



RAN 4104/55

341605

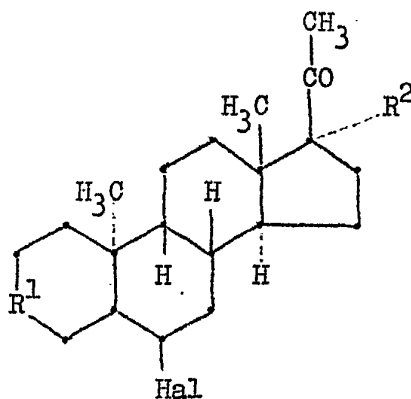
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS 9BETA,10ALFA- ESTE-
ROIDES", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE.
S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la preparación de
nuevos 6-halo-9beta,10alfa-esteroides de la fórmula gene-
ral I



5. donde

POOR
QUALITY



= 2 =

341605

R^1 representa un sistema 3-ceto-4-dehído, 3-ceto-4,6-bisdehído, 3-ceto-1,4-bisdehído, 3-ceto-1,4,6-trisdehído, 3-aciloxi-3,5-bisdehído o 3-alcoxi-3,5-bisdehído;

5. R^2 representa un grupo alquílico inferior; y
Hal representa un átomo de flúor, de cloro o de bromo.

El invento se refiere también a un procedimiento para la preparación de los esteroides de la fórmula general I.

- Los 9beta,10alfa-esteroides son esteroides en que,
10. en el sentido de la fórmula I anterior, los átomos de hidrógeno de las posiciones 8 y 9 y el grupo 13-metílico presentan configuración beta, mientras el átomo de hidrógeno en la posición 14 y el grupo 10-metílico presentan la configuración alfa, tal como ocurre en la dihidroisolumisterona. Existe,
15. por lo tanto, divergencia de la serie normal de los esteroides por lo que atañe a la configuración del átomo 9 de hidrógeno (10beta) y del grupo 10 de metilo (10alfa).

- El grupo alquílico es un grupo 3-alcoxílico es de preferencia un grupo alquílico alifático, cicloalifático o aralifático de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos
20. de tales grupos son: metilo, etilo, propilo, butilo terciario, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo.

- El grupo acílico es un grupo 3-aciloxílico se deriva preferentemente de un ácido carboxílico alifático, cicloalifático, aralifático o aromático de 1 a 20 átomos de
25.



= 3 =

341605

carbono, saturado o insaturado. Ejemplos de tales ácidos son:
el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido pivalico, el
ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido caproico, el
ácido heptanoico, el ácido oleico, el ácido palmítico, el
5. ácido esteárico, el ácido succínico, el ácido malónico, el
ácido cítrico y el ácido benzoico.

El átomo 6 de halógeno de los compuestos 6,7-
saturados puede estar orientado en alfa o beta. Un grupo al-
quílico inferior contiene preferentemente 4 átomos de carbono a
10. lo sumo. Ejemplos de tales grupos alquílicos son: metilo,
etilo, propilo, isopropilo o butilo..

Ejemplos de 6-halo-9beta,10alfa-esteroides de
la fórmula general I son:

15. la 6beta-cloro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-
diona

la 6alfa-cloro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregnan-4-en-3,20
diona

la 6beta-cloro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-1,4-dien-
-3,20-diona

20. la 6-cloro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-1,4,6-trien-
-3,20-diona



= 4 =

341605

- 1a 6alfa-fluoro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregn-4-en-
-3,20-diona
- 1a 6beta-fluoro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregn-4-en-
-3,20-diona
5. 1a 6-fluoro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-4,6-dien-
-3,20-diona
- 1a 6-fluoro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-1,4,6-trien-
-3,20-diona
10. 1a 6beta-bromo-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-
-diona
- 1a 6-bromo-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-4,6-dien-3,20-
-diona
- 1a 6-bromo-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-1,4,6-trien-
-3,20-diona
15. 1a 6beta-cloro-17alfa-ctil-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-
-diona
- 1a 6alfa-cloro-17alfa-ctil-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-
-diona
20. 1a 6beta-cloro-17alfa-ctil-9beta,10alfa-pregna-1,4-dien-
-3,20-diona



