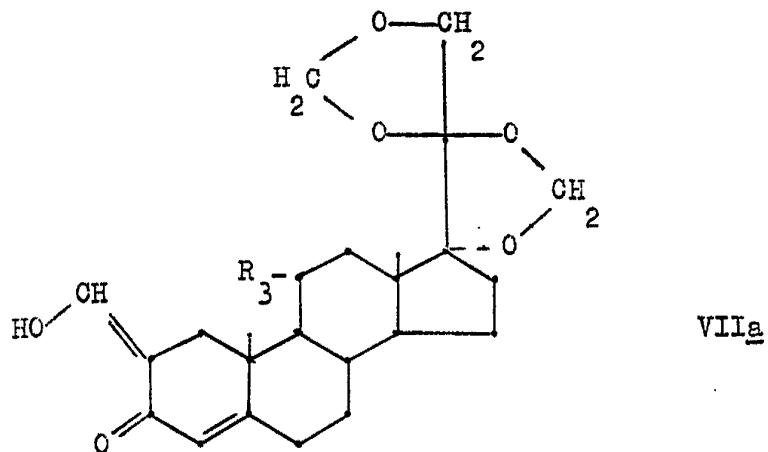
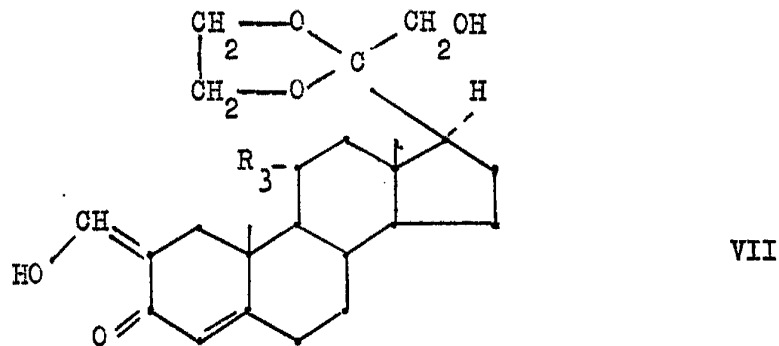
Se hace reaccionar un compuesto de fórmula VI a VIa,



25.
30.



- en la que R_3 tiene el significado antes indicado, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo benceno, con formato etílico e hidruro sódico, luego se cicliza el compuesto hidroximetilénico de fórmula VII o VIIa -
5. resultante,

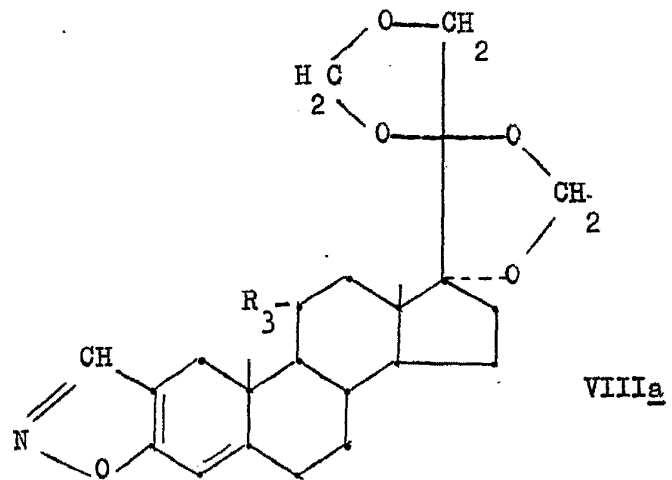
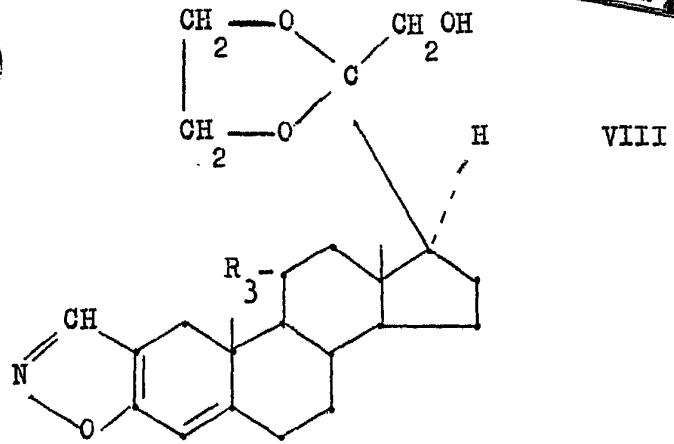


en la que R_3 tiene el significado arriba indicado, con hidroxilamina en un disolvente orgánico, por ejemplo - metanol, etanol o ácido acético, a una temperatura de 50 a 90°C, para dar el derivado isoxazólico de fórmula VIII o VIIIa,

3001



307699



en la que R_3 tiene el significado antes indicado, y luego se trata el compuesto últimamente citado con una base fuerte, por ejemplo metilato sódico, para dar el derivado cetalizado del compuesto IIa deseado.

5. Los compuestos Ia poseen valiosas propiedades farmacodinámicas y pueden ser usados como productos intermedios para la producción de compuestos que poseen propiedades farmacéuticas valiosas. Así, los compuestos Ia tienen una toxicidad relativamente baja, poseyendo al mismo tiempo una pronunciada acción antiflogística o inhibidora de inflamaciones y una acción inhibidora de la serotonina; además tienen una
- 10.

3 076 99

- 7 -



acción antireumática específica. Estos compuestos es -
tán indicados, por lo tanto, para usarse en la terapia
como antiflogísticos o antireumáticos.

- Los compuestos del invento pueden ser usados
5. por si mismos como productos farmacéuticos o en forma
de preparaciones medicinales adecuadas para ser aplica
das en forma entérica o parentérica. Con el fin de pro
ducir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan
los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos
10. que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los
siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

Tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y
ácido esteárico;

- Soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina
15. y aceites vegetales.

Las preparaciones pueden además contener ade-
cuados agentes de conservación, estabilización o humec
tación, facilitadores de la solución, sustancias edul
corantes y colorantes o aromatizantes.

