

30 SEP. 1965

316376

P.- 29.960

36456



30 SEP. 1965

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 11 de Agosto de 1.965, con el núm. 316.376

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de NOVO TERAPEUTISK LABORATORIUM A/S, entidad danesa, establecida en 115, Fuglebakkevej, Copenhagen, Dinamarca, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-ESPIRO-3'-DIAZIRINA ESTEROIDES"

La presente invención se refiere a nuevos y útiles compuestos de esteroides y a un procedimiento para preparar tales compuestos.

Los nuevos compuestos de la invención tienen en la posición 3 de la molécula de esteroide un sistema de anillo de 3 miembros que contiene dos átomos de nitrógeno y un átomo de carbono, siendo el último el átomo de carbono número 3 en el anillo A de la molécula de esteroide. Así pues, los nuevos compuestos de la invención pueden definirse como esteroides que llevan en la posición 3 un



anillo de espiro-diazirina o de espiro-diaziridina, pudiendo llevar éste último sustituyentes.

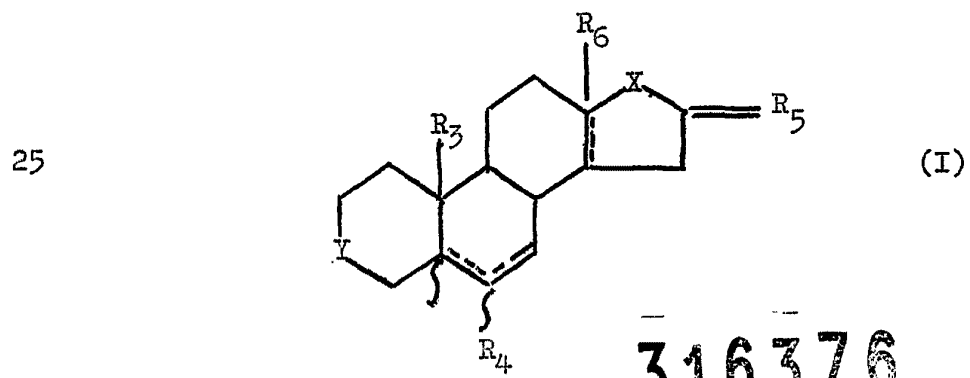
5 Se ha comprobado que por medio de la introducción del sistema del anillo de espiro-diaziridina o espiro-diazirina en la posición 3 de ciertas clases de esteroides como los que se definen más adelante, pueden obtenerse compuestos de valor farmacológico. Por ejemplo, pueden obtenerse compuestos que muestran propiedades antian-

10 drogénicas (en la serie del pregnano pueden obtenerse compuestos que muestran propiedades antiandrogénicas sin ningún efecto gestagénico demostrable), además, pueden obtenerse compuestos con efecto gestagénico, y en la serie del pregnano se ha encontrado posible no obtener efecto androgénico en absoluto, pero sí propiedades anabólicas

15 muy interesantes.

Se ha comprobado además que los nuevos compuestos de esteroides de la invención son útiles como productos intermedios para la preparación de otros compuestos de esteroides.

20 Más específicamente, los compuestos de la invención tienen la fórmula general I



316376

30



en la que

5 Y significa uno de los grupos $\begin{matrix} & C & \\ & / \quad \backslash & \\ N & = & N \end{matrix}$ y $\begin{matrix} & C & \\ & / \quad \backslash & \\ R_1 N & - & N R_2 \end{matrix}$
 en los que cada uno de los símbolos R_1 y R_2 sig-
 nifican hidrógeno, alcohol, cicloalcohol, hi-
 droxialcohol, aralcohol, arilo o halogenarilo,
 R_3 significa hidrógeno o metilo,
 R_4 significa hidrógeno, metilo o halógeno,
 R_5 significa dos átomos de hidrógeno, hidrógeno
 10 y metilo, hidrógeno e hidroxilo, o un grupo me-
 tileno, y X significa $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ C \end{matrix}$ ó



teniendo los compuestos, cuando X significa $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ C \end{matrix}$, un do-
 ble enlace \triangle^{13} y ningún grupo R_6 , mientras que

20 R_7 significa alcohol inferior, y preferiblemen-
 te metilo o etilo, mientras que cuando X es

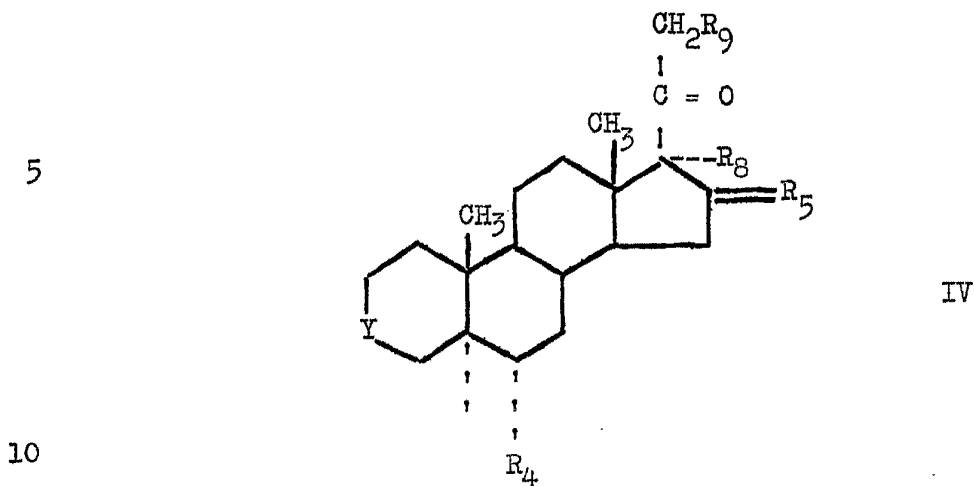
25 $\begin{matrix} CH_2 R_9 \\ | \\ CO \\ | \\ C \text{---} R_8 \end{matrix}$, los compuestos no tienen ningún doble enlace
 \triangle^{13} , mientras que

R_6 significa alcohol inferior, preferiblemente
 metilo,

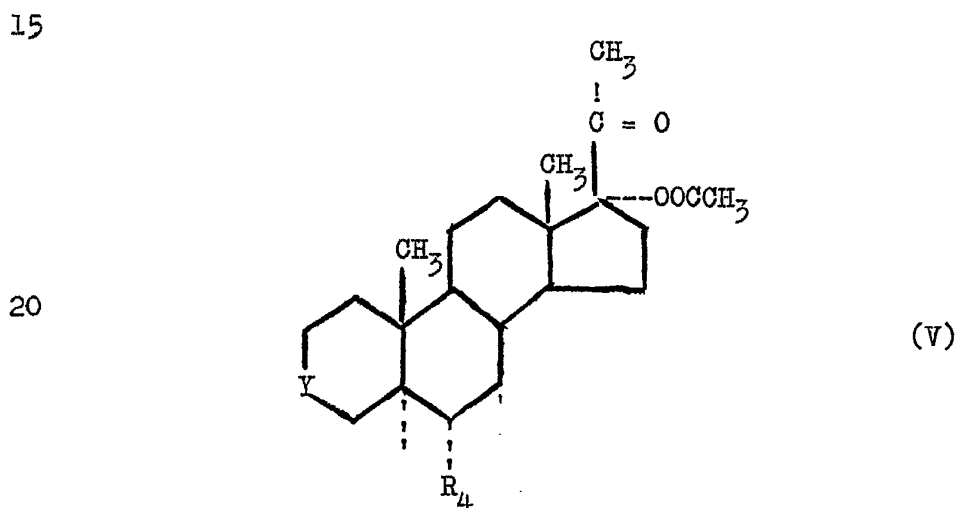
R_8 significa hidrógeno, alcohol, hidroxilo o
 un grupo éster, por ejemplo un grupo acetato o
 30 un grupo éster superior, por ej. un grupo ca-



vención son los esteroides de la fórmula general IV



en la que Y significa $\text{N} = \text{N}$ ó $\text{HN} - \text{NH}$, y R_4 , R_5 , R_8 y R_9 son como se ha definido anteriormente, y entre éstos, los esteroides de la fórmula general V



25 en la que Y significa $\text{N} = \text{N}$ ó $\text{HN} - \text{NH}$ y R_4 es como se ha definido anteriormente, son de especial interés.

