

P.- 37.465

349900

25.84-585
"Oestrans 6/7"

Memoria descriptiva



5 ABR 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad / de nacionalidad británica

con domicilio en Greenford, Middlesex, Inglaterra

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS DE ESTEROIDES CLOROSUSTITUIDOS" (Clase In-
ternacional C07c)

13.3.68.



El presente invento se refiere a nuevos esteroides sustituidos por cloro y a un procedimiento para su preparaci3n.

5 Se ha encontrado que los 9alfa-no sustituido-
11beta-cloro-19-nor-esteroides, que son una nueva clase
de compuestos, poseen valiosa actividad hormonal, por ejem-
plo actividad progestativa o anabolica.

De acuerdo con el presente invento, se crean
por lo tanto 9alfa-no sustituido-11beta-cloro-19-nor-este-
10 roides.

Los nuevos esteroides de acuerdo con el inven-
to pueden llevar varios sustituyentes en el anillo, por
ejemplo, en la posici3n 17 un grupo hidroxilo, un grupo
hidroxilo protegido, un grupo oxo o un grupo oxo protegi-
15 do, o un radical acilo o aciloxiacilo alifático o aralifá-
tico en la presencia o en la ausencia de un grupo hidroxilo
o hidroxilo protegido; en la posici3n 16 un grupo meti-
lo, metileno o metoxi; en la posici3n 6 un átomo de cloro
o de flúor o un grupo metilo; en la posici3n 3 un grupo
20 oxo, oxo protegido, hidroxilo o hidroxilo protegido. Los
átomos de carbono en las posiciones 16 y 17 pueden llevar
un grupo epóxido o metileno, o pueden formar parte de una
agrupaci3n 1'-pirazolino-(4'-5'; 16 alfa, 17alfa). Los es-
teroides pueden poseer dobles enlaces; por ejemplo, el
25 anillo A puede ser completamente aromático o puede poseer
dobles enlaces en la posici3n 1,2- y/o en la posici3n 4,
5-. El anillo D puede poseer un doble enlace en la posi-
ci3n 16, 17. El anillo B también puede estar insaturado,
por ejemplo con un doble enlace en la posici3n 5,6- ó 6,7-.

30 En general, las posiciones 4 y 16 están preferiblemente no

13.3.68.



sustituídas y los anillos A, B y C están preferiblemente no condensados con anillos adicionales.

5 Cuando están presentes grupos aciloxi, estos pueden ser grupos aciloxi alifáticos, cicloalifáticos, aralifáticos o arílicos sustituidos o no sustituidos, por ejemplo acetoxi, propioniloxi, hexahidrobenczoiloxi, beta-fenilpropioniloxi o benzoiloxi.

10 Otros grupos hidroxilo protegidos incluyen éteres, por ejemplo grupos alcoxi que tienen 1 a 5 átomos carbono, o grupos aralcoxi o ariloxi, especialmente grupos arilmetoxi tales como grupos benciloxi. Los grupos oxo protegidos incluyen grupos cetál, por ejemplo grupos etilenodioxi y grupos enol-éter, tales como grupos enol metil éter o grupos enol etil éter.

15 Los grupos alifáticos que pueden estar presentes en la posición 17 contienen preferiblemente 1 a 9 átomos de carbono y pueden, por ejemplo, estar sustituidos, o pueden contener insaturación. Sustituyentes que pueden estar presentes incluyen, por ejemplo, átomos de halógeno (por ejemplo cloro) o grupos hidroxilo o aciloxi. Sustituyentes alifáticos útiles incluyen, por lo tanto, grupos metilo, etilo, propilo, vinilo, 2-metil-prop-2-enilo, 1-metil-prop-2-enilo, but-2-enilo, alilo, etinilo, cloroetinilo, etc.