20. La presente invención, por lo tanto, propor -
ciona además composiciones farmacéuticas que contengan,
además de un soporte fisiológicamente aceptable un com
puesto la arriba indicado, farmacéuticamente activo, -
y/o una sal de adición de ácido del mismo.

25. En los siguientes ejemplos no limitativos to-
das las temperaturas están indicadas en grados centí -
grado. Los puntos de fusión son sin corregir.

EJEMPLO 1:

30. 17 α -metil -17 β -hidroxi-4-androsteno [3,2-c]
5'-aminopirazol.

307699

- 9 -



- durante 3 1/2 horas. Después de enfriar, se lava la solución bencénica dos veces en un embudo separador, cada vez con 20 cc de agua helada, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora en un vacío. Se cromatografía la
5. substancia resultante sobre óxido de aluminio neutro, con lo cual se eluye la 2a-ciano-17a-metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona con mezclas de benceno/éter. Punto de fusión 163-165 $^{\circ}$ después de recrystalizar de cloruro metilénico/éter/éter de petróleo. $[\alpha]_D^{23} = +103$ (c = 0.98 en cloroformo).
10. b) Se añaden 4.17 g de 17a-metil-17 β -hidroxi-4-androsteno[2,3-d]isoxazol (producido del compuesto hidroximetilénico mencionado en a) mediante ciclización con hidroxilamina) a una solución de 880 mg de sodio en
15. 80 cc de metanol en una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente, se agita hasta que todo se ha disuelto y se deja reposar la solución amarilla, clara, durante 16 horas. Luego se evapora la solución a una presión de 15 mm Hg, se recoge el residuo en agua helada, se
20. filtra y se lava con agua helada. Luego se suspende la substancia sólida en ácido clorhídrico acuoso 2N, helado, después de sacudir bien se filtra y se lava con ácido clorhídrico 2N helado y agua helada. A continuación se filtra cuidadosamente, se disuelve el residuo del
25. filtro en acetona y después de filtrar se evapora la solución. Luego se disuelve el residuo en cloruro metilénico, se separa la solución de cloruro metilénico del agua restante, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora en un vacío. La 2a-ciano-17a-metil-17 β -hidroxi-4-
30. androsten-3-ona así obtenida cristaliza al ser recogida



307699

en éter. Se filtra y se seca en un vacío a 60°. Punto de fusión 163-165°.

EJEMPLO 2:

17a-metil-17 β -hidroxi-4-androsteno [3,2-c] 1'-metil-5'-aminopirazol.

5.

Se calienta hasta ebullición al reflujo durante 5 horas una solución de 2.0 g de 2a-ciano-17a-metil-17 -hidroxi-4-androsten-3-ona y 2.0 g de hidrazina metilica en 30 cc de etanol. Después de evaporar la mezcla

10.

de la reacción en un vacío, se disuelve el residuo en una pequeña cantidad de metanol y se añade aproximadamente la cantidad cuádruple de éter a la solución y luego se añade éter de petróleo hasta que la solución se vuelva casi turbia. Al enfriar cristaliza el 17a-metil-

15.

17 β -hidroxi-4-androsteno [3,2-c] 1'-metil-5'-aminopirazol. Al concentrar el licor madre y cristalizar una vez más se obtiene una fracción adicional del compuesto. Después de recrystalizar de metanol/agua y de sublimar en un alto vacío a 200-220° el compuesto funde a 235-239°.

20.

Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 255.5 m μ (log $\Sigma = 4.14$). $[\alpha]_D^{22} = +70^\circ$ (c = 1.12 en cloroformo).

EJEMPLO 3:

17a-metil-17 β -hidroxi-4-androsteno [3,2-c] 1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-aminopirazol.

25.

Se calienta al reflujo durante 3 horas una solución de 649 mg de 2a-ciano-17a-metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona y 775 mg de 1-metil-4-piperidil-hidrazina en 15 cc de etanol. Después de evaporar la mezcla de la reacción en un vacío, se disuelve el residuo en

30.

cloruro metilénico, se sacude la solución tres veces -

307699

- 11 -

3001



- con agua helada, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora en un vacío. Se cromatografía el residuo sobre 15 g de óxido de aluminio neutro, con lo cual se eluye el compuesto con mezclas de benceno/cloruro metilénico, cloruro metilénico y principalmente con cloruro metilénico/etanol (9:1). Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 252 m μ (log ϵ = 4.03).

- El 17,17-dimetil-18-nor-4,13-androstadieno [3,2-c] 1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-aminopirazol se produce como derivado. Se obtiene como sigue:

- Mediante la introducción de bromuro de hidrógeno en una solución etanólica de la base se obtiene el dihidro-bromuro de 17,17-dimetil-18-nor-4,13-androstadieno [3,2-c] 1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-aminopirazol, el que funde a 311 $^{\circ}$ (descomposición) después de la recristalización de metanol/éter. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 255 m μ (log ϵ = 4.2)

EJEMPLO 4:

- a) 11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona
[3,2-c] 1'-metil-5'-aminopirazol.

- Se suspenden 500 mg de 2a-ciano-11 β -hidroxi-17a, 20;20,21-bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona en 8 cc de etanol y 16 cc de cloroformo y después de la adición de 535 mg de metilhidrazina se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo hasta el día siguiente (15 horas). Luego se evapora la solución clara en un vacío y se cristaliza el residuo de cloruro metilénico/metanol. Punto de fusión 305-307 $^{\circ}$ (descomposición). Los cristales contienen 1 molécula gramo de metanol de cristalización. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 256.5 m μ (log ϵ = 4.16).



$[\alpha]_D^{22} = +21^\circ$ (c = 0.92 en cloroformo).

b) 11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregneno
[3,2-c]1'-metil-5'-acetamidopirazol.