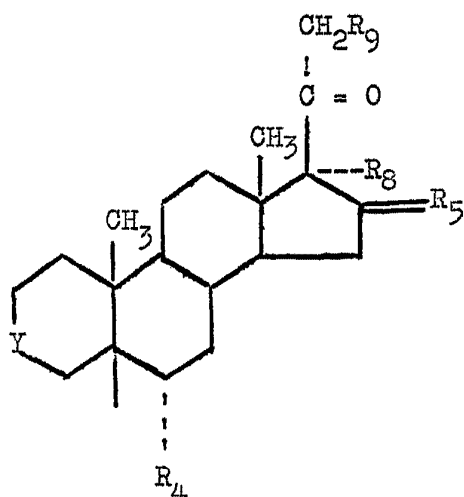
Otra clase muy importante de los compuestos de la invención son los esteroides de la fórmula general

30 VI

316376



5



(VI)

10

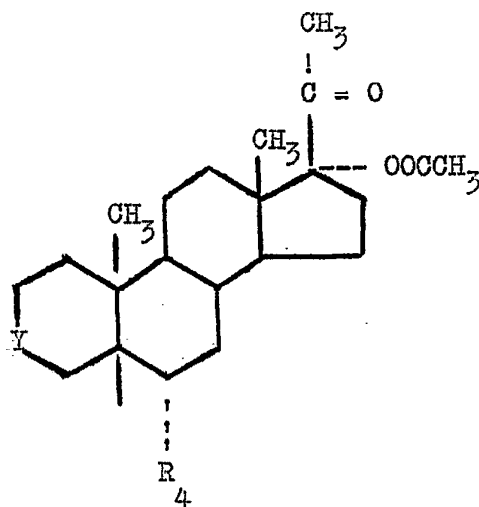
en la que



Y significa N = N ó HN - NH y R₄, R₅, R₈ y R₉ son como se han definido anteriormente,

y, de éstos, los esteroides de la fórmula general VII

15



(VII)

20

25

en la que

Y significa $\begin{array}{c} \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} = \text{N} \quad \text{ó} \quad \text{HN} - \text{HN} \end{array}$, y R₄ es como se ha

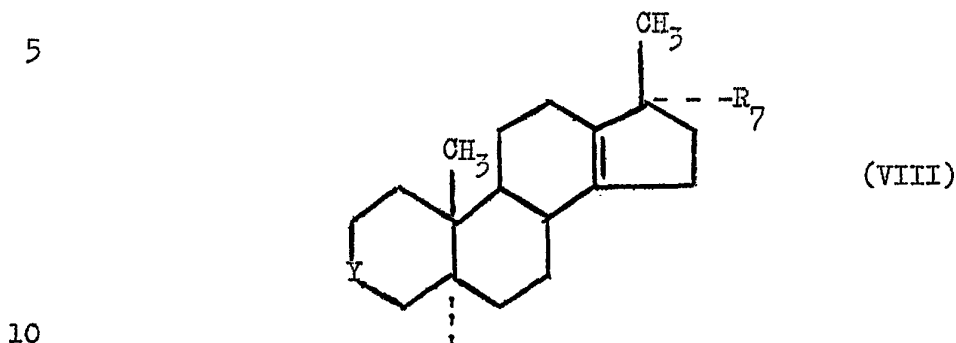
definido anteriormente, son de especial interés, ya que, entre estos compuestos, hay algunos que muestran un efecto antiandrogénico muy fuerte.

30

316376



Una clase adicional muy importante de los compuestos de la invención son los esteroides de la fórmula general VIII



en la que

Y significa $\begin{matrix} \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} = \text{N} \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HN} - \text{NH} \end{matrix}$, y R_7 es como se ha

15 definido anteriormente. También entre estos compuestos hay algunos que muestran un efecto antiandrogénico muy fuerte.

Como ejemplos específicos de compuestos interesantes de la invención pueden mencionarse

20 5 α -pregnano-20-ona- β -espiro-3'-diazirina y -diaziridina,
17 α -acetoxi-5 α -pregnano-20-ona- β -espiro-3'-diazirina y -diaziridina,
17 α -acetoxi-5 β -pregnano-20-ona- β -espiro-3'-diazirina y -diaziridina,
25 6 α -metil-17 α -acetoxi-5 α -pregnano-20-ona- β -espiro-3'-diazirina y -diaziridina,
6 α -metil-17 α -acetoxi-5 β -pregnano-20-ona- β -espiro-3'-diazirina y -diaziridina,
30 6 α -cloro-17 α -acetoxi-5 α -pregnano-20-ona- β -espiro-3'-diazirina y -diaziridina,



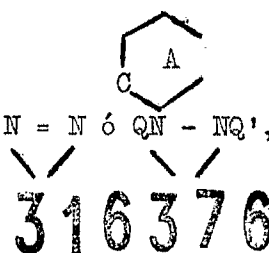
- 6 α -cloro-17 α -acetoxi-5 β -pregnano-20-ona-3-espi-
ro-3'-diazirina y -diaziridina,
21-fluoro-17 α -acetoxi-5 β -pregnano-20-ona-3-espi-
ro-3'-diazirina y -diaziridina,
5 21-fluoro-6 α -metil-17 α -acetoxi-5 β -pregnano-20-
ona-3-espiro-3'-diazirina y -diaziridina,
6-metil-17 α -acetoxi- \triangle^5 -pregneno-20-ona-3-es-
piro-3'-diazirina y -diaziridina,
6-cloro-17 α -acetoxi- \triangle^5 -pregneno-20-ona-3-es-
10 piro-3'-diazirina y -diaziridina,
21-fluoro-17 α -acetoxi- \triangle^5 -pregneno-20-ona-3-
espiro-3'-diazirina y -diaziridina,
6-metil-17 α -acetoxi- \triangle^6 -pregneno-20-ona-3-es-
piro-3'-diazirina y -diaziridina,
15 17 α -acetoxi-16 α -metil-5 α -pregnano-20-ona-3-espi-
ro-3'-diazirina y -diaziridina,
17 α -acetoxi-16 α -metil-5 β -pregnano-20-ona-3-espi-
ro-3'-diazirina y -diaziridina,
17 α -acetoxi-16-metileno-5 β -pregnano-20-ona-3-es-
20 piro-3'-diazirina y -diaziridina,
6 α , 16 α -dimetil-17 α -acetoxi-5 β -pregnano-20-ona-
3-espiro-3'-diazirina y -diaziridina,
6 α , 16 α -dimetil-17 α -acetoxi-5 α -pregnano-20-ona-
3-espiro-3'-diazirina y -diaziridina,
25 16 α , 17 α -isopropilidenodioxi-5 α -pregnano-20-ona
-3-espiro-3'-diazirina y -diaziridina,
16 α , 17 α -isopropilidenodioxi-5 β -pregnano-20-ona
-3-espiro-3'-diazirina y -diaziridina,
16 α , 17 α -isopropilidenodioxi-6 α -metil-5 β -pregna-
30 no-20-ona-3-espiro-3'-diazirina y -diaziridina,



16 α , 17 α -isopropilidenodioxi-6 α -cloro-5 β -pregna-
no-20-ona-3-espiro-3'-diazirina y -diaziridina,
16 α , 17 α -dihidroxi-5 β -pregnano-20-ona-3-espiro
-3'-diazirina ó -diaziridina benzaldehido ace-
5 tal y los correspondientes compuestos de 5 α -preg-
nano,
16 α , 17 α -dihidroxi-5 β -pregnano-20-ona-3-espiro-
3'-diazirina ó -diaziridina metil fenil cetál,
y los correspondientes compuestos de 5 α -pregna-
10 no,
21-fluoro-16 α , 17 α -isopropilidenodioxi-5 α -
pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diazirina y -diaziri-
ridina,
17 α -hexanoiloxi-5 α -pregnano-20-ona-3-espiro-3'-
15 diazirina y -diaziridina,
17 α -hexanoiloxi-5 β -pregnano-20-ona-3-espiro-3'-
diaziridina y -diazirina,
6 α -metil-17 α -hexanoiloxi-5 α -pregnano-20-ona-3-
espiro-3'-diazirina y -diaziridina,
20 6 α -metil-17 α -hexanoiloxi-5 β -pregnano-20-ona-3-
espiro-3'-diazirina y -diaziridina,
17,17-dimetil-18-nor-5 α - \triangle ¹³-androsteno-3-es-
piro-3'-diazirina y -diaziridina.

El procedimiento de la invención se caracteriza
25 en principio por introducir en la posición 3 de
un esteroide de la fórmula parcial

un grupo de la fórmula $N = N$ ó $QN - NQ'$, en la



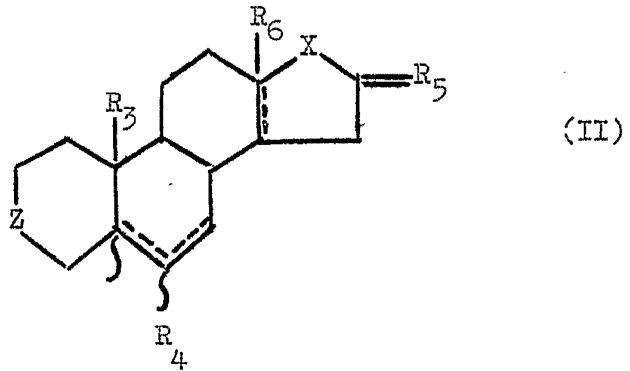
30



que Q y Q' son hidrógeno o sustituyentes.

Más específicamente, el procedimiento de la invención para la preparación de esteroides de la fórmula general I, se caracteriza por tratar un esteroide de la fórmula general II

5

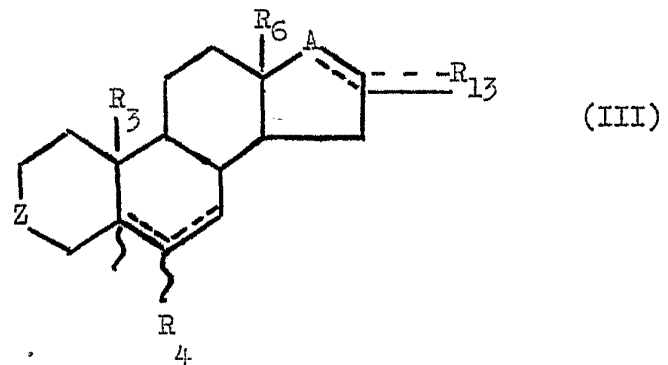


10

15

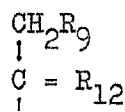
en la que los símbolos X y R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen los significados definidos anteriormente, o de la fórmula general III

20



25

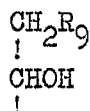
en la que los símbolos R₃, R₄ y R₆ tienen los significados anteriormente definidos, y en la que, cuando está presente el doble enlace \triangle^{16} ,



A significa C, en la que R₉ tiene el significado definido anteriormente, y

5 R₁₂ significa un átomo de oxígeno o hidrógeno e hidroxilo, mientras que R₁₃ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o, cuando el doble enlace \triangle^{16} no está presente,