25 Esteroides particularmente útiles de acuerdo con el invento incluyen los 3-oxo-Delta⁴-11beta-cloro-19-nor-esteroides, y la 11beta-cloro-éstr-4-eno-3,17-diona, aunque posee actividad hormonal, es especialmente útil como compuesto intermedio en la preparación de compuestos afines que tienen otros sustituyentes en las posiciones 3

30
13.3.68.



y/o 17.

Otros compuestos particularmente interesantes incluyen 17alfa-acetoxi-11beta-cloro 19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona; 11beta-cloro-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona;

5 17alfa-acetoxi-3-etoxi-6,11beta-dicloro-19-nor-pregna-3,5-dieno-20-ona; 17alfa-acetoxi-6,11beta-dicloro-19-nor-pregna-4,6-dieno-3,20-diona; 17alfa-acetoxi-6alfa, 11beta-dicloro-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona; 11beta-cloro-3-etoxi-17alfa-etinilestra-3,5-dien-17beta-cl; 11beta-cloro-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-3-metoxiestra-3,5-dieno; 17alfa-etinil-17alfa-alil-, 17alfa(2-metil-prop-2-enil)-, 17alfa(1-metil-prop-2-enil)- y 17alfa-but-2-enil- 11beta-cloro-17beta-hidroxi-estra-4-valeriloxi-en-3-ona; 11beta-cloro-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-estra-4,6-dien-3-ona; 11beta-

10 15 20 25 30

dicloro-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-estra 4,6 dien-3-ona; 6alfa, 11beta-dicloro-17alfa-etinil-17beta hidroxiestr-4-en-3-ona; 3,17alfa-diacetoxi-11beta-cloro-19-nor-pregna-3,5-dien-20-ona; 17alfa-propioniloxi-11beta-cloro-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona; 17alfa-acetoxi-11beta-cloro-19-nor-pregna-4,6-dieno-3,20-diona; 11beta-cloro-19-nor-pregna-4,16-dieno-3,20-diona; 11beta-cloro-16alfa-metoxi-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona; 11beta-cloro-1'-pirazolino-(4',3'; 16alfa,17alfa)-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona; 11beta-cloro-2'-pirazolino (4',5'; 16alfa, 17 alfa) 19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona; 11beta-cloro-16-metil-19-nor-pregna-4,16-dieno-3,20-diona; 11beta-cloro-17alfa-hidroxi-16-metileno-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona y su 17acetato; 11beta-cloro-17alfa-cloroetinil-17beta-hidroxi-estr-4-en-3 ona; 6,11beta-dicloro-3-etoxi-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-estra-3,5-diona.

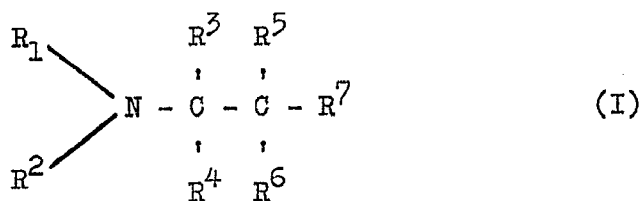
13.3.68.



Los nuevos esteroides de acuerdo con la presente invención pueden ser preparados en cualquier manera convencional. De acuerdo con otra particularidad de la presente invención, se provee un procedimiento para la preparación de 11 β -cloro-19-nor-esteroides 9 α -no sustituidos en que se hace reaccionar un 11 α -hidroxi-19-nor-esteroides 9 α -no sustituido con un reactivo de la fórmula general:

5

10



15 donde R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, son grupos alquilo que tienen 1 a 5 átomos de carbono o grupos aralquilo o arilo o, juntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, comprenden un radical heterocíclico que puede contener, si así fuera conveniente, otros heteroátomos, R³ es un átomo de cloro o fluor, R⁴ es un átomo de cloro o fluor y R⁵ es hidrógeno o R⁴ y R⁵ representan conjuntamente un enlace carbono-carbono; R⁶ es un átomo de cloro o fluor y R⁷ es un átomo de cloro o fluor o un grupo trifluorometilo, llevándose a cabo la
 20 reacción en presencia de iones de cloruro cuando R³ y R⁴ son ambas fluor.
 25

30

13.3.68.