- Se añaden 9 cc de anhídrido acético a una solución de 884 mg de 11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bis-metilendioxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-metil-5'-aminopirazol en 18 cc de piridina y se deja reposar hasta el día siguiente (aproximadamente 16 horas) a la temperatura ambiente. - Luego se vierte la solución clara dentro de 180 cc de una solución acuosa al 10% de acetato sódico, helada, y se extrae la mezcla una serie de veces con cloruro metilénico. Se lavan los extractos de cloruro metilénico con solución de hidróxido sódico 2 N, helada, se combinan, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora en un vacío. Se purifica el producto crudo mediante cromatografía sobre una cantidad veinte veces mayor de óxido de aluminio básico (actividad III), con lo cual se eluye el compuesto con cloruro metilénico y cloro metilénico/etanol (49:1). Después de recrystalizar de cloruro metilénico/éter, el derivado acetílico funde a 200-210 $^\circ$ (descomposición). Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 262.5 m μ (log ξ = 4.13) $[\alpha]_D^{22} = +30^\circ$ (c = 0.76 en cloroformo).

c) 11 β ,17a-dihidroxi-20-oxo-21-acetoxi-4-pregneno [3,2-c]
25. 1'-metil-5'-acetamidopirazol.

- Se disuelven 984 mg de 11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregneno [3,2-c]1'-metil-5'-acetamidopirazol en 30 cc de ácido fórmico al 80 % por volumen y se deja reposar la solución a la temperatura ambiente durante 20 horas. Luego se diluye la solución mediante la

307699

- 13 -



- adición de 18 cc de agua y se deja reposar durante -
otras 20 horas a la temperatura ambiente. Luego se eva-
pora la solución a una temperatura de baño de 20° en -
un vacío, se recoge el residuo en 15 cc de solución sa-
5. turada acuosa de cloruro sódico, helada, y se ajusta -
la mezcla a un valor pH de 7 mediante la adición por
gotas de solución concentrada de hidróxido sódico mien-
tras se enfría y finalmente mediante la adición de so-
lución saturada de carbonato sódico hidrogenado. Se -
10. filtra el precipitado, se lava con solución saturada -
de carbonato sódico hidrogenado y con solución satura-
da de cloruro sódico, luego se disuelve en etanol, se
filtra la solución hasta que quede clara y se evapora
en un vacío. Se purifica el producto crudo mediante -
15. cromatografía sobre una cantidad 50 veces mayor de gel
de sílice (Merck), con lo cual se eluye el 11 β ,17 α ,21-
trihidroxi-20-oxo-4-pregнено [3,2-c]1'-metil-5'-aceta-
midopirazol con acetona.
- Se disuelven 220 mg del 11 β ,17 α ,21-trihidroxi
20. 20-oxo-4-pregнено [3,2-c]1'-metil-5'-acetamidopirazol -
amorfo, purificado cromatográficamente, en 4 cc de pi-
ridina, se añaden 2 cc de anhídrido acético a la solu-
ción y se deja reposar a la temperatura ambiente duran-
te 16 horas. Luego se añaden 20 cc de solución satura-
25. da de cloruro sódico, helada, se extrae la mezcla una
serie de veces con cloruro metilénico, se lavan los ex-
tractos de cloruro metilénico con solución saturada de
carbonato sódico hidrogenado, helada, se combinan y eva-
poran en un vacío después de secar con sulfato magnési-
30. co. Se cromatografía el producto bruto obtenido en esta



- forma sobre una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice (Merck), con lo cual se eluye el 11 β ,17 α -dihidroxi-20-oxo-21-acetoxi-4-pregнено [3,2-c]1'-metil-5'-acetamidopirazol con cloruro metilénico/acetona (2:1) y (1:1).
5. El compuesto es amorfo. Punto de fusión 210-215 $^{\circ}$ (descomposición). Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 262 m μ , (log ϵ = 4.10). $[\alpha]_D^{22} = +186^{\circ}$ (c = 0.69, cloroformo). Espectro infrarojo (cloruro metilénico): inter alia bandas a 1737 (O-acetilo), 1717 (cetona) y 1695 (N-acetilo) cm $^{-1}$.
- 10.

La 2 α -ciano-11 β -hidroxi-17 α ,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona usada como material inicial se produce como sigue:

- 2-hidroximetileno-11 β -hidroxi-17 α ,20;20,21-bis-metilendioxi-4-pregnen-3-ona.
- 15.

- Se agita ^a la temperatura ambiente hasta el día siguiente (15 a 20 horas) una mezcla de 1.61 g de una suspensión en aceite de hidruro sódico al 50%, 4.5 g de 11 β -hidroxi-17 α ,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona,
20. 68 cc de benceno absoluto y 9 cc de formato etílico, en una atmósfera de nitrógeno después de la adición de 2 gotas de metanol. Se añaden 1.35 cc de metanol a la mezcla de la reacción, luego se agita durante otra $\frac{1}{2}$ hora bajo las mismas condiciones y luego se evapora en un vacío.
25. Se recoge el residuo en cloruro metilénico y se sacude en un embudo separador con solución acuosa de fosfato sódico dihidrogenado al 30%, helada. Después de extraer la fase acuosa dos veces con cloruro metilénico, se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato magnésico y
30. se evaporan en un vacío. El producto crudo espumoso re -

307699

- 15 -



sultante es suficientemente puro para el trabajado ulte
rior.

11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregнено -
[2,3-d]isoxazol.

5. Se añade una mezcla de 1.38 g de clorhidrato de hidroxilamina y 1,85 g de acetato sódico anhidro en 45 cc de ácido acético glacial a una suspensión de 5.73 g de 2-hidroximetileno-11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona cruda en 45 cc de ácido acético -
10. glacial y se agita la mezcla de la reacción resultante a una temperatura de baño de 60° durante 6 horas. Luego se evapora en un vacío, se recoge el residuo en cloruro metilénico y se lava en un embudo separador con agua helada. Después de extraer la fase acuosa dos veces con cloro
15. ruro metilénico, se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato magnésico y se evaporan hasta sequedad. Se cromatografía el producto bruto obtenido en esta forma sobre una cantidad 20 veces mayor de óxido de aluminio neutro (actividad II), con lo cual se eluye el derivado
20. de isoxazolo con mezclas de benceno/éter y con éter puro. Después de recristalizar de cloruro metilénico/éter, funde a 251-253° (descomposición). Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 285 m μ (log ξ = 3.96). $[\alpha]_D^{21} = +36^\circ$ (c = 1.02, cloroformo).
25. 2a-ciano-11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona.