10



A significa C---R₈, en la que R₈ y R₉ tienen los significados definidos anteriormente, y

15

R₁₃ tiene el mismo significado que el definido anteriormente para R₅ (incluyendo la formación de cetal o acetal con R₈),

mientras que Z en las fórmulas anteriores II y III es un grupo carbonilo o imino, o un derivado del mismo que puede convertirse en un grupo imino, con un derivado de amina reactivo tal como RNH₂ o R'NHR, en la que R es un residuo ácido, y R' tiene el mismo significado que el definido anteriormente para R₁ y R₂ (distinto de hidrógeno), en presencia de NH₃ y/o otro agente reactivo básico,

25

oxidar, si se desea, un grupo diaziridina resultante del tratamiento anterior, para formar un grupo diazirina,

si se utiliza como esteroide de partida un compuesto de la fórmula III, oxidar (si es necesario) el producto resultante de una de las operaciones anteriormente

30



mencionadas, para formar un 3-espiro-3'-diazirina esteroi
de comprendido por la fórmula general I,

si se desea, esterificar un 3-espiro-3'-diaziri
na esteroide que contiene 17alfa-hidroxi, obtenido de una
5 de las formas anteriores, para obtener un 17alfa-éster,

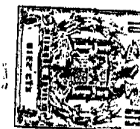
si se desea, convertir una 16alfa,17alfa-dihid-
droxi-3-espiro-3'-diazirina obtenida en un cetal o ace-
tal de la fórmula parcial indicada anteriormente

y, si se desea, convertir un grupo diazirina
10 obtenido en un grupo de diaziridina monosustituído.

El término "grupo imino" quiere decir tanto un
grupo imino sustituido como no sustituido.

Se comprenderá que el grupo reactivo del este-
roide puede ser no solamente un grupo carbonilo o un gru-
15 po imino, sino también un derivado del mismo que puede
convertirse en un grupo imino. Sin limitar el alcance de
la invención a teoría alguna, se cree que durante la reac-
ción se forma de modo intermedio un grupo imino, si no es
está presente en el esteroide inicial. Como ejemplos ilus-
20 trativos de materiales de esteroide de partida adecuados,
pueden mencionarse los 3-ceto esteroides, esteroides que
llevan en posición 3 un grupo imino no sustituido, bases
de Schiff y esteroides que llevan en la posición 3 un gru-
po hidrazona que puede estar sustituido.

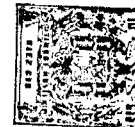
25 Ejemplos de derivados de amina reactivos son el
ácido hidroxilamina-O-sulfónico, la cloramina, el ácido
N-alcohol-hidroxilamina-O-sulfónico y la N-alcohol-clora-
mina. Se comprobará que estos ejemplos ilustrativos de
derivados de amina reactivos corresponden a las fórmulas
30 generales RNH_2 y $RNHR'$, siendo el residuo ácido $R OSO_2OH$



o cloro.

El procedimiento de la invención puede realizarse por ejemplo desde -30 a -40 °C hasta temperatura ambiente o más elevada. Algunas veces se prefiere realizar la parte principal de la reacción a aproximadamente 5 0 a 5 °C y dejar que la reacción se complete a temperatura ambiente. Como medio disolvente pueden utilizarse varios disolventes comúnmente empleados, con la condición de que el disolvente empleado sea uno que no reaccione con los reaccionantes usados. Como ejemplos ilustrativos de disolventes adecuados pueden mencionarse el metanol y el dioxano. Aunque con frecuencia se prefiere el empleo de disolventes secos o anhidros, el procedimiento puede realizarse también en presencia de agua, especialmente cuando se utiliza un derivado de amina reactivo que contiene el grupo OSO_2OH . 15

Cuando el producto de reacción deseado es un 3-espiro-3'-diaziridina esteroide en el que el grupo de diaziridina no está sustituido, las realizaciones adecuadas del procedimiento de la invención comprenden tratar un esteroide de la fórmula general II en la que Z es como se ha definido anteriormente, con ácido hidroxilamina-O-sulfónico o cloramina en presencia de NH_3 , empleándose la cloramina en la proporción de un mol de cloramina a un 20 mol del esteroide. Ejemplos de materiales de esteroide de partida adecuados son los 3-ceto esteroides, los esteroides que llevan en posición 3 un grupo imino no sustituido, las bases de Schiff, y los esteroides que llevan en posición 3 un grupo hidrazona. Cuando se utilizan como 25 compuestos de partida esteroides que llevan en posición 3 30



un grupo imino no sustituido, puede emplearse en lugar de NH_3 otro agente reactivo básico, por ejemplo hidróxido de potasio, aunque se prefiera el NH_3 .

5 Cuando el producto de reacción deseado es un β -espiro- β' -diazirina esteroide, las realizaciones adecuadas del procedimiento de la invención comprenden tratar un esteroide de la fórmula general II en la que Z es como se ha definido anteriormente, con un exceso de cloramina en presencia de NH_3 . Se cree que en este procedimiento, 10 que proporciona un modo más simple de producir las diazirinas, la propia cloramina actúa como agente oxidante para el grupo diaziridina. Ejemplos de materiales de esteroide de partida adecuados son los β -ceto esteroides, los esteroides que llevan en posición β un grupo imino no sustituido, las bases de Schiff, y los esteroides que llevan 15 en posición β un grupo hidrazona. Cuando se empleen como materiales de partida esteroides que llevan en posición β un grupo imino no sustituido, puede utilizarse en lugar de NH_3 otro agente reactivo básico, aunque se prefiera el 20 NH_3 .

Según la invención, otro método adecuado de preparar β -espiro- β' -diazirina esteroides, es oxidando un β -espiro- β' -diaziridina esteroide en el que el grupo diaziridina no está sustituido, por medio de un agente oxidante, por ejemplo bromo, óxido de plata, hipoclorito de 25 butilo terciario o trióxido de cromo.

Frecuentemente se prefiera emplear bromo como agente oxidante, porque en la mayoría de los casos se ha comprobado que el bromo reacciona selectivamente con el 30 grupo diaziridina, sin afectar la restante constitución

316376

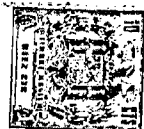


del esteroide tratado.

5 Cuando el producto de reacción deseado es un
3-espiro-3'-diaziridina esteroide 1'(2')-sustituído, las
realizaciones adecuadas del procedimiento de la invención
comprenden tratar un esteroide de la fórmula general II en
la que Z significa un grupo carbonilo, con ácido hidroxila-
mina-O-sulfónico o cloramina en presencia de R'NH₂, don
de R' es como se ha definido anteriormente. Otras realiza-
ciones adecuadas comprenden tratar esteroides de la fórmu-
10 la general II en la que Z significa un grupo imino susti-
tuído con R', con ácido hidroxilamina-O-sulfónico o clora-
mina en presencia de un agente reactivo básico distinto
de NH₃, preferiblemente una amina. Otras realizaciones
adecuadas comprenden tratar un esteroide de la fórmula ge-
15 neral II en la que Z significa un grupo carbonilo, con
R'NHOSO₂OH ó R'NHCl en presencia de NH₃. Aún otras reali-
zaciones adecuadas comprenden tratar un esteroide de la
fórmula general II en la que Z significa un grupo imino
no sustituido, con R'NHOSO₂OH ó R'NHCl en presencia de un
20 agente reactivo básico, y preferiblemente NH₃.

Un grupo diazirina puede convertirse en grupo
diaziridina monosustituído por ejemplo por síntesis de
Grignard.

25 Cuando el producto de reacción deseado es un
3-espiro-3'-diaziridina esteroide 1',2'-disustituído, las
realizaciones adecuadas del procedimiento de la invención
comprenden tratar un esteroide de la fórmula general II
en la que Z significa un grupo carbonilo, con R'NHOSO₂OH
ó R'NHCl en presencia de R'NH₂, fórmulas en las que cada
30 R' es uno de los grupos R₁ y R₂ tal y como se han defini-



do anteriormente (distintos de hidrógeno). Otras realiza-
ciones adecuadas comprenden tratar un esteroide de la fórmu-
la general II en la que Z significa un grupo imino R'
sustituído, con R'NHOSO₂OH ó R'NHCl, donde cada R' es uno
5 de los grupos R₁ y R₂ definidos anteriormente (distintos
de hidrógeno), en presencia de un agente reactivo básico
distinto de NH₃, y preferiblemente una amina.

Aunque los esteroides de la fórmula general I
en la que R₂ es un grupo éster pueden prepararse a partir
10 de un material de partida que contiene ya el grupo éster
deseado, utilizando como derivado reactivo de amina NH₂Cl
ó R'NHCl por ejemplo, un método adecuado más para la pre-
paración de 17alfa-éster-3-espiro-3'-diazirina esteroides
es tratando un 17alfa-hidroxi-3-espiro-3'-diazirina este-
15 roide con un anhídrido de ácido o anhídrido mixto, en
presencia de ácido p-tolueno sulfónico.

Si se utiliza como material de partida un este-
roide de la fórmula general III, es necesaria una oxida-
ción para convertir el producto obtenido en la reacción
20 principal en un producto final deseado. Si, por ejemplo,
el material de partida es un esteroide de la fórmula ge-
neral III que contiene un grupo 20-hidroxi, el grupo
20-hidroxi ha de oxidarse para formar un grupo 20-ceto.
En algunos casos, esta oxidación puede realizarse simul-
25 táneamente con una posible conversión de un grupo diazi-
rina en un grupo diazirina.