= 5 =

341605

- la 6-cloro-17alfa-etil-9beta,10alfa-pregna-4,6-dien-3,20-
-diona
- la 6-cloro-17alfa-etil-9beta,10alfa-pregna-1,4,6-trien-
-3,20-diona
5. la 6alfa-fluoro-17alfa-etil-9beta,10alfa-pregm-4-en-3,20-
-diona
- la 6beta-fluoro-17alfa-etil-9beta,10alfa-pregm-4-en-3,20-
-diona
10. la 6-fluoro-17alfa-etil-9beta,10alfa-pregna-4,6-dien-
-3,20-diona
- la 6-fluoro-17alfa-etil-9beta,10alfa-pregna-1,4,6-trien-
-3,20-diona
- la 6-bromo-17alfa-etil-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-diona
15. la 6-bromo-17alfa-etil-9beta,10alfa-pregna-4,6-dien-3,20-
-diona
- la 6-bromo-17alfa-etil-9beta,10alfa-pregna-1,4,6-trien-
-3,20-diona
20. la 3-ctoxi-6-cloro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-3,5-
-dien-20-ona
- la 3-acetoxi-6-cloro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-
-3,5-dien-20-ona



= 6 =

341605

la 3-acetoxi-6-cloro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-
-2,4,6-trien-20-ona

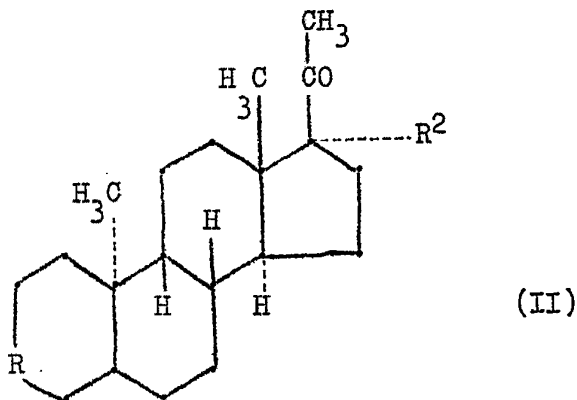
la 3-acetoxi-6-fluoro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-
-2,4,6-trien-20-ona

5. la 3-etoxi-6-fluoro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-3,5-
-dien-20-ona.

Los 6-halo-9beta,10alfa-esteroides de la fórmula I pueden prepararse por los métodos conocidos para la preparación de los respectivos 6-halo-esteroides normales.

10. Según un aspecto preferido del in-

vento se halogena un 9beta,10alfa-esteroide de la fórmula general II



15. donde



= 7 =

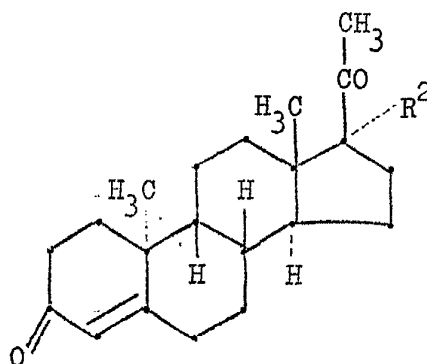
341605

R representa un sistema 3-ceto-4-dehidro, 3-ceto-4,6-bisdehidro o 3-OR³-3,5-bisdehidro (donde OR³ representa un grupo de hidroxilo esterificado o eterificado) y

5. R² tiene el significado que se ha expuesto antes, en la posición 6, por métodos como los que se conocen en la serie de los esteroides normales, y, si se quiere, en ultteriores etapas de procedimiento, se deshidrogena en posición 1 y/o 6 o se convierte el producto en un éter 3-enólico o en un éster 3-enólico.
- 10.

La halogenación de los compuestos de la fórmula II puede llevarse a cabo, por ejemplo, según uno de los métodos siguientes, ya de sí conocidos:

- a) Puede halogenarse en la posición 6 un 3-ceto-4-dehidro-9beta,10alfa-esteroide de la fórmula general II a
- 15.



(IIa)

20.