- Se añade una solución de 252 mg de sodio en 10 cc de metanol a una suspensión de 1.56 g de 11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregнено [2,3-d]isoxazol
30. en 25 cc de metanol y 10 cc de tetrahidrofurano y se -



- hierva la mezcla al reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Luego se evapora la solución clara, amarilla, en un vacío, se recoge el residuo en agua helada y se añade fosfato sódico dihidrogenado, sólido, a
5. la suspensión hasta que el valor pH ascienda a 6-7. Se separa el precipitado blanco por filtración y se lava sobre un filtro con solución acuosa de fosfato sódico dihidrogenado al 30%, helada, y con agua helada. Se disuelve el residuo del filtro en cloroformo, y después
10. de separar el agua restante, se seca la solución clorofórmica en un embudo separador con sulfato magnésico y se evapora en un vacío. El compuesto funde a 285-286° (descomposición) después de recristalizar de cloroformo. $[\alpha]_D^{23} = +45^\circ$ (c = 1.28, piridina). Espectro ultravioleta (dioxano): máximo a 239,5 m μ (log ϵ = 4.17).
- 15.

EJEMPLO 5:

a) 11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregnenol [3,2-c]1'-fenil-5'-aminopirazol.

- Se añaden 2.26 g de fenilhidrazina a una suspensión de 3.0 g de 2a-ciano-11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona en 75 cc de ácido acético glacial y se calienta la mezcla hasta una temperatura de baño de 70° durante varias horas hasta que todo está disuelto. Se deja reposar la solución clara a la
20. temperatura ambiente hasta el día siguiente (aproximadamente 15 horas) y luego se evapora en un vacío. Se recoge el residuo en cloruro metilénico y se sacude en un
25. embudo separador con solución de hidróxido sódico 2 N, helada. Después de extraer la fase acuosa dos veces con
30. cloruro metilénico, se secan las fases orgánicas combi-

307699

- 17 -



- nadas con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. -
Se cromatografía el producto crudo sobre una cantidad 30
veces mayor de óxido de aluminio neutro (actividad II), -
con lo cual se eluye el esteroide pirazol con benceno/ -
5. cloruro metilénico (4:1) y (2:1). Se cristaliza de bence
no/éter. Punto de fusión 275-276° (descomposición). Es-
pectro ultravioleta (etanol): máximo a 282 mμ (log ϵ =
4.36). $[\alpha]_D^{23} = -5^\circ$ (c = 0.92, cloroformo).
- b) 11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregneno
10. [3,2-c]1'-fenil-5'-acetamidopirazol.
- Se disuelven 2.55 g de 11 β -hidroxi-17a,20;20,21
bismetilendioxi-4-pregneno [3,2-c]1'-fenil-5'-aminopira -
zol en 50 cc de piridina absoluta, se añaden 25 cc de an
hidrido acético a la solución y se deja reposar a la tem
15. peratura ambiente hasta el día siguiente (aproximadamen
te 15 horas). Luego se vierte la solución dentro de 400
cc de una solución acuosa de acetato sódico al 10%, helada,
y después de reposar durante corto tiempo se extrae
la mezcla una serie de veces con cloruro metilénico. Se
20. lavan los extractos de cloruro metilénico con solución
de hidróxido sódico 2 N, helada, se combinan, se secan -
con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Se puri
fica el producto bruto mediante cromatografía sobre una
cantidad 20 veces mayor de óxido de aluminio básico (ac
25. tividad II), con lo cual se eluye el derivado acetílico
con benceno/cloruro metilénico (2:1) y (1:1), con cloru
ro metilénico y con cloruro metilénico/etanol (49:1). Se
separa un producto lateral, contenido en las primeras -
fracciones, mediante la cromatografía de estas fraccio
30. nes una vez más sobre óxido aluminico o sobre gel de -



- sílice se efectúa la elución con cloruro metilénico/ - acetona (9:1). El compuesto acetílico es oleoso. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 285.5 m μ ($\log \xi = 4.20$). Espectro infrarojo (cloruro metilénico): inter alia bandas a 1700 (acetilo) y 1095 (cetal) cm⁻¹.
5. c) 11 β ,17a-dihidroxi-20-oxo-21-acetoxi-4-pregneno - [3,2-c]1'-fenil-5'-acetamidopirazol.
10. Se disuelven 3.51 g de 11 β -hidroxi-17a,20;20, 21-bismetilendioxi-4-pregneno [3,2-c]1'-fenil-5'-acetamidopirazol en 100 cc de ácido fórmico al 80 % por volumen, a la temperatura ambiente. Después de reposar durante 20 horas, se diluye la solución mediante la adición de 60 cc de agua y se deja reposar durante otras 20 horas a la temperatura ambiente. Luego se evapora la solución en un vacío a una temperatura de baño de 20 $^{\circ}$, se recoge el residuo en 50 cc de solución saturada acuosa de cloruro sódico y se ajusta la mezcla a un valor pH de 6-7 mediante la adición por gotas de solución concentrada de hidróxido sódico mientras se enfría. Se filtra el precipitado, se lava con solución saturada de cloruro sódico, se disuelve en etanol, se filtra la solución hasta que esté clara y se evapora en un vacío. Se cromatografía el producto bruto sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice, con lo cual
15. se efectúa la elución con cloruro metilénico/acetona - (4:1), (2:1), (1:1) y con acetona. Los productos de elución con cloruro metilénico/acetona (1:1) y los productos de elución con acetona contienen el 11 β ,17a,21-trihidroxi-20-oxo-4-pregneno [3,2-c]1'-fenil-5'-acetamidopirazol amorfo.
20. Se filtra el precipitado, se lava con solución saturada de cloruro sódico, se disuelve en etanol, se filtra la solución hasta que esté clara y se evapora en un vacío. Se cromatografía el producto bruto sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice, con lo cual
25. se efectúa la elución con cloruro metilénico/acetona - (4:1), (2:1), (1:1) y con acetona. Los productos de elución con cloruro metilénico/acetona (1:1) y los productos de elución con acetona contienen el 11 β ,17a,21-trihidroxi-20-oxo-4-pregneno [3,2-c]1'-fenil-5'-acetamidopirazol amorfo.
30. pirazol amorfo.