Los 16alfa,17alfa-dihidroxi-3-espiro-3'-diaziri-
no esteroides en los que no está presente ningún doble
enlace Δ^{15} , pueden prepararse fácilmente utilizando co-
30 mo material de partida un 16alfa,17alfa-dihidroxi esteroi-

316376



de que corresponde a la fórmula general II, pero también pueden prepararse a partir de esteroides de la fórmula general III en los que está presente el doble enlace Δ^{16} , introduciéndose los grupos hidroxilo en las posiciones 16 α 5 fa- y 17 α - por oxidación después de la reacción principal.

También pueden prepararse 17 α -hidroxilo-16-metileno- β -espiro- β' -diazirina esteroides en los que no está presente ningún doble enlace Δ^{13} , tanto a partir de 10 materiales de partida que corresponden a la fórmula general II, como a partir de materiales de partida de la fórmula general III. En este último caso, se emplea un material inicial que contiene un doble enlace Δ^{16} y un grupo 16-metilo, y después de la reacción principal se lleva 15 a cabo una oxidación y deshidratación.

Además, pueden prepararse 16 α ,17 α -dihidroxilo- β -espiro- β' -diazirina cetales o acetales que corresponden a la fórmula general I, tanto introduciendo el grupo diazirina en un esteroide que ya contiene el grupo cetal 20 o acetal deseado, como haciendo reaccionar un 16 α , 17 α -dihidroxilo- β -espiro- β' -diazirina esteroide que corresponde a la fórmula general II con el compuesto de carbonilo apropiado, en presencia de un catalizador ácido.

25 Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Ejemplo 1

17 α -acetoxi-5 β -pregnano-20-ona- β -espiro- β' -diazirina

1. 17 α -acetoxi-5 β -pregnano-20-ona- β -espiro- β' -diaziridina 30

2,7 g de 17 α -acetoxi-5 β -pregnano- β ,20-dio

na se disolvieron en 250 ml. de metanol seco. La disolu-
ción se enfrió en una mezcla de hielo y agua, y se añadie-
ron 19,0 ml. de amoníaco metanólico (3,8 molar). Seaña-
dieron en porciones, con agitación, 0,95 g de ácido hi-
5 droxilamina-O-sulfónico (96%). La mezcla de reacción se
agitó y se enfrió durante un par de horas, y después se
dejó reposar a temperatura ambiente durante 14 horas apro-
ximadamente. Después de esto, la mezcla de reacción se
evaporó en vacío casi hasta sequedad, se añadió cloruro
10 de metileno, la mezcla se agitó tres veces con agua. y la
fase de cloruro de metileno se secó sobre SO_4Na_2 y se eva-
poró hasta sequedad en vacío. El residuo resultante (que
pesaba 2,6 g) constaba de 17alfa-acetoxi-5beta-pregnano-
20-ona-3-espiro-3'-diaziridina. El espectro infrarrojo
15 (BrK) mostró las bandas características a 1245 cm^{-1}
(C-O-C), 1712 cm^{-1} (C=O), 1731 cm^{-1} (C=O, acetato), y
 3180 cm^{-1} (NH).

2. 17alfa-acetoxi-5beta-pregnano-20-ona-3-espi-
ro-3'-diazirina

20 2,4 g de la 3-diaziridina anterior (cruda) se
disolvieron en 100 ml de cloroformo. La disolución se en-
frió en una mezcla de hielo y agua, y se añadieron 5,0 ml
de trietilamina. Se añadió gota a gota con agitación 1,0
g de Br_2 en 20,0 ml. de cloroformo, en el curso de apro-
25 ximadamente 1/2 hora. Después de agitar durante 1/2 hora
más, la mezcla de reacción se agitó tres veces con agua,
se secó sobre SO_4Na_2 , y se evaporó hasta sequedad en va-
cío. El residuo se trató con metanol, que hizo cristali-
zar al residuo, y después de la separación por filtra-
30 ción y recristalización a partir de metanol, se obtuvie-

316376



ron 1,3 g de la 17alfa-acetoxi-5beta-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diazirina, con un punto de fusión de 140-141°C.

El espectro infrarrojo (BrK) mostró las bandas características a 1249 cm^{-1} (C-O-C), 1568 cm^{-1} y 1583 cm^{-1} (N=N), 1715 cm^{-1} (C=O) y 1730 cm^{-1} (C=O, acetato).

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$: C=71,47% H=8,87% N=7,25%

Encontrado: C=71,66% H=8,69% N=7,44%

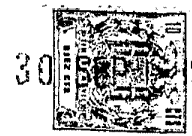
En ensayos biológicos, la 17alfa-acetoxi-5beta-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diazirina mostró efecto antian
drogénico.

Ejemplo 2

6alfa-metil-17alfa-acetoxi-5beta-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diaziridina

4,0 g de 6alfa-metil-17alfa-acetoxi-5beta-pregnano-3,20-diona se disolvieron en 200 ml. de metanol seco. Después se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, 1, añadiendo 20,0 ml. de amoníaco metanólico (5,0 molar) y 1,3 g. de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (97,5%). Después de la recristalización del residuo a partir de metanol, se obtuvieron 2,4 g. de 6alfa-metil-17alfa-acetoxi-5beta-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diaziridina, con un punto de fusión de 198-205 °C. (El calentamiento de la muestra comenzó a 190 °C). El espectro infrarrojo (BrK) mostró las bandas características a 1243 cm^{-1} (C-O-C), 1706 cm^{-1} (C=O), 1734 cm^{-1} (C=O, acetato), y 3240 cm^{-1} (NH).

316376



Análisis:

Calculado para $C_{24}H_{38}N_2O_3$: C=71,60% H=9,51% N=6,96%

Encontrado: C=71,63% H=9,53% N=7,00%

5 En ensayos biológicos, la 6alfa-metil-17alfa-acetoxi-5beta-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diaziridina mostró efecto antiandrogénico.

Ejemplo 3

10 6alfa-metil-17alfa-acetoxi-5beta-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diazirina.

15 A 1,0 g. del compuesto de 3-diaziridina descrito en el Ejemplo 2, se añadieron 100 ml. de éter y 0,7 ml. de trietilamina. La suspensión resultante se enfrió en mezcla hielo-agua, y, mientras se agitaba, se añadió una disolución de 0,4 g. de Br_2 en 15,0 ml. de tetraclo-
20 ruro de carbono, en el curso de 30 minutos. Después de agitar durante 1/2 hora más, se añadió acetato de etilo y se hizo un lavado de una vez con disolución de CO_3HNa y dos veces con agua. Después de secarla sobre SO_4Na_2 , la disolución se evaporó hasta sequedad en vacío.

25 El residuo resultante se recrystalizó a partir de metanol, y de esta forma se obtuvieron 0,7 g de 6alfa-metil-17alfa-acetoxi-5beta-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diazirina con un punto de fusión de 145-149 °C (El calentamiento de la muestra comenzó a 140 °C). El espectro infrarrojo (BrK) mostró bandas características a 1246 cm^{-1} (C-O-C), 1568 cm^{-1} y 1582 cm^{-1} (N=N), 1711 cm^{-1} (C=O) y 1728 cm^{-1} (C=O, acetato).

316376



Análisis:

Calculado para $C_{24}H_{36}N_2O_3$: C=71,97% H=9,06% N=6,99%

Encontrado: C=71,93% H=9,11% N=6,98%

5 En ensayos biológicos, la 6alfa-metil-17alfa-acetoxi-5beta-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diazirina mostró un efecto antiandrogénico muy fuerte y ningún efecto gestagénico demostrable.

Ejemplo 4

10 5alfa-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diaziridina

5,0 g. de 5alfa-pregnano-3,20-diona se mezclaron con 250 ml. de metanol seco y se trataron como se describe en el ejemplo 1, 1, añadiendo 35,0 ml. de amoníaco metanólico (4,6 molar) y 2,1 g. de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (98%). Después de dejarlos reaccionar, 15 el residuo se trató con acetato de etilo, lo que hizo que el residuo cristalizase, y por separación por filtración se obtuvieron 3,7 g. de 5alfa-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diaziridina. Tras recristalización a partir de acetato 20 de etilo, se obtuvo un punto de fusión de 181-182 °C. El espectro infrarrojo (BrK) mostró bandas características a 1703 cm^{-1} (C=O) y 3205 cm^{-1} (NH).

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{34}N_2O$: N=8,48%

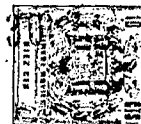
25 Encontrado: N=8,55%

Ejemplo 5

5alfa-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diazirina

30 El residuo obtenido después de dejar reaccionar como se ha descrito en el Ejemplo 4, se mezcló con

316376



10,0 ml. de trietilamina, y se trató de la misma forma que la descrita en el Ejemplo 1, 2, añadiendo gota a gota una disolución de 2,5 g. de Br₂ en 50 ml. de cloroformo. Después de dejarlos reaccionar, el residuo se disolvió en benceno y se cromatografió sobre gel de sílice (40 g). Después de elución con benceno y evaporación hasta sequedad en vacío, el residuo resultante se recristalizó a partir de metanol, produciendo 1,6 g. de 5alfa-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diazirina, con un punto de fusión de 141-142 °C. A partir de las aguas madres se obtuvieron 1,0 g. más de la sustancia.

El espectro infrarrojo (BrK) mostró bandas características a 1576 cm⁻¹ (N=N) y 1700 cm⁻¹ (C=O)

Análisis:

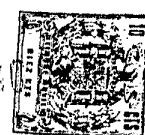
Calculado para C₂₁H₃₂N₂O : C=76,78% H=9,82% N=8,53%
Encontrado: C=76,77% H=9,70% N=8,81%

Ejemplo 6

17alfa-acetoxi-5alfa-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diaziridina

10,3 g. de 17alfa-acetoxi-5alfa-pregnano-3,20-diona se disolvieron en 1000 ml. de metanol seco y se trataron de la misma forma que en el Ejemplo 1, 1, añadiendo 36,0 ml. de amoníaco metanólico (6,8 molar) y 3,7 g. de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (97%). Después de dejarlos reaccionar, el residuo resultante se trató con acetona, lo que le hizo cristalizar, y por separación por filtración se obtuvieron 6,8 g. de 17alfa-acetoxi-5alfa-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diaziridina. Después de recristalización a partir de acetona se obtuvo un punto de

316376



fusión de 217-221 °C.