Quando R³ y/o R⁴ son cloro, el compuesto de la fórmula I actúa directamente como agente de cloración, pero cuando ni R³ ni R⁴ son cloro, es necesario llevar a cabo la reacción en presencia de iones de cloruro. Aunque no



se desea limitar la presente invención a consideraciones
teóricas, se cree que el reactivo de la fórmula I reaccio
na con el grupo 11α -hidroxilo para formar un éter interme
diario con liberación de HR^3 ó HR^4 , con lo cual los iones
5 nucleófilos resultantes R^3 - ó R^4 . atacan a la agrupación
éter para escindir el residuo del reactivo I e introducir
halógeno en la posición 11. El ión de cloruro es más fuer
temente nucleófilo que el ión de fluoruro de manera que
aún cuando ni R^3 ni R^4 son cloro, la reacción en presen-
10 cia de iones de cloruro da por resultado la introducción
de cloro en la posición 11.

La reacción de acuerdo con la presente inven-
ción es particularmente útil puesto que no han sido des-
criptos anteriormente métodos para la preparación de
15 11β -cloro-esteroides con un átomo de hidrógeno 9α y el
método anteriormente propuesto para la producción de los
 11β -fluoro-esteroides análogos en la serie 10-metilo que
tienen un átomo de hidrógeno 9α tiende a proporcionar el
producto no saturado en 9,11.

20 La fuente de iones de cloruro en la variante
de la reacción en la cual ni R^3 ni R^4 son cloro, es de
preferencia una sal soluble en solventes orgánicos, pero
la porción catiónica deberá ser inerte con respecto al
reactivo de la fórmula I, por ejemplo el catión de una
25 base nitrogenada terciaria o cuaternaria, por ejemplo
triethylamina, trimetilamina, piridina, colidina, hidróxi-
do de tetrabutyl amonio, etc. Sin embargo, en general la
fuente preferida de iones de cloruro es cloruro de litio.

Los reactivos de la fórmula I, en que ni R^3
30 ni R^4 son fluor, incluyen N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)
13.3.68.



dietilamina, N-(1,1,2,2-tetrafluoroetil)dietilamina,
N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)dimetilamina, N-(2-cloro-
1,2,2-trifluoroetil)dipropilamina, N-(2-cloro-1,1,2-tri-
fluoroetil)di-isobutilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoro-
5 til)dioctilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)metile-
tilamina, N-(2,2-dicloro-1,1-difluoroetil)dietilamina,
N-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropil)dietilamina y N-(1,1,2,2-
tetrafluoroetil)di-isopropilamina. El reactivo de elección
es N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)dietilamina.

10 Los reactivos de la fórmula I en que una o am
bas de R^3 y R^4 son cloro, incluyen, en particular, N,N-
dietil-triclorovinilamina.

De preferencia, se lleva a cabo la reacción
en un solvente inerte, es decir, cualquier solvente que
15 no reaccione con el reactivo de la fórmula I, por ejemplo,
hidrocarburos aromáticos y alifáticos, hidrocarburos halo-
genados, ésteres, cetonas, nitrilos, éteres y alcoholes
terciarios. Ejemplos de solventes de esta clase con ben-
ceno, tolueno, clorobenceno, cloruro de metileno, pontano,
20 hexano, ciclohexano, acetato de etilo, acetato de butilo,
acetonitrilo, acetona, metil etil cetona, tetrahidrofura-
no, éter dietílico, éter dimetílico de glicol dietilénico,
alcohol de butilo terciario, alcohol de amilo terciario y
similares. Puesto que los materiales de partida son con
25 frecuencia solo levemente solubles en solventes no pola-
res, se prefiere un solvente polar tal como tetrahidrofura-
no.

A menos que se requiera otros sustituyentes
cloro, los grupos hidroxilo reactivos inicialmente presen
tes en el esteroide, deberán ser protegidos por ejemplo,
30
13.3.68.



mediante esterificación, eterificación, etc.