307699



- Se disuelven 1.81 g de $11\beta,17\alpha,21$ -trihidroxi-20-oxo-4-pregнено [3,2-c]1'-fenil-5'-acetamidopirazol en 35 cc de piridina bsoluta, se añaden 4 cc de anhídrido acético a la solución y se deja reposar durante aproximadamente 16 horas a la temperatura ambiente. Luego se vierte la solución dentro de 300 cc de una solución saturada acuosa de cloruro sódico, helada, se extrae la mezcla una serie de veces con cloruro metilénico, se lavan los extractos de cloruro metilénico con solución saturada de carbonato sódico hidrogenado, helada, se combinan, se secan con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Se cromatografía el producto bruto sobre una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice. El $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-20-oxo-21-acetoxi-4-pregнено [3,2-c]1'-fenil-5'-acetamidopirazol se eluye con cloruro metilénico/acetona (4:1). El compuesto es amorfo. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 285 m μ ($\log \epsilon = 4.40$), $[\alpha]_D^{22} = +146^\circ$ ($c = 1.22$, cloroformo). Espectro infrarojo (cloruro metilénico): inter alia bandas a 1743 (O-acetilo), 1723 (cetona) y 1692 (N acetilo) cm^{-1} .

EJEMPLO 6:

a) 11β -hidroxi- $17\alpha,20;20,21$ -bismetilendioxi-4-pregнено [3,2-c]1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-aminopirazol.

- Se calienta al reflujo hasta que hierva lentamente una mezcla de 1.97 g de 2a-ciano- 11β -hidroxi- $17\alpha,20;20,21$ -bismetilendioxi-4-pregnen-3-ona y 1.77 g de 1-metil-piperidil-(4)-hidrazina en 40 cc de cloroformo y 40 cc de ácido acético glacial a una temperatura de baño de 80° durante aproximadamente 17 horas. Luego se evapora la solución amarilla clara en un vacío, se di -



- suelve el residuo en cloruro metilénico, se lava la solución dos veces con solución de hidróxido sódico 2 N, helada, se seca con sulfato magnésico y se evapora en un vacío. El producto bruto puede ser purificado mediante disolución en cloruro metilénico, filtrando la solución de cloruro metilénico a través de una cantidad 20 veces mayor de óxido aluminico básico (actividad IV), evaporando el filtrado y recristalizando la substancia resultante de etanol. Punto de fusión 292-294°. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 257 m μ ($\log \epsilon = 4.19$).
5. b) 11 β -hidroxi-17 α ,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregнено [3,2-c]1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-acetamidopirazol.
10. Se añaden 4 cc de anhídrido acético a una solución de 2.27 g de 11 β -hidroxi-17 α ,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregнено [3,2-c]1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-aminopirazol en 36 cc de piridina absoluta a la temperatura ambiente y se deja reposar durante aproximadamente 15 horas. Luego se vierte la solución de la reacción dentro de 200 cc de solución de acetato sódico al 10%, helada, después de haber reposado durante corto tiempo se extrae la mezcla una serie de veces con cloroformo, se lavan las fases orgánicas con solución de hidróxido sódico 2 N, helada, se combinan, se secan con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Se cromatografía el producto bruto sobre una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice, con lo cual se eluye el derivado acetílico con cloruro metilénico/metanol (4:1), (2:1) y (1:1). El compuesto funde a 285-287° después de recristalizar de acetona. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a -
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

307699

- 21 -



263 m μ ($\log \xi = 4.14$. $[\alpha]_D^{23} = +23^{\circ}$ ($c = 1.39$, cloroformo).

c) 11 β -17a-dihidroxi-20-oxo-21-acetoxi-4-pregneno [3,2-c]1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-acetamidopirazol.

- Se disuelve 1.0 g de 11 β -hidroxi-17a,20;20,21-bismetilendioxi-4-pregneno [3,2-c]1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-acetamidopirazol en 30 cc de ácido fórmico al 80% por volúmen, a la temperatura ambiente. Después de reposar durante aproximadamente 20 horas, se diluye la solución con 18 cc de agua y se deja reposar durante otras 20 horas a la temperatura ambiente. Luego se evapora la solución en un vacío a una temperatura de baño de 20 $^{\circ}$, se recoge el residuo en 15 cc de solución saturada acuosa de cloruro sódico, se ajusta la mezcla a un valor pH de 8 mediante la adición por gotas de solución concentrada de hidróxido sódico mientras se enfría, se separa el precipitado por filtración, se lava con solución saturada acuosa de carbonato sódico hidrogenado y con solución saturada de cloruro sódico, se disuelve en etanol, se filtra la solución hasta que esté clara y se evapora en un vacío. Se cromatografía el producto bruto sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice, con lo cual se eluye el 11 β ,17a,21-trihidroxi-20-oxo-4-pregneno [3,2-c]1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-acetamidopirazol amorfo con cloruro metilénico/metanol (4:1); (2:1) y (1:1).

- Se añade 1 cc de anhídrido acético a una solución de 500 mg de 11 β ,17a,21-trihidroxi-20-oxo-4-pregneno [3,2-c]1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-acetamidopirazol en 9 cc de piridina absoluta y se deja reposar a la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. Luego



- go se añade 1.5 cc de agua a la solución y se evapora - hasta sequedad en un vacío a una temperatura de baño de 20°. Se recoge el residuo en 10 cc de solución saturada acuosa de cloruro sódico y se ajusta la mezcla a un valor pH de 8 mediante la adición por gotas de solución -
5. concentrada de hidróxido sódico mientras se enfría. Se separa la substancia precipitada por filtración, se lava con solución saturada de carbonato sódico hidrogenado, se disuelve en etanol, se filtra la solución etanólica hasta que esté clara y se evapora en un vacío. Se
10. cromatografía el producto bruto sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice. El 11 β ,17 α -dihidroxi-20-oxo-21-acetoxi-4-pregнено [3,2-c]1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5' acetamidopirazol se eluye con cloruro metilénico/meta -
15. nol (4:1) y (2:1). Se descompone a aproximadamente 195°. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 263 m μ ($\log \epsilon = 4.06$). $[\alpha]_D^{23} = +136^\circ$ (c = 1.04, cloroformo).