341605

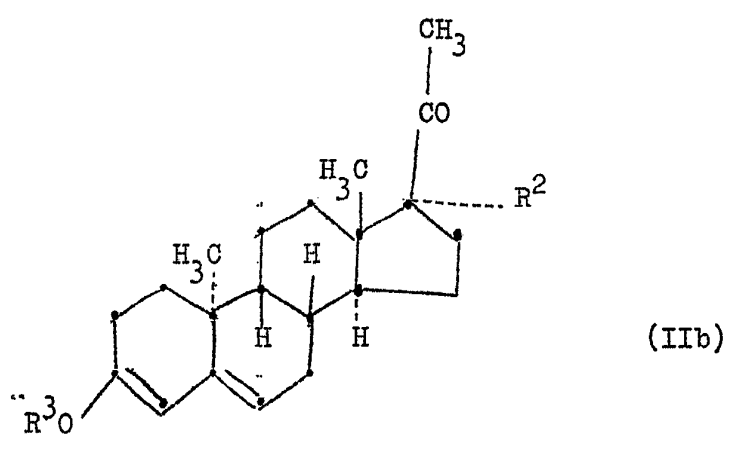
donde

R^2 tiene el significado que se ha expuesto antes, por reacción con un agente de halogenación, como una N-haloimida (por ejemplo, N-bromosuccinimida), o con un halógeno (por ejemplo, bromo elemental) (véase J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 4534).

b) Puede halogenarse en la posición 6 un esteroide de 9beta,10alfa-3,5-bisdehidro-3-éster enólico (o 3-éter enólico) de la fórmula general II b

10.

15.



donde

20.

OR^3 representa un grupo de hidroxilo esterificado o eterificado (de preferencia, un grupo de aciloxilo o alquilo xilo del tipo ya definido antes) y



= 9 =

341605

R² tiene el significado que se ha expuesto anteriormente,

por reacción con cloro o bromo (J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 5259; Chem. and Ind. 1959, 1317).

5. Esta modalidad operatoria es particularmente apta para la preparación de 6-fluoro (cloro o bromo)-9beta, 10alfa-3-ceto-4-dihidro-esteroides.

10. Los derivados 6-fluoro se preparan preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II b anterior con fluoruro de perclorilo, de conveniencia en dioxano-agua o en acetona-alcohol y en presencia de acetato alcalino. La fluoración conduce a una mezcla de los isómeros 6beta-fluoro y 6alfa-fluoro, en la que este último prepondera. Los dos isómeros pueden separarse uno de otro, 15. por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Por isomerización con un ácido halohídrico (por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico en ácido acético, cloroformo, etanol o dioxano) puede 20. convertirse el isómero alfa, si se quiere, en el isómero beta, más estable.

Los derivados 6-cloro se preparan preferentemente tratando un compuesto de la fórmula II b anterior



341605

con un agente de cloración, como cloro o una N-clorimida (por ejemplo, N-cloroacetamida o N-clorosuccinimida).

La mezcla de isómeros 6alfa-cloro y 6beta-cloro que se forma puede ser separada por cromatografía y/o

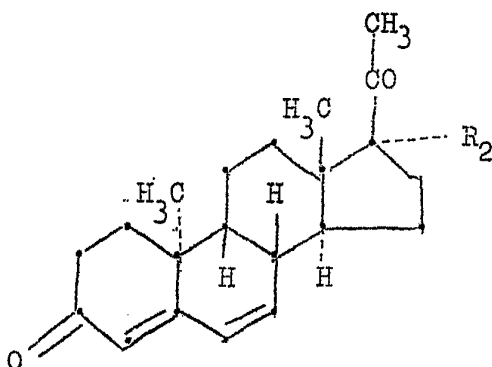
- 5. cristalización fraccionada. El isómero 6alfa puede ser isomerizado a isómero 6beta por los métodos que se han indicado antes.

Los derivados 6-bromo se preparan preferentemente de manera análoga a la de los derivados 6-cloro-. La separación de las mezclas de isómeros obtenidas, así como la isomerización del derivado 6alfa-bromo a derivado 6beta-bromo, puede asimismo efectuarse de manera análoga.

10.

c) Puede transformarse un 9beta,10alfa-4,6-bisdehidro-esteroide de la fórmula general II c

15.



(IIc)

20.

dondo



341605

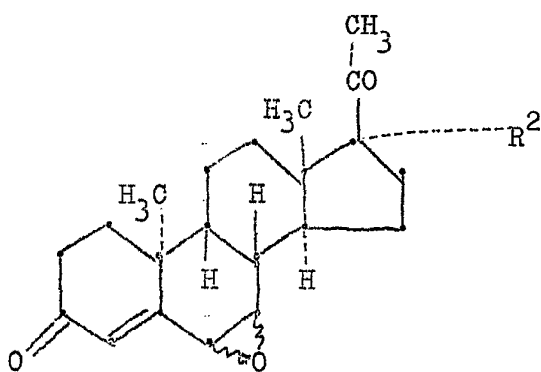
R² tiene el mismo significado que se ha expuesto antes,

5. en el derivado 6-halo deseado, por reacción con cloruro de cromilo (por ejemplo, según la patente norteamericana nº 3.076.823) y disociando consecutivamente agua del compuesto 7-OH que se forma.