El espectro infrarrojo (BrK) mostró bandas características a 1245 cm^{-1} (C-O-C), 1705 cm^{-1} (C=O), 1735 cm^{-1} (C=O, acetato), y 3260 cm^{-1} (NH).

5 Análisis:

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$: C=71,10% H=9,34% N=7,21%

Encontrado: C=71,00% H=9,23% N=7,17%

En ensayos biológicos, la 17alfa-acetoxi-5alfa-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diaziridina mostró efecto gestagénico.

10

Ejemplo 7

17alfa-acetoxi-5alfa-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diazirina

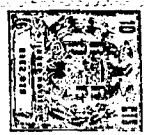
15

3,7 g. del compuesto de 3-diaziridina descrito en el Ejemplo 6 se disolvieron en 100 ml. de cloroformo y se trataron de la misma forma que la descrita en el Ejemplo 1, 2, añadiendo 7,0 ml. de trietilamina, y, gota a gota, una disolución de 1,5 g. de Br_2 en 25,0 ml. de cloroformo. Después de dejarlos reaccionar, el residuo se trató con metanol, que le hizo cristalizar. Después de la separación por filtración y de la recristalización a partir de metanol, se obtuvieron 2,05 g. de 17alfa-acetoxi-5alfa-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diazirina con un punto de fusión de 183-187 °C (por calentamiento lento de la muestra). El espectro infrarrojo (BrK) mostró bandas características a 1243 cm^{-1} (C-O-C), 1572 cm^{-1} (N=N), 1708 cm^{-1} (C=O), y 1737 cm^{-1} (C=O, acetato).

20

25

316376



Análisis:

Calculado para $C_{23}H_{34}N_2O_3$: C=71,47% H=8,87% N=7,25%

Encontrado: (después de se-
car en vacío a 25°C du-
rante 48 horas) C=71,63% H=8,71% N=7,24%

5 En ensayos biológicos, la 17alfa-acetoxi-5alfa-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diazirina no mostró efecto an-
drogénico en absoluto, pero sí propiedades anabólicas muy
interesantes.

Ejemplo 8

10

17,17-dimetil-18-nor-5alfa- Δ^{13} -androsteno-3-espi-
ro-3'-diaziridina

A. 2,8 g. de 17,17-dimetil-18-nor-5alfa- Δ^{13} -
androsteno-3-ona se disolvieron en 350 ml. de metanol se-
15 co, y se trataron de la misma manera que la descrita en
el Ejemplo 1, 1, añadiendo 8,7 ml. de amoníaco metanólico
(4,5 molar) y 1,4 g. de ácido hidroxilamina-O-sulfónico
(98%). Después de dejarlos reaccionar se añadió acetona
al residuo, y por separación por filtración se obtuvie-
20 ron 0,4 g. de 17,17-dimetil-18-nor-5alfa- Δ^{13} -androte-
no-3-espiro-3'-diaziridina. Después de recristalización
a partir de etanol de 80%, se obtuvo un punto de fusión
de 151-153°C. El espectro infrarrojo (BrK) mostró una ban-
da característica a 3175 cm^{-1} (NH).

25 Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{32}N_2$, 1/2 H_2O : C=77,61% H=10,75% N=9,05%

Encontrado: C=77,55% H=10,63% N=9,06%

B. 2,9 g. de 17,17-dimetil-18-nor-5alfa- Δ^{13} -
androsteno-3-ona se disolvieron en 275 ml. de metanol se-
30 co. La disolución se enfrió en una mezcla de hielo y

30 SEP 1965

5 agua. Después se añadieron 10,5 ml. de amoníaco metano-
lico (3,8 molar), y en el curso de 1/2 hora se añadieron
gota a gota y mientras se agitaba 43 ml. de una disolución
de cloramina en éter (0,248 molar). La disolución se man-
tuvo fría durante un par de horas y después se dejó repo-
sar a temperatura ambiente durante 15 horas aproximadamen-
te. Después de esto se evaporó hasta sequedad en vacío,
se añadió cloruro de metileno, y la mezcla se agitó tres
veces con agua. La fase de cloruro de metileno se secó
10 sobre SO_4Na_2 y se evaporó hasta sequedad en vacío. Por
adición de acetato de etilo al residuo y por separación
por filtración se obtuvieron 0,5 g. del compuesto de
3-diaziridina correspondiente a la sustancia obtenida por
el método A.

15 En ensayos biológicos, la 17,17-dimetil-18-nor-
5alfa- Δ^{13} -androsteno-3-espiro-3'-diaziridina mostró un
efecto antiandrogénico muy fuerte.

Ejemplo 9

20 17,17-dimetil-18-nor-5alfa- Δ^{13} -androsteno-3-espiro
-3'-diazirina

25 2,9 g. de 17,17-dimetil-18-nor-5alfa- Δ^{13} -an-
drosteno-3-ona se disolvieron en 275 ml. de metanol seco
y se trataron como se describe en el Ejemplo 8, método B,
añadiendo 6,0 ml. de amoníaco metanólico (6,7 molar) y,
en una porción, 189 ml. de una disolución de cloramina en
éter (0,212 molar). Después de dejar reaccionar, se añ-
dió al residuo etanol del 99%, que hizo que aquél crista-
lizase, y después de separación por filtración, se obtu-
vieron 1,5 g. de 17,17-dimetil-18-nor-5alfa- Δ^{13} -andros-

316376

30 SEP 1965

teno-3-espiro-3'-diazirina, con un punto de fusión de 67-69 °C.

El espectro infrarrojo (BrK) mostró una banda característica a 1572 cm⁻¹ (N=N).

5 Análisis:

Calculado para C₂₀H₃₀N₂ : C=80,43% H=10,13% N=9,39%

Encontrado: C=80,37% H=9,89% N=9,69%

10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 12 de Agosto de 1.964, bajo el número 32.814/64 Prov. y 25 de Mayo de 1.965, número 22.075/65 Prov., se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

N O T A

20 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

25 1.- Un procedimiento para la preparación de 3-espiro-3'-diazirina esteroideos o 3-espiro-3'-diaziridina esteroideos, caracterizado por introducir en la posición 3 de un compuesto de esteroide de la serie del pregnano o un 17,17-dialcohilo esteroide, que tiene la fórmula parcial

316376

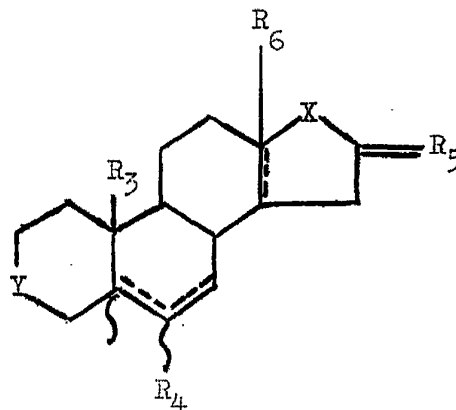


5

un grupo de la fórmula $N = N$ o $QN - NQ'$, donde Q y Q' son hidrógeno o sustituyentes.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de compuestos esteroides de la fórmula general I

10



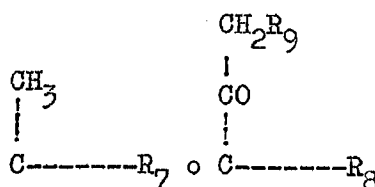
(I)

15

20

en la que Y significa uno de los grupos $N = N$ y $R_1N - NR_2$ en los que cada uno de los símbolos R_1 y R_2 significa hidrógeno, alcohol, cicloalcohol, hidroxialcohol, aralcohol, arilo o halogenarilo, R_3 significa hidrógeno o metilo, R_4 significa hidrógeno, metilo o halógeno, R_5 significa dos átomos de hidrógeno, hidrógeno y metilo, hidrógeno e hidroxilo o un grupo metileno y X significa

25

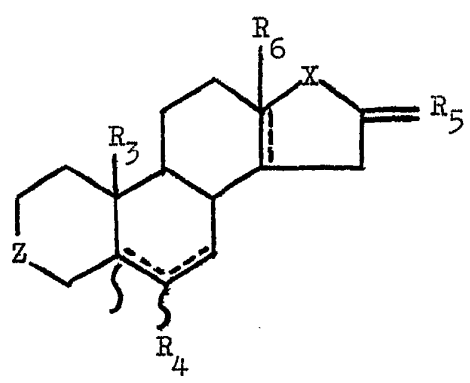


30

316376



5

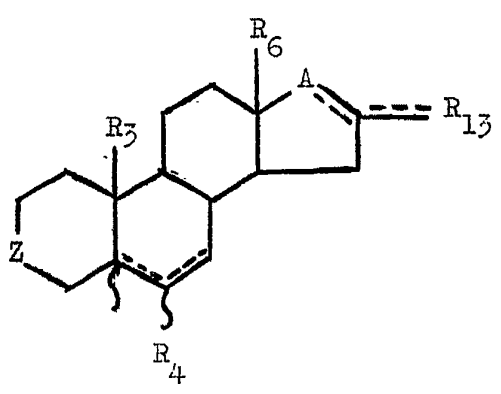


(II)

en la que los símbolos X y R₃, R₄ y R₆, tienen los signifi-
 ficados definidos anteriormente, o de la fórmula III