De acuerdo con la presente invención, se puede preparar también los 11 β -cloro-19-nor-esteroides haciendo reaccionar los correspondientes 11 α -aril sulfonato u 11 α -alquilsulfonato con una fuente de iones de cloruro, por ejemplo, un cloruro de un metal alcalino, por ejemplo, cloruro de litio, o un clorhidrato de una base orgánica terciaria tal como trietilamina o un cloruro de una base orgánica cuaternaria, tal como cloruro de tetrabutil amino, ventajosamente en un solvente polar inerte tal como tetrahidrofurano. Los 11 α -sulfonatos mencionados más arriba pueden ser preparados haciendo reaccionar el correspondiente compuesto 11 α -hidroxilado con un haluro de alquilo o aril-sulfonilo.

De acuerdo con la presente invención, se puede preparar también los 11 β -cloro-19-nor-esteroides por reacción de un 11 α -hidroxi-19-nor-esteroide 9 α -no sustituido con una triaril-fosfina o fosfito y cloro o un cloro alcano, por ejemplo, trifenilfosfina en tetracloruro de carbono.

Compuestos de partida particularmente preferidos son los 11 α -hidroxi-3-oxo- Δ^4 ó $\Delta^{4,6}$ -19-nor-esteroides; entre éstos la 11 α -hidroxi-oestr-4-eno-3,17-diona, es de especial interés en vista de la importancia del correspondiente compuesto 11 β -clorado.

En cualquier manera conveniente se puede preparar los 11 α -hidroxi-19-nor-esteroides 9 α -no sustituidos. Así, por ejemplo, se puede introducir mediante métodos microbiológicos el grupo 11 α -hidroxilo en un 19-nor-esteroide que no tiene substituyente en 11, por ejemplo, utilizan

30
13.3.68.