10. La reacción de los compuestos de la fórmula II c anterior con el cloruro de cromilo se efectúa convenientemente en disolventes anhidros, como cloroformo o tetracloruro de carbono. La deshidratación del derivado 6-cloro-7-hidroxiílico que se obtiene primeramente puede efectuarse, por ejemplo, en medios ácidos (por ejemplo, cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno en ácido acético, acetona, metanol, dioxano o tetrahidrofurano).

15. d) Puede además halogenarse también en la posición 6 un compuesto de la fórmula II c transformándolo primeramente con un perácido (como el ácido perftálico) en un 9beta,10alfa-4-dehidro-6,7-epoxi-steroide de la fórmula general II d

341605



(IIId)

donde

R^2 tiene el mismo significado que se ha expuesto antes,

10. tratando este epoxi-esteroide (que puede obtenerse también por tratamiento con álcali del compuesto 6-cloro-7-hidroxílico mencionado antes) con fluoruro, cloruro o bromuro de hidrógeno (Chem. Ber. 1961, 94, 1225) y disociando agua del producto de la reacción.

15. La introducción de un enlace doble delta⁶ en un producto 6-halo 6,7-saturado que se ha obtenido puede realizarse así:

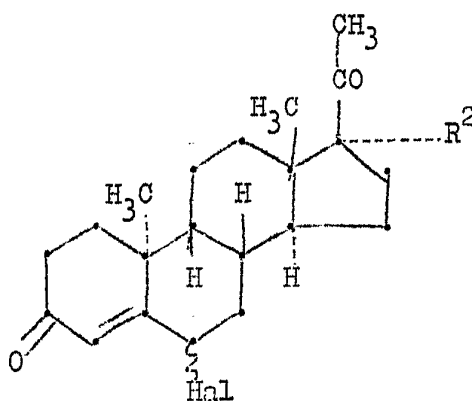
e) Un 6-halo-9beta,10alfa-3-ceto-4-dehidro-esteroide de la fórmula general I a



= 13 =

341605

5.



(Ia)

donde

Hal y R^2 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

10. puede deshidrogenarse en la posición 6,7; por ejemplo, con una benzoquinona substituída, como el cloranilo (J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 4293; 1959, 81, 5951), o con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona o dióxido de manganeso (J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 5932).

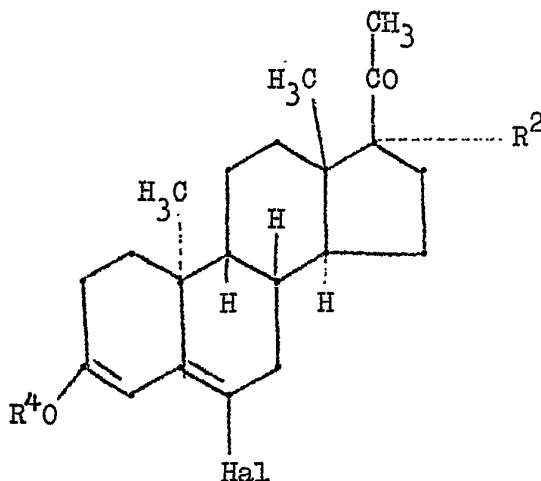
15. f) Un esteroide de óter 6-halo-9beta,10alfa-3,5-bisdehidro-3-enólico de la fórmula general I b

341605



= 14 =

5.



10.

(Ib)

donde

15. OR^4 representa un grupo hidroxílico eterificado, y en particular un grupo 3-alcoxílico del tipo que ya se ha definido antes, mientras que

R^2 y Hal tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

20. puede ser transformado, por reacción con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona o dióxido de manganeso, en la respectiva 6-halo-9beta,10alfa-delta^{4,6}-3-cetona.