EJEMPLO 7:

- a) 20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregнено [3,2-c]1'-metil
20. 5'-aminopirazol.

- Se añade 1.0 g de metil hidrazina a una suspensión de 940 mg de 2 α -ciano-20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnen-3-ona en 40 cc de etanol y se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo hasta el día siguiente (aproximadamente 16 horas). Luego se evapora la solución amarilla clara en un vacío y se recristaliza el residuo de cloruro metilénico. Punto de fusión 240-242°. Espectro -
25. ultravioleta (etanol): máximo a 256.5 m μ ($\log \epsilon = 4.14$). $[\alpha]_D^{22} = +94^\circ$. (c = 0.84, cloroformo).

30. b) 20-etilendioxi-21-acetoxi-4-pregнено [3,2-c]1'-metil-

307699

- 23 -



30D

5'-acetamidopirazol.

- Se disuelve 1.1 g de 20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregueno [3,2-c]1'-metil-5'-aminopirazol en 18 cc de piridina absoluta. Se añaden 9 cc de anhídrido acético a la solución y se deja reposar a la temperatura ambiente hasta el día siguiente (aproximadamente 17 horas). Después de la adición de 150 cc de solución de acetato sódico al 10%, helada, se extrae la mezcla de la reacción una serie de veces con cloruro metilénico.
- 5.
10. Se lavan las fases orgánicas con solución de hidróxido sódico 2 N, helada, se combinan, se secan con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Se cromatografía el producto bruto sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice (Merck), con lo cual se eluye el compuesto deseado con cloruro metilénico/acetona (2:1), (1:1) y con acetona. Después de recrystalizar de cloruro metilénico/metanol el compuesto funde a 125° (descomposición). Los cristales contienen 1 molécula-gramo de metanol. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 263 mμ (log ε = 4.10). $[\alpha]_D^{22} = +90^\circ$ (c = 1.38, cloroformo).
- 15.
20. c) 20-oxo-21-acetoxi-4-pregueno [3,2-c]1'-metil-5'-acetamidopirazol.

- Se disuelven 805 mg de 20-etilendioxi-21-acetoxi-4-pregueno [3,2-c]1'-metil-5'-acetamidopirazol en 30 cc de ácido fórmico al 80% por volumen, a la temperatura ambiente y se deja reposar la solución durante 17 horas. Luego se evapora la solución en un vacío a una temperatura de baño de 25°, se recoge el residuo en 10 cc de solución saturada acuosa de cloruro sódico, helada mientras se enfría, se ajusta la mezcla a un valor
- 25.
- 30.



- pH de 6-7 mediante la adición por gotas de solución -
concentrada de hidróxido sódico y luego solución satura-
rada de carbonato sódico hidrogenado. Se separa el pre-
cipitado por filtración y se lava con solución satura-
5. da de carbonato sódico hidrogenado y con solución satura-
rada de cloruro sódico. Se disuelve el residuo del fil-
tro en cloruro metilénico, se seca la solución con sul-
fato magnésico y se evapora en un vacío. Se cristaliza
el producto resultante de benceno. El compuesto tam -
10. bien puede ser recristalizado de acetona. Punto de fu-
sión 236-237°. Espectro ultravioleta (etanol): máximo
a 261 m μ ($\log \xi = 4.18$). $[\alpha]_D^{23} = +196^\circ$ (c = 1.02, clorofo-
mo). Espectro infrarojo (cloruro metilénico): inter alia
bandas a 1745 (O-acetilo), 1720 (cetona), 1700 (N-aceti-
15. lo) cm^{-1} .

La 2a-ciano-20-etilendioxi-21-hidroxi-4-preg -
nen-3-ona usada como material inicial se produce como
sigue:

- 2-hidroximetileno-20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnen-3
20. ona.

- Se añaden 12.4 cc de formato etílico y 2 gotas -
de metanol a una mezcla de 5.76 g de 20-etilendioxi-21-
hidroxi-4-pregnen-3-ona y 2.22 g de una suspensión de hi-
druro sódico al 50% en aceite en 130 cc de benceno abso-
25. luto y se agita la mezcla hasta el día siguiente (aproxi-
madamente 16 horas) en una atmósfera de nitrógeno a la
temperatura ambiente. Después de la adición de 1.87 cc
de metanol, se continúa agitando durante 15 minutos bajo
las mismas condiciones, se evapora luego la mezcla en un
30. vacío, se recoge el residuo en cloruro metilénico y se



307699

sacude en un embudo separador con solución de fosfato sódico dihidrogenado al 30%, helada. Después de extraer la fase acuosa una serie de veces con cloruro metilénico, se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. El producto bruto se somete directamente al trabajado ulterior sin ser purificado adicionalmente.

20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregнено [2,3-d] isoxazol.

10. Se añade una mezcla de 2.59 g de acetato sódico anhidro y 1.83 g de clorhidrato de hidroxilamina en 60 cc de ácido acético glacial a 7.05 g de 2-hidroximetileno-20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnen-3-ona en 70 cc de ácido acético glacial y se agita la mezcla de la reacción durante 6 horas a una temperatura de baño de 60°.
15. Luego se evapora en un vacío, se recoge el residuo en cloruro metilénico y se sacude con solución de acetato sódico al 10%, helada. Se extrae la fase acuosa tres veces con cloruro metilénico, se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Se cromatografía el producto bruto sobre una cantidad 20 veces mayor de óxido aluminico neutro (actividad II), con lo cual se eluye el compuesto con benceno, mezclas de benceno/éter y éter. Después de recristalizar de éter, funde a 187-188°. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 285 m μ ($\log \xi = 4.02$). $[\alpha]_D^{22} = +128^\circ$ (c = 0.85, cloroformo).