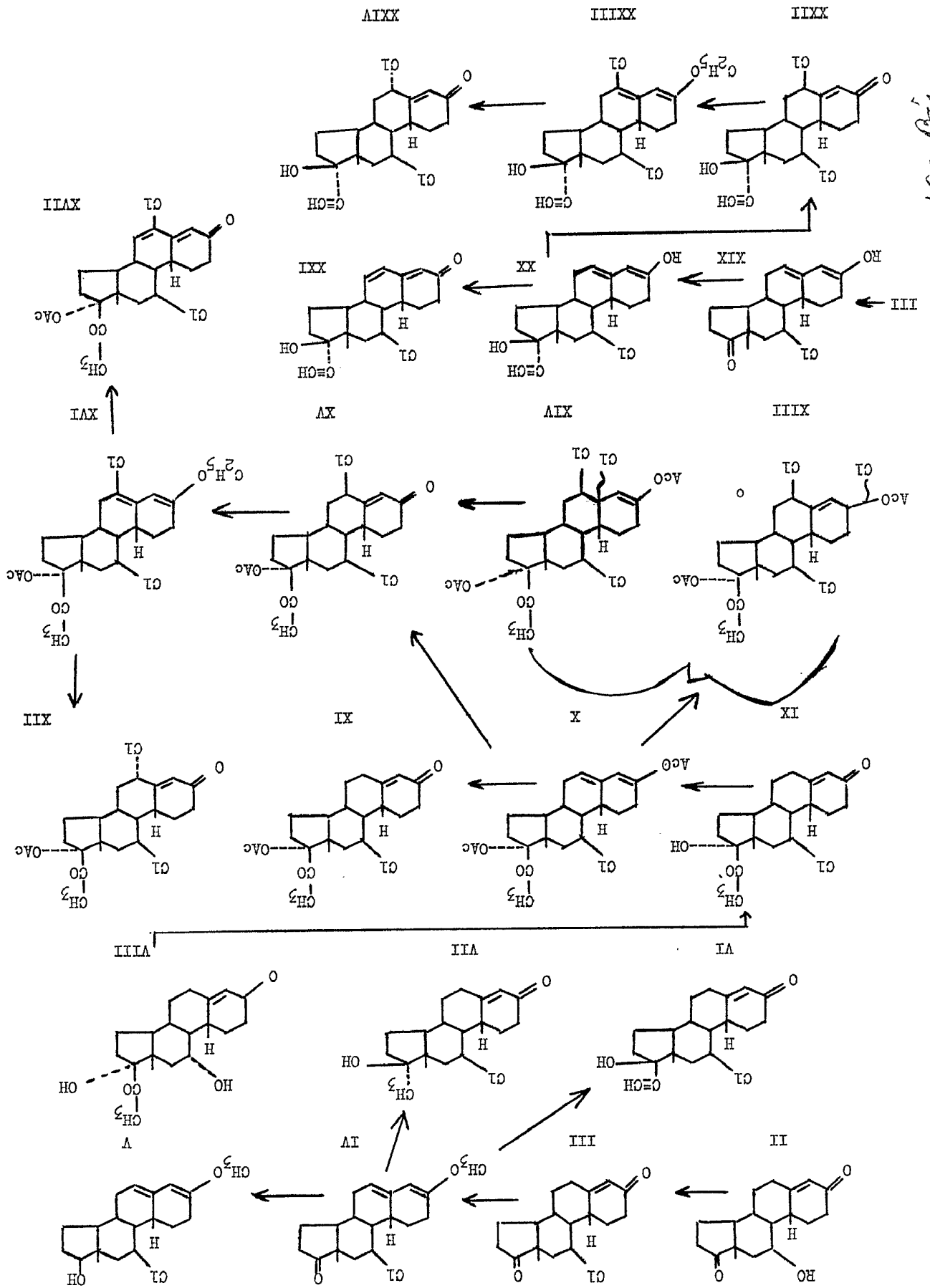


do organismos tales como Aspergillus ochraceus y Rhizopus nigricans.