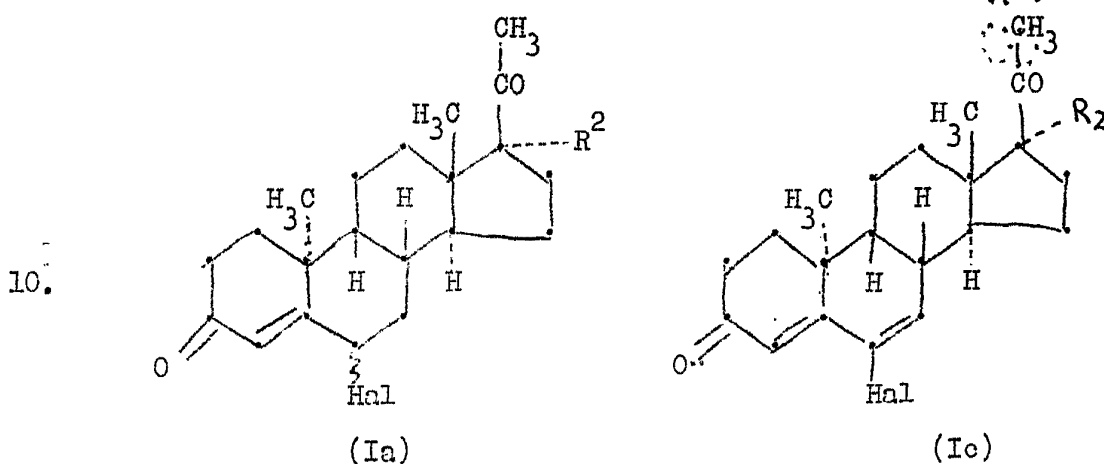
= 15 =

341605

La introducción de un enlace doble delta¹ puede efectuarse así:

g) Un 6-halo-9beta,10alpha-3-ceto-4-dehidro- (o 4,6-bisdehidro)-esteroide de las fórmulas

5. Ia o Ic



15. puede ser deshidrogenado en la posición 1,2 por vía microbiológica o con agentes de deshidrogenación tales como el pentóxido de yodo, el ácido peryódico o el dióxido de Isclenio (J. Am. Soc. 1959, 81, 1235; 5951), con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (Proc. Chem. Soc. 1960, 14), con tetraacetato de plomo (J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 661) o con cloranilo (J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 4293). Con la 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona o el cloranilo pueden obtenerse directamente de los compuestos delta⁴-insaturados

20.



= 16 =

341605

derivados delta^{1,4,6}.

5. Para la esterificación enólica o la eterificación enólica de compuestos que contienen el sistema 3-ceto-4-dehidro o 3-ceto-4,6-bisdehidro pueden emplearse los métodos conocidos en la química de los esteroides.

10. La eterificación enólica de los 6-halo-9beta,10alfa-3-ceto-delta⁴-esteroides con el fin de introducir el sistema 3-alcoxi-3,5-bisdehidro puede efectuarse, por ejemplo, de la manera siguiente:

15. h) El 3-ceto-4-dehidro-esteroide obtenido se hace reaccionar con un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol o alcohol bencílico) en presencia de un catalizador (por ejemplo, ácido p-toluensulfónico), o con un éster de ácido ortofórmico en presencia de un catalizador (por ejemplo, con éster etílico de ácido ortofórmico y ácido clorhídrico), o con un dialcoxiopropano (por ejemplo, dimetoxipropano) en metanol-dimetilformamida, en presencia de un catalizador (como el ácido p-toluensulfónico).

20. Los compuestos de partida de la fórmula II pueden, siempre que no sean conocidos, obtenerse por métodos ya de sí conocidos.



= 17 = 341605

- Los 6-halo-9beta,10alfa-esteroides de la fórmula I tienen actividad hormonal. Comparados con los correspondientes esteroides de la serie normal, se distinguen por desintegrarse in vivo de otra manera que éstos y no ser admitidos en el "pool" hormonal del cuerpo. Manifiestan actividad hormonal más específica, por ejemplo propiedades gestágenas o acción inhibidora de la fertilidad. Un compuesto particularmente interesante en este aspecto es la 6-cloro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-1,4,6-trien-3,20-diona. Como otra propiedad de los compuestos de este invento cabe señalar la influencia en el metabolismo de la gonadotropina.
- 5.
- 10.

- Los compuestos de este invento pueden usarse en forma de preparados farmacéuticos (unidad de dosificación, 2 a 5 mg) que los contengan en mezcla con un material de vehículo farmacéutico inerte, orgánico o inorgánico, apto para aplicación enteral o parenteral, como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, goma, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados pueden tener forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones. Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener materias coadyuvantes, como agentes
- 15.
- 20.