2a-ciano-20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnen-3-ona.

30. Se añade una solución de 259 mg de sodio en 15 cc de metanol a una suspensión de 1.5 g de 20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnen-3-ona [2,3-d]isoxazol en 45 cc de me-



- tanol y se calienta la mezcla al reflujo hasta ebullición en una atmósfera de nitrógeno durante una hora, - con lo cual cristaliza la sal sódica amarilla del producto. Se evapora el metanol en un vacío, se recoge el
5. residuo en agua helada y se añade fosfato sódico dihidrogenado, sólido, a la suspensión hasta que el valor pH ascienda a 6. Se separa el precipitado por filtración, se lava con solución de fosfato sódico dihidrogenado al 30%, helada, se recoge en cloroformo y se sacude en un embudo separador con solución de fosfato sódico dihidrogenado al 30%, helada. Después de extraer la fase acuosa una serie de veces con cloroformo, se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Después de recrystalizar
10. de cloruro metilénico/éter el compuesto funde a 207-209°. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 242 m μ (log ϵ = 4.17). $[\alpha]_D^{22} = +128^\circ$ (c = 1.01, cloroformo).
- EJEMPLO 8:
- a) 20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-fenil-5'-aminopirazol.
20. Se deja reposar hasta el día siguiente (aproximadamente 15 horas) a la temperatura ambiente una solución de 2.20 g de 2a-ciano-20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnen-3-ona y 1.79 g de fenilhidrazina en 50 cc de
25. ácido acético glacial y luego se evapora en un vacío. Se disuelve el residuo en cloruro metilénico, se lava la solución con solución de hidróxido sódico 2 N, helada, se seca con sulfato magnésico y se evapora en un vacío. Se recrystaliza el producto bruto de cloruro metilénico/
30. benceno. Punto de fusión 216-217°. Espectro ultravioleta

307699

- 27 -



(etanol): máximo a 278 m μ ($\log \xi = 4.33$). $[\alpha]_D^{22} = +48^\circ$ (c = 1.16, cloroformo).

b) 20-etilendioxi-21-acetoxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-fenil-5'-acetamidopirazol.

5. Se añaden 10 cc de anhídrido acético a una solución de 2.08 g de 20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-fenil-5'-aminopirazol en 30 cc de piridina absoluta y se deja reposar a la temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Luego se vierte la solución dentro de 300 cc de una solución acuosa de acetato sódico al 10%, helada, después de reposar durante corto tiempo se extrae la mezcla una serie de veces con cloruro metilénico, se lavan los extractos de cloruro metilénico con solución de hidróxido sódico 2 N, helada, se combinan, se secan con sulfato magésico y se evaporan en un vacío. Se cromatografía el producto bruto sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice (Merck), con lo cual se eluye el derivado acético con cloruro metilénico/acetona (19:1) y (9:1). Después de recristalizar de cloruro metilénico/metanol el compuesto funde a 138° (descomposición). Los cristales contienen metanol de cristalización. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 285 m μ ($\log \xi = 4.40$) $[\alpha]_D^{22} = +55^\circ$ (c = 1.08, cloroformo).
10. c) 20-oxo-21-acetoxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-fenil-5'-acetamidopirazol.
15. Se disuelve 1.62 g de 20-etilendioxi-21-acetoxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-fenil-5'-acetamidopirazol en 60 cc de ácido fórmico al 80 % por volumen, a la temperatura ambiente. Se deja reposar la solución durante 17 horas y
- 20.
- 25.

30. Se disuelve 1.62 g de 20-etilendioxi-21-acetoxi-4-pregneno [3,2-c] 1'-fenil-5'-acetamidopirazol en 60 cc de ácido fórmico al 80 % por volumen, a la temperatura ambiente. Se deja reposar la solución durante 17 horas y

307699



- luego se evapora en un vacío a una temperatura de baño de 20°. Se recoge el residuo en 15 cc de solución saturada acuosa de cloruro sódico, se ajusta la mezcla a un valor pH de 6 mediante la adición por gotas de solución concentrada de hidróxido sódico mientras se enfría y luego se extrae una serie de veces con cloruro metilénico. Se lavan los extractos de cloruro metilénico con solución saturada de carbonato sódico hidrogenado, helada, se combinan, se secan con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Se cristaliza el producto bruto de cloruro metilénico/acetona/éter. Punto de fusión 220-222°. Espectro ultravioleta (cloroformo): - máximo a 287 mμ (log ξ = 4.33). $[\alpha]_D^{22} = +140^\circ$ (c = 1.13, cloroformo). Espectro infrarojo (cloruro metilénico): inter alia bandas a 1747 (O-acetilo), 1720 (cetona) y 1700 (N-acetilo) cm^{-1} .

EJEMPLO 9:

- a) 20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregнено 3,2-c 1'-(1'-metil-4"-piperidil)-5'-aminopirazol.
20. Se calienta hasta una temperatura de baño de 80° al reflujo durante aproximadamente 17 horas una solución de 970 mg de 2a-ciano-20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregnen-3-ona y 940 mg de 1-metil-piperidil-(4)-hidrazina en 20 cc de cloroformo y 20 cc de ácido acético glacial. Luego se evapora la solución en un vacío, se disuelve el residuo en cloruro metilénico, se lava la solución de cloruro metilénico dos veces con solución acuosa de hidróxido sódico 2 N, helada, se seca con sulfato magnésico y se evapora en un vacío. Se efectúa el trabajado ulterior del producto bruto sin puri-



ficación adicional.

b) 20-etilendioxi-21-acetoxi-4-pregneno [3,2-c]1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-acetamidopirazol.