10

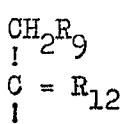
15



(III)

en la que los símbolos R₃, R₄ y R₆ tienen los significados
 definidos anteriormente, y en la que, cuando está presen-
 te el doble enlace \triangle^{16}

20



25

A significa C, en la que R₉ tiene el significado defini-
 do anteriormente y R₁₂ significa un átomo de oxígeno o hi-
 drógeno e hidroxilo, en tanto que R₁₃ significa un átomo de
 hidrógeno o un grupo metilo, o, cuando no está presente
 el doble enlace \triangle^{16} A significa

316376



5 C-----R₈ , en la que R₈ y R₉ tienen los significados
 definidos anteriormente y R₁₃ tiene el mismo significado
 definido anteriormente para R₅ (incluyendo la formación de
 cetal o acetal con R₈), mientras que Z en las fórmulas an-
 teriores II y III es un grupo carbonilo o imino o un de-
 10 rivado de los mismos, que es capaz de convertirse en un
 grupo imino, con un derivado de amina reactiva, tal como
 NH₂R o R'NHR, donde R es un resto ácido y R' tiene el
 mismo significado definido anteriormente para R₁ y R₂
 (diferente de hidrógeno), en presencia de NH₃ y/o otro
 agente de reacción básica, si se desea, oxidar un grupo
 15 diaziridina resultante del tratamiento anterior para for-
 mar un grupo diazirina si se utiliza como esteroide de
 partida un compuesto de la fórmula III oxidar (si fuera
 necesario) el producto resultante de una de las operacio-
 nes anteriormente mencionadas para formar un 3-espиро-3'-
 20 diazirina esteroide comprendido por la fórmula general I,
 si se desea, esterificar un 3-espиро-3'-diazirina este-
 roide que contiene 17alfa-hidroxi obtenido de una de las
 maneras anteriores para formar un 17alfa-ester, si se de-
 sea, convertir un 16alfa, 17alfa-dihidroxi-3-espиро-3'-
 25 diazirina obtenido en forma de un cetal o un acetal de
 la fórmula parcial indicada anteriormente, y, si se de-
 sea, convertir un grupo diazirina obtenido en un grupo
 diaziridina monosustituído.

30 3.- Un procedimiento según la reivindicación
 2, en el que R es OSO₂OH.

316376



4.- Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que R es cloro.

5 5.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides de la fórmula general I, en la que el grupo diaziridina está sin sustituir, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo carbonilo, con ácido hidroxilamina-O-sulfónico en presencia de NH_3 .

10 6.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroide de la fórmula general I, en la que el grupo diaziridina está sin sustituir, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II en la que Z significa un grupo carbonilo con una cantidad equimolar de cloramina en presencia de NH_3 .

15 7.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides de la fórmula general I, en el que el grupo diaziridina está sin sustituir, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo imino no sustituido, con ácido hidroxilamina-O-sulfónico en presencia de un agente de reacción básica, preferiblemente NH_3 .

20 8.- Un procedimiento según la reivindicación 2, para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides de la fórmula general I, en la que el grupo diaziridina está sin sustituir, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo imino no sustituido, con una cantidad equimolar de clora-

30

316376

mina en presencia de un agente de reacción básica, preferiblemente NH_3 .

5 9.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides de la fórmula general I, en la que el grupo diaziridina está sin sustituir, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z es un grupo imino sustituido, por ejemplo una base de Schiff, con ácido hidroxilamina-O-sulfónico en presencia de NH_3 .

10 10.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides de la fórmula general I, en la que el grupo diaziridina está sin sustituir, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo imino sustituido, por ejemplo una base de Schiff, con una cantidad equimolar de cloramina en presencia de NH_3 .

15 11.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides de la fórmula general I, en la que el grupo diaziridina está sin sustituir, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo hidrazona, con ácido hidroxilamina-O-sulfónico en presencia de NH_3 .

25 12.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides de la fórmula general I, en la que el grupo diaziridina está sin sustituir, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo hidrazona, con una cantidad equimolar de cloramina

30



en presencia de NH_3 .

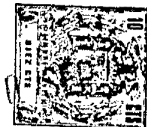
5 13.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diazirina esteroides de la fórmula general I, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo imino no sustituido, con un exceso de cloramina en presencia de un agente de reacción básica, preferiblemente NH_3 .

10 14.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diazirina esteroides de la fórmula general I, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo carbonilo, con un exceso de cloramina en presencia de NH_3 .

15 15.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diazirina esteroides de la fórmula general I, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo imino sustituido, por ejemplo una base de Schiff, con un exceso de cloramina en presencia de NH_3 .

20 16.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diazirina esteroides de la fórmula general I, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo hidrazona, con un exceso de cloramina en presencia de NH_3 .

25 17.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides 1'(2')-sustituídos de la fórmula general I, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo carbonilo, con ácido hidroxilami



na-O-sulfónico en presencia de $R'NH_2$, donde R' tiene el mismo significado definido en la reivindicación 2.

5 18.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación ^{con} 3-espiro-3'-diaziridina esteroides 1'(2')-sustituídos de la fórmula general I, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo carbonilo, ^{con} cloramina en presencia de $R'NH_2$, donde R' tiene el mismo significado definido en la reivindicación 2.

10 19.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides 1'(2')-sustituídos de la fórmula general I, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo imino sustituido con R' donde R' 15 tiene el mismo significado definido en la reivindicación 2, con ácido hidroxilamina-O-sulfónico en presencia de un agente de reacción básica diferente del NH_3 , preferiblemente una amina.

20 20.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides 1'(2')-sustituídos de la fórmula general I, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo imino sustituido con R' , donde R' tiene el mismo significado definido en la reivindicación 2 con cloramina en presencia de un agente de reacción 25 básica diferente del NH_3 , preferiblemente una amina.

30 21.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides 1'(2')-sustituídos de la fórmula general I, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la



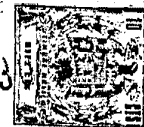
que Z significa un grupo carbonilo, con R'NHCl, donde R' tiene el mismo significado definido en la reivindicación 2, en presencia de NH₃.

5 22.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides 1'(2')-sustituídos de la fórmula general I, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo carbonilo, con R'NHOSO₂OH, donde R' tiene el mismo significado definido en la reivin
10 dicación 2, en presencia de NH₃.

23.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides 1'(2')-sustituídos de fórmula general I, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la
15 que Z significa un grupo imino no sustituido, con R'NHOSO₂OH en presencia de un agente de reacción básica, preferiblemente NH₃.

24.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides 1'(2')-sustituídos de la fórmula general I, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la
20 que Z significa un grupo imino no sustituido, con R'NHCl en presencia de un agente de reacción básica, preferiblemente NH₃.

25 25.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides 1',2'-disustituídos de la fórmula general I, caracteriza
do por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo carbonilo, con R'NHOSO₂OH en
30 presencia de R'NH₂, en cuyas fórmulas cada R' es uno de



los grupos R_1 y R_2 definidos en la reivindicación 2 (diferentes del hidrógeno).

26.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides 1',2'-disustituídos de la fórmula general I, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo carbonilo, con $R'NHCl$ en presencia de $R'NH_2$, en cuyas fórmulas cada R' es uno de los grupos R_1 y R_2 definidos en la reivindicación 2, (excepto el hidrógeno).

27.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides 1',2'-disustituídos de la fórmula general I, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo imino R' -sustituído, con $R'NHOSO_2OH$, donde cada R' es uno de los grupos R_1 y R_2 definidos en la reivindicación 2 (excepto el hidrógeno), en presencia de un agente de reacción básica diferente del NH_3 , preferiblemente una amina.

28.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diaziridina esteroides 1',2'-disustituídos de la fórmula general I, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general II, en la que Z significa un grupo imino R' -sustituído, con $R'NHCl$, donde cada R' es uno de los grupos R_1 y R_2 definidos en la reivindicación 2 (excepto el hidrógeno), en presencia de un agente de reacción básica diferente del NH_3 , preferiblemente una amina.

29.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espiro-3'-diazirina esteroides

316376



de la fórmula general I, caracterizado por oxidar un 3-espиро-3'-diaziridina esteroides por medio de un agente oxidante, tal como bromo, óxido de plata, hipoclorito de butilo terciario o trióxido de cromo.

5 30.- Un procedimiento según la reivindicación 29, caracterizado porque dicho agente oxidante es bromo.

 31.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 17alfa-ester-3-espиро-3'-diazirina esteroides, caracterizado por tratar un 17alfa-hidroxi-3-espиро-3'-diazirina esteroide con un anhídrido de ácido o anhídrido mixto en presencia de ácido p-tolueno sulfónico.

10

 32.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 3-espиро-3'-diazirina esteroides de la fórmula general I, en la que no está presente el doble enlace \triangle^{13} , caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general III, en la que está presente un grupo 20-hidroxi, y en la que Z es como se ha definido en la reivindicación 2, con NH_2R , donde R es como se ha definido en la reivindicación 2, en presencia de NH_3 y/o otro agente de reacción básica, seguido por oxidación.