= 18 =

341605

de conservación, agentes de estabilización, agentes humectantes o agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

En los ejemplos que siguen, todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados

EJEMPLO 1

10. Agitando, se añade una solución de 20,0 g de 3-acetoxi-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-3,5-dien-20-ona en 300 cc de éter absoluto a una solución de 40,0 g de acetato potásico en 700 cc de ácido acético y 120 cc de agua. Se enfría hasta temperatura de 0 a 5° y, agitando y refrigerando, se instila una solución de 3,5 g de cloro en 120

15. cc de ácido acético. A continuación se agita la mezcla a 0° durante 10 minutos todavía, se la vierte en agua y se la extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan hasta neutralidad con solución de bicarbonato sódico y con agua y se secan sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente, se recristaliza en acetona/éter isopropílico la

20. 6beta-cloro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-diona. Absorción ultravioleta: $\epsilon_{235} : 15.500$. Punto de fusión: 147-148°; $[\alpha]_D^{25} = -86°$ (en dioxano).



= 19 = 341605

La 3-acetoxi-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-3,5-dien-20-ona empleada como material de partida puede obtenerse así:

5. En una solución de 1,0 g de 17alfa-metil-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-diona y 0,1 g de ácido p-toluensulfónico en 40 cc de benceno absoluto se instala, en el curso de 3 horas, una solución de 40 cc de acetato de isopropenilo en 80 cc de benceno, mientras se destilan simultáneamente por una columna Vigreux 80 cc de benceno. Se trata con 0,1 cc de piridina la mezcla reaccional enfriada, se separa por filtración el depósito precipitado y se concentra el filtrado en vacío. El residuo, recristalizado en éter isopropílico, da 3-acetoxi-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-3,5-dien-20-ona. Absorción ultravioleta: $\epsilon_{235} = 18.000$, punto de fusión: $108-110^{\circ}$ $[\alpha]_D^{25} = +97^{\circ}$ (dioxano).
- 10.
- 15.

EJEMPLO 2

- Se deja reposar en la obscuridad y a la temperatura ambiente una mezcla de 4,2 g de 6beta-cloro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-diona, 230 mg de ácido p-toluensulfónico, 3,6 g de éster etílico de ácido ortofórmico y 60 cc de dioxano, durante 16 horas. Luego se instala esta solución, en el curso de 5 minutos, en una mezcla, bien agitada, de 240 cc de ácido acético glacial, 17 cc de agua y 21,0 g de dióxido de manganeso. Se agita a 25° durante 60 minutos, se filtra luego para separar el
- 20.
- 25.



341605

= 20 =

- dióxido de manganeso y se lava bien con ácido acético glacial y cloruro de metileno. Se vierte el filtrado en agua helada y se le extrae con cloruro de metileno/éter de petróleo (1:1). Se lava el extracto orgánico con solución de
5. carbonato sódico y con agua, se seca con sulfato sódico y se evapora. El residuo (4,0 g), disuelto en benceno, se filtra en 50 g de óxido de aluminio y la 6-cloro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-4,6-dien-3,20-diona obtenida del eluato se recristaliza en acetona/éter isopropílico. Absorción ultravioleta: ϵ_{286} : 21.900. Punto de fusión: 177-178°; $[\alpha]_D^{25} = -381^\circ$ (dioxano).
- 10.

EJEMPLO 3. ^D

- Se calienta en reflujo, bajo nitrógeno y durante 5 horas, una solución de 1,7 g de 6-cloro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-4,6-dien-3,20-diona y 1,6 g de
15. 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona en 180 cc de dioxano.

- .. Para la elaboración final, se diluye la mezcla con 200 cc de benceno y se filtra en 30 g de óxido de aluminio (de actividad II). Se eluye la sustancia completamente con éter y, evaporando el eluato, se obtienen 1,4 g
20. de producto bruto, que se cromatografía en óxido de aluminio. Las fracciones de éter de petróleo/benceno dan 6-cloro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-1,4,6-trien-3,20-diona pura. Absorción ultravioleta: ϵ_{228} : 11,800, ϵ_{251} : 10.800 y ϵ_{300} : 10.400. Punto de fusión: 221-222°; $[\alpha]_D^{25} = -220^\circ$ (dioxano).



341605

EJEMPLO 4.