- Se añaden 9 cc de anhídrido acético a una solución de 1.7 g de 20-etilendioxi-21-hidroxi-4-pregneno [3,2-c]1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-amino-pirazol en 27 cc de piridina absoluta y se deja reposar a la temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. - Luego se vierte la solución dentro de 150 cc de una solución saturada acuosa de carbonato sódico hidrogenado, helada, y se extrae la mezcla con cloruro metilénico - después de haber reposado durante corto tiempo. Luego se ajusta el valor pH de la fase acuosa a 8 mediante la adición por gotas de solución concentrada de hidróxido sódico mientras se enfría y se extrae una serie de veces con cloruro metilénico. Se lavan los extractos de cloruro metilénico con solución saturada de carbonato sódico hidrogenado, helada, se combinan, se secan con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Se cromatografía el producto bruto sobre una cantidad 40 veces mayor de gel de sílice, con lo cual se eluye el derivado diacetílico con cloruro metilénico/metanol (4:1), (2:1) y (1:1). Se efectúa el trabajado ulterior de la sustancia resultante sin purificación adicional.
5. 10. 15. 20. 25. c) 20-oxo-21-acetoxi-4-pregneno 3,2-c 1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-acetamidopirazol.

Se disuelve 1.0 g de 20-etilendioxi-21-acetoxi-4-pregneno [3,2-c]1'-(1"-metil-4"-piperidil)-5'-acetamidopirazol en 30 cc de ácido fórmico al 80 % por volumen, a la temperatura ambiente. Se deja reposar la solución

30.



- durante aproximadamente 17 horas y luego se evapora en un vacío a una temperatura de baño de 20°. Se recoge el residuo en 10 cc de solución saturada acuosa de cloruro sódico, se ajusta la mezcla a un valor pH de 8 mediante la adición por gotas de solución concentrada de hidróxido sódico mientras se enfría y se extrae una serie de veces con cloroformo. Se lavan los extractos de cloroformo con solución saturada acuosa de carbonato sódico hidrogenado, se combinan, se secan con sulfato magnésico y se evaporan en un vacío. Se cristaliza el producto bruto de acetona. Punto de fusión 146°.
5. $[\alpha]_D^{22} = +165^\circ$ (c = 1.03, cloroformo). Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 263 m μ (log ξ = 4.2). Espectro infrarrojo (cloruro metilénico): inter alia bandas a 1746 (O-acetilo), 1720 (cetona) y 1696 (N-acetilo) cm⁻¹.
10. EJEMPLO 10:
- 17a-metil-17 β -hidroxi-4-androsteno [3,2-c]1'-fenil-5'-aminopirazol.
15. El compuesto se produce mediante la reacción de 2a-ciano-17a-metil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (producida de acuerdo con el Ejemplo 1) con fenil-hidrazina en ácido acético glacial en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 8 a). Se purifica el producto bruto mediante la cromatografía sobre una cantidad 20 veces mayor de óxido aluminico neutro (actividad II), con lo cual se eluye el compuesto con benceno y benceno/éter (9:1). El compuesto es oleoso. Espectro ultravioleta (etanol): máximo a 280 m μ (log ξ = 4.29).

307699

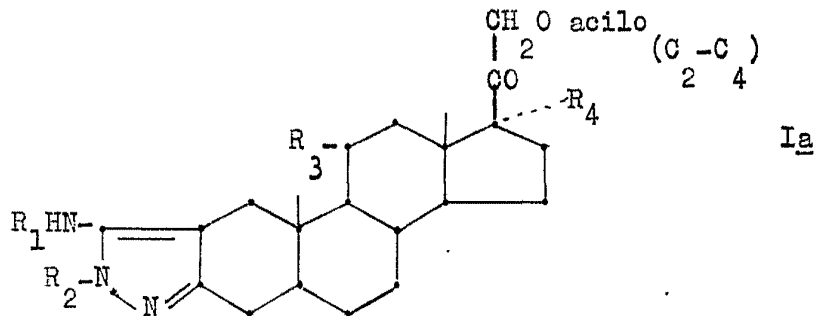
- 31 -

N O T A



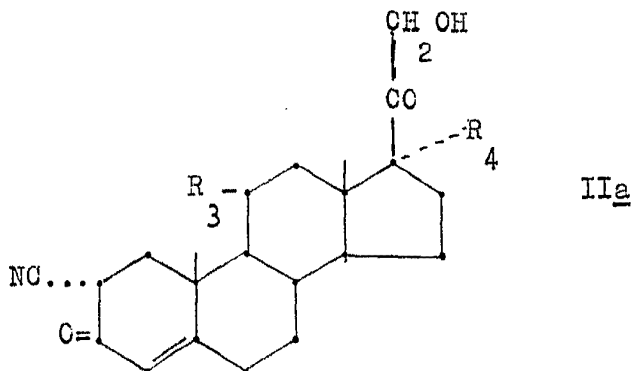
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fechas 19 de Agosto de 1.963, 30 de Enero, 6 de Marzo, 7 de Abril, 20 de Mayo de 1.964 bajo los números 10.201/63, 1066/64, 2.911/64, 4.365/64 y 6.576/64 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, en España "Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos" caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- "Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos" de fórmula Ia,



en la que R_1 significa un radical acilo ($C-C$), R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo (C_1-C_4) fenilo o 1-metil-4-piperidilo, R_3 significa un átomo de hidrógeno o el radical hidroxilo y R_4 significa un átomo de hidrógeno o el radical hidroxilo, caracterizado porque se condensa un derivado cetálico de un compuesto de fór-

307699
mula IIa,



5. en la que R_3 y R_4 tienen los significados antes indi
cados, con un compuesto de fórmula III, R_2HN-NH_2 , en
la que R_2 tiene el significado arriba indicado, se aci
la en la posición 1' el esteroide aminopirazólico re-
sultante, con la condición de que cualquier radical hi-
droxilo libre que se halle presente en la posición 21
también es acilado, se trata el esteroide acetamidopi-
razólico resultante con un ácido diluido orgánico o
inorgánico para separar el grupo cetálico y, en caso -
10. de que resultase un radical hidroxilo libre en la posi-
ción 21, se hace reaccionar con un agente de acilación
(C_2-C_4) para acilar en dicha posición 21.

2ª.- "Procedimiento para la producción de com-
puestos heterocíclicos"; tal y como queda substancial-
mente descrito en la presente Memoria.

307699

- 33 -



Esta memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

30 DIC. 1934

SANDOZ, A.G.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
S. P.