15

20

 33.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 16 alfa, 17alfa-dihidroxi-3-espиро-3'-diazirina-esteroides de la fórmula general I, en la que no está presente el doble enlace \triangle^{13} , caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general III, en la que está presente el doble enlace \triangle^{16} y en la que Z es como se ha definido en la reivindicación 2, con NH_2R , donde R es como se ha definido en la reivindicación 2, en presencia de NH_3 y/o otro agente de reacción básica, se-

25

30

316376

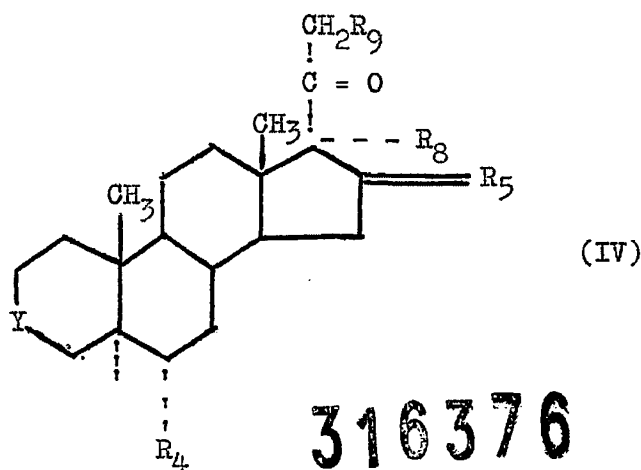


guido por oxidación.

34.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 17alfa-hidroxi-16-metileno-3-espiro-3'-diazirina esteroides de la fórmula general I, en la que no está presente el doble enlace \triangle^{13} , caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general III, en la que está presente el doble enlace \triangle^{16} , en la que R_{13} es un grupo metilo y en la que Z es como se ha definido en la reivindicación 2, con NH_2R , donde R es como se ha definido en la reivindicación 2, en presencia de NH_3 y/o otro agente de reacción básica, seguido por oxidación y deshidratación.

35.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de 16alfa, 17alfa-dihidroxi-3-espiro-3'-diazirina cetales o acetales correspondientes a la fórmula general I, caracterizado por hacer reaccionar un 16alfa, 17alfa-dihidroxi-3-espiro-3'-diazirina esteroide correspondiente a la fórmula general II con el compuesto de carbonilo apropiado en presencia de un catalizador ácido.

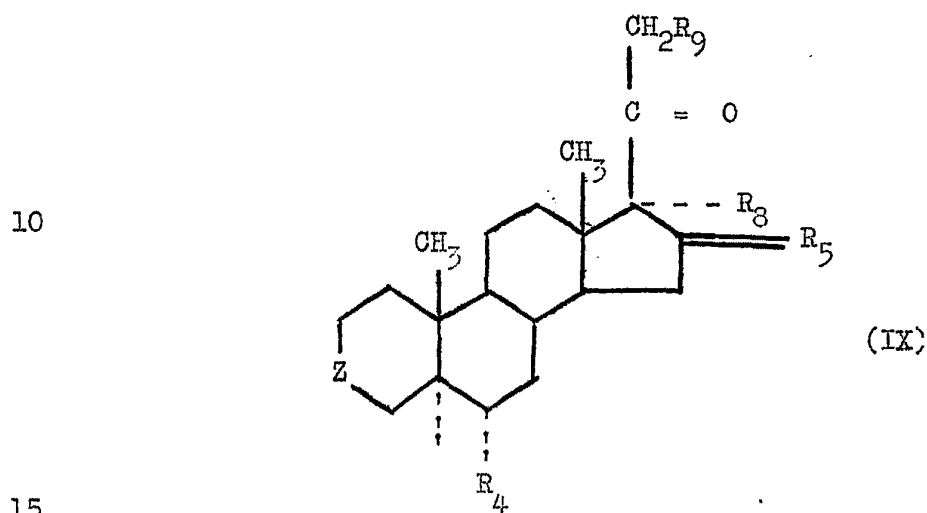
36.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de compuestos esteroides de la fórmula general IV



316376



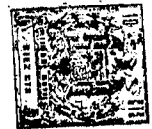
en la que Y significa $\begin{array}{c} \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} = \text{N} \end{array}$ o $\begin{array}{c} \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HN} - \text{NH} \end{array}$ y R_4 , R_5 ,
 R_8 y R_9 son como se ha definido en la reivindicación 2,
caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula ge-
5 neral IX



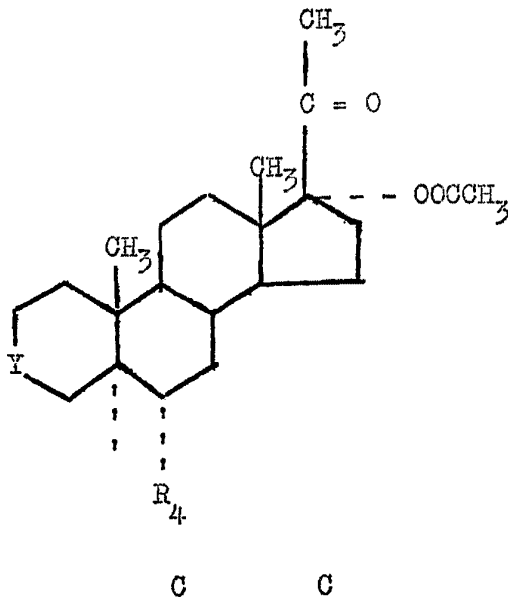
en la que R_4 , R_5 , R_8 y R_9 son como se ha definido anterior-
mente, mientras Z es un grupo carbonilo o imino, con áci-
do hidroxilamina-O-sulfónico o cloramina en presencia de
20 NH_3 , y, si se desea, oxidar un grupo diaziridina obtenido
para formar un grupo de diazirina.

37.- Un procedimiento según la reivindicación 2
para la preparación de compuestos esteroides de la fórmu-
la general V

316376



5

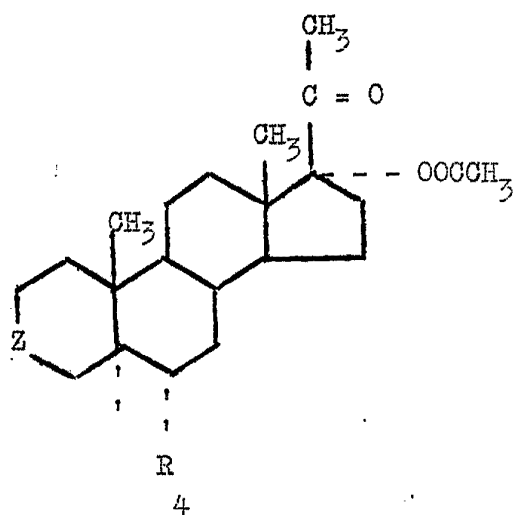


(V)

10

en la que Y significa N = N o NH - NH , y R₄ es como se ha definido en la reivindicación 2, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general X

15



(X)

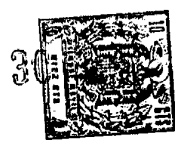
20

25

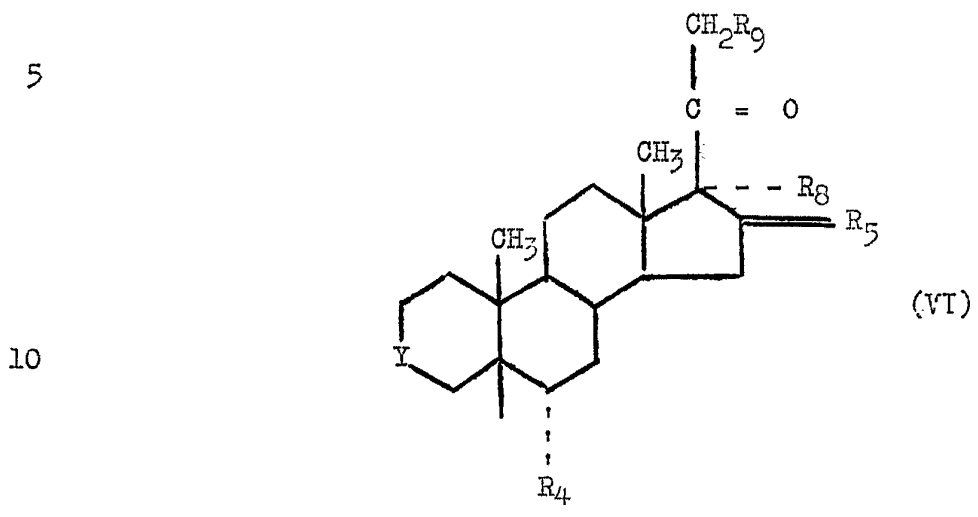
en la que R₄ es como se ha definido anteriormente, mientras que Z es un grupo carbonilo o imino, con ácido hidroxilamina-O-sulfónico o cloramina en presencia de NH₃ y, si se desea, oxidar un grupo diaziridina obtenida para formar un grupo diazirina.