- Agitando y bajo atmósfera de nitrógeno, se añade en el curso de 30 minutos una solución de 42,0 g de cloruro de cromilo en 200 cc de cloruro de metileno a una
5. solución, enfriada a -15° , de 25,0 g de 17alfa-metil-9beta, 10alfa-pregna-4,6-dien-3,20-diona en 1200 cc de cloruro de metileno. Se agita a continuación dos horas todavía a -15° , se separa luego el precipitado de color rojo pardusco, por filtración, se le lava con un poco de cloruro de metileno
10. y seguidamente se le introduce por porciones y agitando en una solución de 150 g de acetato sódico y 185 g de piro-sulfato sódico en 3000 cc de agua helada. Después de añadir 3000 cc de acetato de etilo, se prosigue la agitación durante 20 minutos más, se separa la fase orgánica, se la
15. lava con solución de acetato sódico y con solución de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. Se disuelve el residuo en 400 cc de dioxano y 100 cc de cloruro de metileno y, después de agregar 50 cc de ácido clorhídrico/dioxano (13% mg), se agita durante
20. 4 horas, a la temperatura ambiente. Se vierte en agua helada la solución reaccional y se la extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico proporciona 19 g de producto bruto, que se cromatografía en gel de sílice. Eluyendo con benceno/acetona 9:1, se obtiene 6-cloro-17alfa-metil-9beta, 10alfa-pregna-4,6-dien-3,20-diona pura.
- 25.



341605

EJEMPLO 5.

- En una solución de 8,0 g de acetato potásico anhidro en 350 cc de acetona y 250 cc de etanol, se tratan con fluoruro de perclorilo durante 6 horas 15,0 g de 3-aceto-
5. toxi-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-3,5-dien-20-ona. Se obtienen 15,5 g de producto bruto, que se cromatografía en gel de sílice. Las fracciones de cloruro de metileno/acetona (97:3) dan primeramente 6alfa-fluoro-17alfa-metil-9beta, 10alfa-pregn-4-en-3,20-diona. Absorción ultravioleta:
10. ϵ_{233} : 13.300.

Las fracciones posteriores dan 6beta-fluoro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-diona. Absorción ultravioleta: ϵ_{234} :16.400.

EJEMPLO 6.

16. Se añaden 4,0 cc de éster etílico de ácido ortofórmico y 150 mg de ácido p-toluensulfónico a una solución de 4,5 g de 6beta-fluoro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregn-4-en-3,20-diona en 100 cc de dioxano absoluto y se la mantiene a la temperatura ambiente durante 15 horas. Luego
20. se diluye la solución con 150 cc de acetona y se la enfría hasta 0°. Agitando, se añaden entonces, consecutivamente, una solución de 1,5 g de acetato sódico en 20 cc de agua, 4,0 g de N-bromosuccinimida y 2 cc de ácido acético. Se agita durante 30 minutos todavía y se procede luego a la elaboración final como de costumbre. El producto bruto se ca-



= 23 = 341605

lenta a 90° con 8 cc de piridina, durante 45 minutos y, con la elaboración final ordinaria, se obtienen 4,0 g de producto bruto, que se cromatografía en gel de sílice. Las fracciones homogéneas según el cromatograma de capa del-

5. gada se recrystaliza en acetona/éter isopropílico, con lo quedan 6-fluoro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-4,6-dien-3,20-diona. Absorción ultravioleta: ϵ_{285} : 24.000.

10. EJEMPLO 7.

Se deshidrogena con 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona, de manera análoga a la del ejemplo 3, 6-fluoro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-4,6-dien-3,20-diona. El producto bruto obtenido después de la cromatografía, 6-fluoro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-1,4,6-trien-3,20-diona, muestra en el espectro ultravioleta 3 máximos: ϵ_{228} : 11.600, ϵ_{255}^n : 10.500 y ϵ_{301} : 10.200.

15.

EJEMPLO 8.

Se calienta en reflujo en el separador de agua una mezcla de 1,0 g de 6-cloro-17alfa-metil-9beta,10alfa-pregna-4,6-dien-3,20-diona (obtenida según los ejemplos 2 o 4), 100 mg de ácido p-toluensulfónico, 60 cc de benceno y 300 cc de acetato de isopropenilo, durante 6 horas. Se diluye la mezcla reaccional con 50 cc de éter

20.

341605



5. de petróleo y se la cromatografía en 10 g de óxido de alu-
 minio. Se obtiene la 3-acetoxi-6-cloro-17alfa-metil-9beta,
 10alfa-pregna-2,4,6-trien-20-ona, en forma de cristales
 amarillentos, que se recristalizan en metanol que contiene
 0,5% de piridina. Absorción ultravioleta: ϵ_{303} : 13.000.

EJEMPLO 9

Formulación para pastillas

10.	6-cloro-17alfa-metil-9beta,10alfa- pregna-1,4,6-trien-3,20-diona	5 mg
	lactosa	71 mg
	almidón de maíz	71 mg
	talco	2,7 mg
	estearato de magnesio	<u>0,3 mg</u>
	peso total 150,0 mg	

15. Solución para inyección

20.	a) 6-cloro-17alfa-metil-9beta,10alfa- pregna-1,4,6-trien-3,20-diona	5 mg
	aceite de oliva	2 cc
	b) 6-cloro-17alfa-metil-9beta,10alfa- pregna-1,4,6-trien-3,20-diona	50 mg
	aceite de oliva	2 cc.



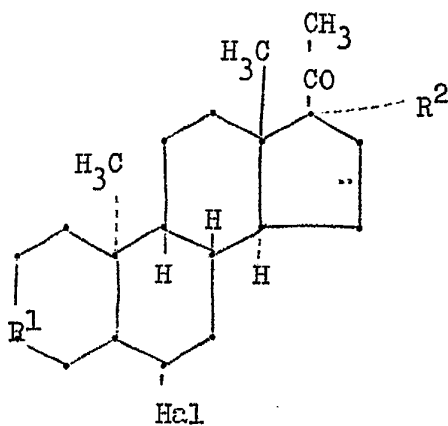
NOTA

341605

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 8.466/66 del 10 de Junio de 1966:

5. 1. Un procedimiento para preparar nuevos 9beta,10alpha-esteroides, caracterizado por prepararse un compuesto de la fórmula general I

10.



15.

I

20. donde



341605

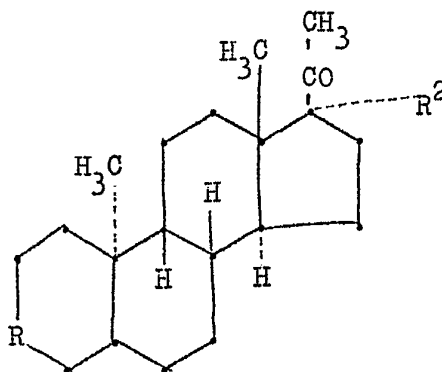
R^1 representa un sistema 3-ceto-4-dehidro, 3-ceto-4,6-bisdehidro, 3-ceto-1,4-bisdehidro, 3-ceto-1,4,6-tridehidro, 3-aciloxi- o 3-alcoxi-3,5-bisdehidro o 3-aciloxi-2,4,6-trisdehidro;

5. R^2 representa un grupo alquílico inferior; y

Hal representa un átomo de fluor, de cloro o de bromo,

por los métodos conocidos para la preparación de los respectivos 6-halo-esteroides de la serie normal.

10. 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por halogenarse en la posición 6 un 9beta,10alfa-esteroides de la fórmula general II



15. donde



341605

R representa un sistema 3-ceto-4-dehidr, 3-ceto-4,6-bisdehidro o 3-OR³-3,5-bisdehidro (donde OR³ representa un grupo hidroxílico esterificado o eterificado),

5. mientras que

R² tiene el mismo significado que se ha expuesto en la reivindicación 1, y, si se quiere, en posteriores etapas de procedimiento, deshidrogenarse en posición 1 y/o 6 el compuesto 6-halo obtenido o convertírsele en un éter 3-enólico o un éster 3-enólico.

10.

3. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por tratarse con una N-haloimida o un halógeno un 9beta,10alfa-esteroide de la fórmula general II en el que R representa un sistema 3-ceto-4-dehidro.

15.

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por tratarse con un halógeno, con una N-haloimida o con fluoruro de perclorilo un 9beta,10alfa-esteroide de la fórmula general II en el que R representa un sistema 3-OR³-3,5-bisdehidro.

20.

5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por tratarse con cloruro de cromilo un 9beta,10alfa-esteroide de la fórmula general II en el que R representa un sistema 3-ceto-4,6-bisdehidro, seguido por deshidratación del producto de la reacción.



341605

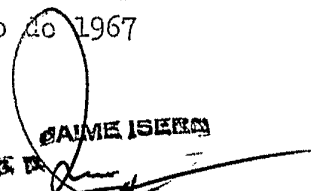
6. Un procedimiento para preparar nuevos 9beta,
10alfa-esteroides.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria que consta de 28 hojas, foliadas y escritas a má-
quina por una sola de sus caras.

5.

Madrid, a 9 de junio de 1967

p.a.


JOSÉ RODRÍGUEZ
Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