30

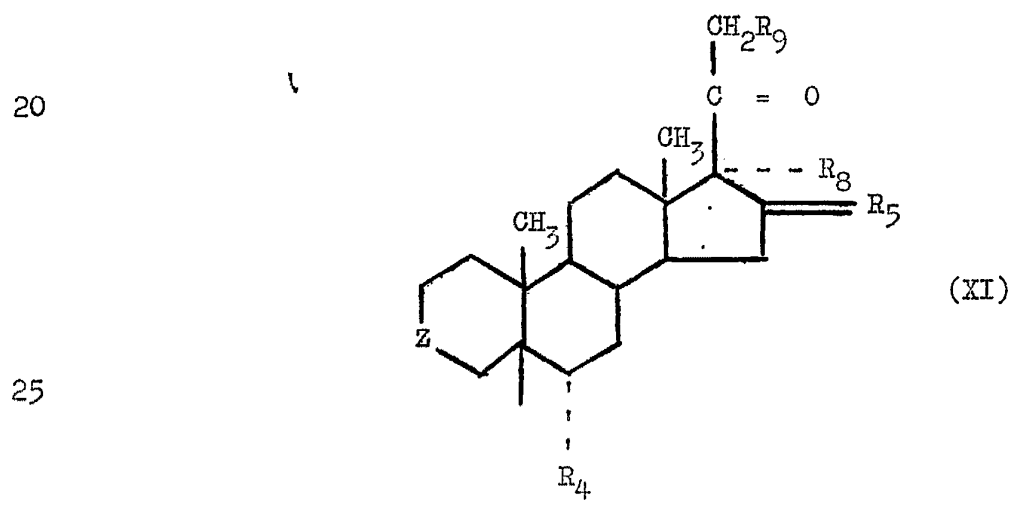
316376



38.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de compuestos esteroides de la fórmula general VI



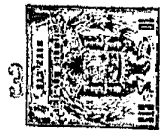
15 en la que Y significa $\begin{matrix} \diagup & \diagdown \\ \text{C} & \\ \diagdown & \diagup \\ \text{N} = \text{N} \end{matrix}$ o $\begin{matrix} \diagup & \diagdown \\ \text{C} & \\ \diagdown & \diagup \\ \text{HN} - \text{NH} \end{matrix}$, R_4 , R_5 , R_8 y R_9 son como se ha definido en la reivindicación 2, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general XI



25 en la que R_4 , R_5 , R_8 y R_9 son como se ha definido anteriormente, mientras que Z es un grupo carbonilo o imino, con ácido hidroxilamina-O-sulfónico o cloramina en presencia

30

316376

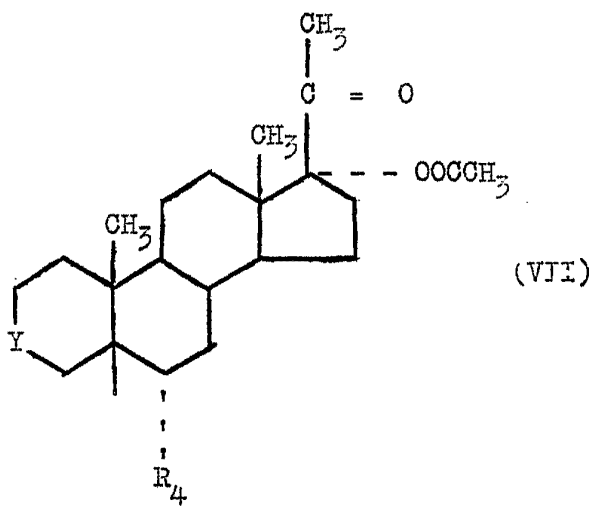


de NH_3 y, si se desea, oxidar un grupo diaziridina obtenido para formar un grupo diazirina.

39.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de compuestos esteroides de la fórmula general VII

5

10

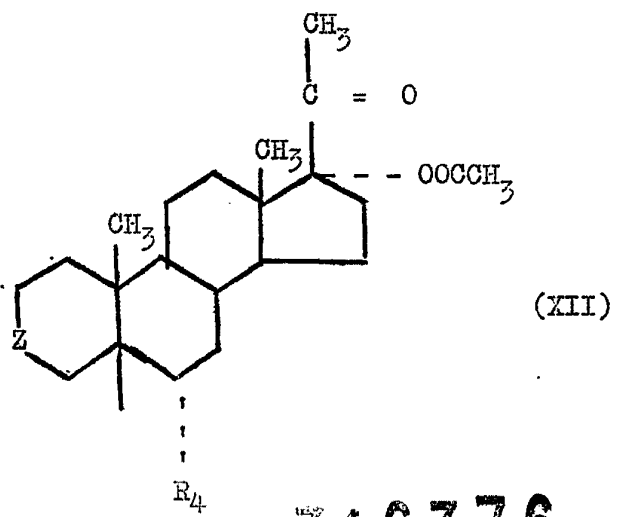


15

en la que Y significa $\begin{matrix} \diagup & \diagdown \\ & \text{C} \\ \diagdown & \diagup \\ \text{N} & = & \text{N} \end{matrix}$ o $\begin{matrix} \diagup & \diagdown \\ & \text{C} \\ \diagdown & \diagup \\ \text{HN} & - & \text{NH} \end{matrix}$ y R₄ es como se ha definido en la reivindicación 2, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general XII

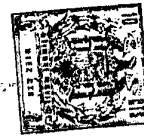
20

25



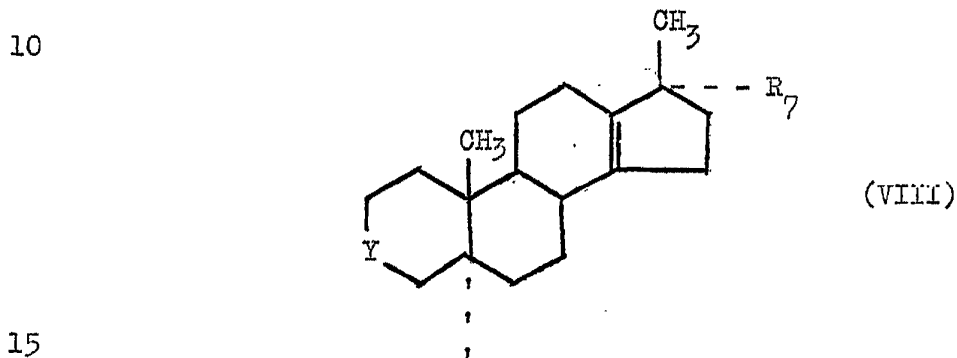
30

316376



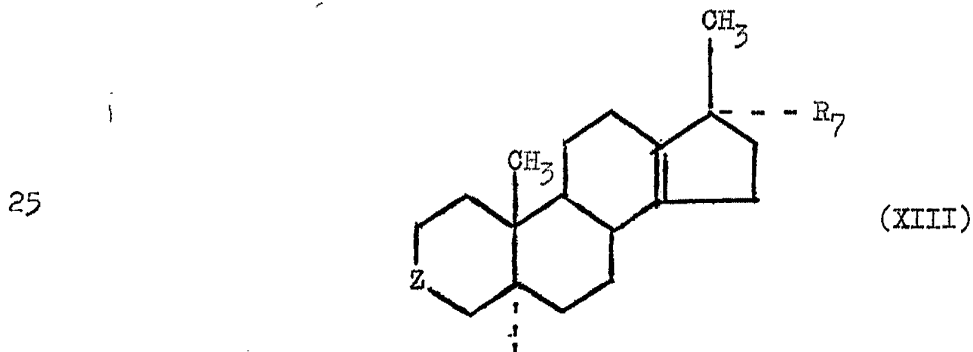
5 en la que R_4 es como se ha definido anteriormente, mientras que Z es un grupo carbonilo o imino, con ácido hidroxilamina-O-sulfónico o cloramina en presencia de NH_3 , y, si se desea, oxidar un grupo diaziridina obtenido para formar un grupo diazirina.

40.- Un procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación de compuestos esteroides de la fórmula general VIII



en la que Y significa $\begin{matrix} \diagup & \diagdown \\ G & G \\ \diagdown & \diagup \\ N = N & \text{or} & HN - NH \end{matrix}$ o $\begin{matrix} \diagup & \diagdown \\ G & G \\ \diagdown & \diagup \\ HN - NH \end{matrix}$, y R_7 es como se ha definido en la reivindicación 2, caracterizado por tratar un esteroide de la fórmula general XIII

20



30 en la que R_7 es como se ha definido anteriormente, mien-

316376



tras que Z es un grupo carbonilo o imino, con ácido hidroxilamina-O-sulfónico o con cloramina en presencia de NH_3 , y, si se desea, oxidar un grupo diaziridina obtenido para formar un grupo diazirina.

5 41.- Un procedimiento según la reivindicación 39 para la preparación de 6alfa-metil-17alfa-acetoxi-5beta-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diazirina, caracterizado por tratar 6alfa-metil-17alfa-acetoxi-5beta-pregnano-3,20-diona con ácido hidroxilamina-O-sulfónico o con una cantidad equimolar de cloramina, en presencia de NH_3 y oxidar el grupo diaziridina obtenido para formar un grupo diazirina.

10 42.- Un procedimiento según la reivindicación 39 para la preparación de 6alfa-metil-17alfa-acetoxi-5beta-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diazirina, caracterizado por tratar 6alfa-metil-17alfa-acetoxi-5beta-pregnano-3,20-diona con un exceso de cloramina en presencia de NH_3 .

15 43.- Un procedimiento según la reivindicación 37 para la preparación de 17alfa-acetoxi-5alfa-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diazirina, caracterizado por tratar 17alfa-acetoxi-5alfa-pregnano-3,20-diona con ácido hidroxilamina-O-sulfónico o con una cantidad equimolar de cloramina, en presencia de NH_3 y oxidar el grupo diaziridina obtenido para formar el grupo diazirina.

20 44.- Un procedimiento según la reivindicación 37 para la preparación de 17alfa-acetoxi-5alfa-pregnano-20-ona-3-espiro-3'-diazirina, caracterizado por tratar 17alfa-acetoxi-5alfa-pregnano-3,20-diona con un exceso de cloramina en presencia de NH_3 .

25 45.- Un procedimiento según la reivindicación

30 316376



40 para la preparación de 17,17-dimetil-18-nor-5alfa- Δ^{13} -androsteno-3-espiro-3'-diaziridina, caracterizado por tratar 17,17-dimetil-18-nor-5alfa- Δ^{13} -androsteno-3-ona con ácido hidroxilamina-O-sulfónico o con una cantidad equimolar de cloramina en presencia de NH_3 .

5

46.- Un procedimiento para la preparación de 3-espiro-3'-diazirina esteroides.

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

10

Esta Memoria consta de cuarenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

30 SEP 1965

Director de Estudios
y Publicaciones

316376