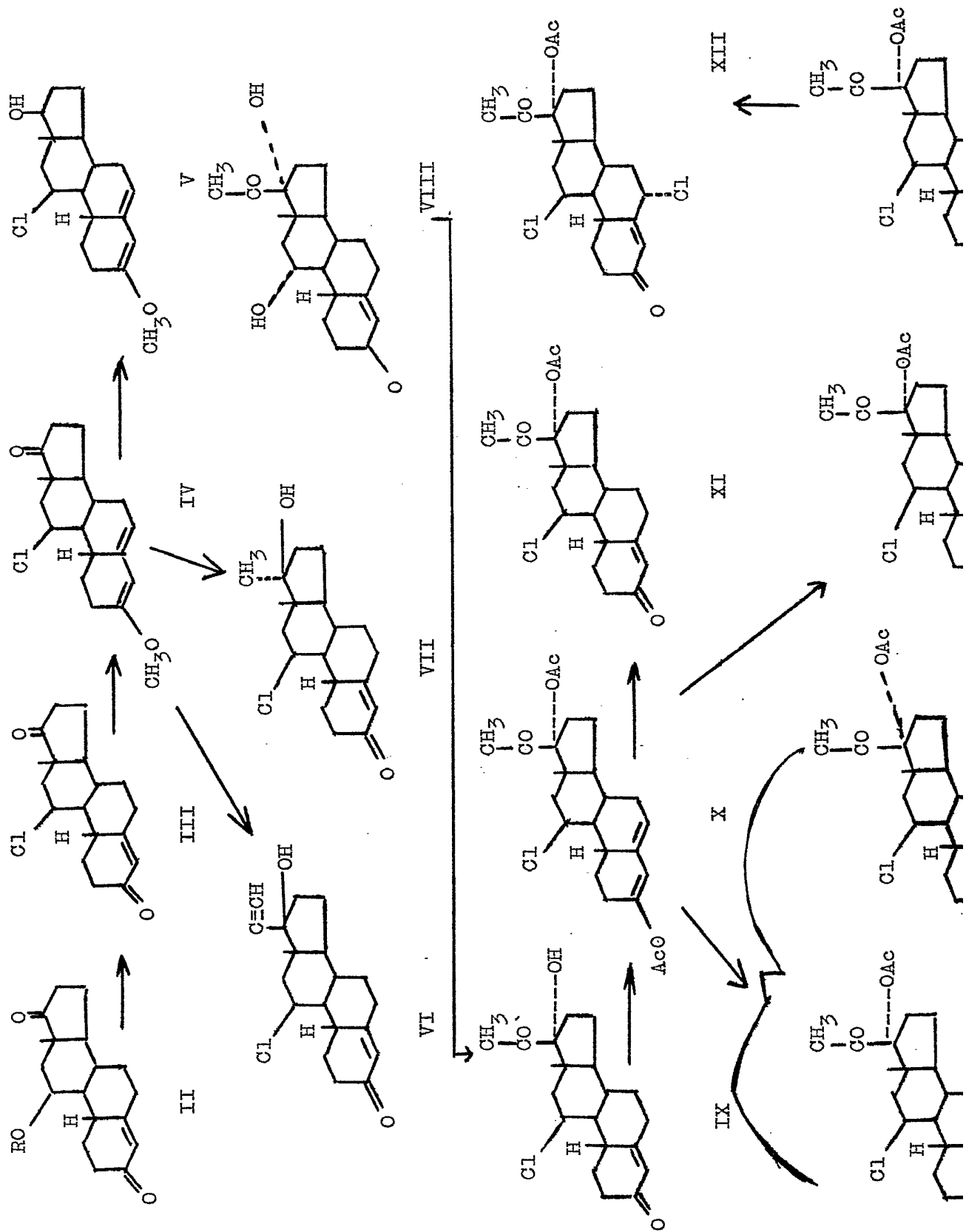
5 El método preferido para preparar los 11α -hidroxi-esteroides, utilizados como compuestos de partida, es hacer reaccionar un 9-dehidro-esteroide con diborano seguido por reacción del complejo de boro, así formado, por ejemplo, con peróxido de hidrógeno alcalino según se describe en la patente holandesa Nº. 6.611.525.

10 En el siguiente esquema de reacciones se indica las reacciones de acuerdo con la presente invención y una cantidad de subsiguientes reacciones proyectadas para producir diversas agrupaciones en la molécula de esteroide.

15 La $11\alpha,17\alpha$ -dihidroxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona VIII, que se utiliza como material de partida, puede ser preparada a partir de la 21-iodo-prednisolona obtenible con relativa facilidad, por reducción por ejemplo con un agente reductor sulfito a $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona a la cual se puede convertir entonces por
20 tratamiento con una N-halo-amida o N-haloimida, por ejemplo N-bromo-succinimida o N-clorosuccinimida, en presencia de una base orgánica terciaria tal como piridina, quinolina, etc., seguido por tratamiento con anhídrido sulfuroso para obtener 17α -hidroxi-pregna-1,4,9-trieno-3,20-
25 diona a la cual se aromatiza entonces, por ejemplo por reacción con cinc activado en piridina húmeda, a $3,17\alpha$ -dihidroxi-19-norpregna-1,3,5(10), 9-tetraen-20-ona a la cual se hace reaccionar con un agente alquilante, por ejemplo, un haluro de alquilo o sulfato de dialquilo tal como iodo-
30 ro de etilo o sulfato de dimetilo, para formar el corres-
13.3.68.



-1.0-194





pondiente derivado 3-alcoxilado (por ejemplo el compuesto 3-metoxilado) al cual se hace reaccionar entonces con un reactivo protector cetona, por ejemplo, un glicol tal como glicol etilénico, para proteger el grupo 20-ceto segui
 5 do por reacción con diborano y subsiguiente tratamiento con peróxido de hidrógeno alcalino para formar el correspondiente compuesto 11 α -hidroxilado al cual se puede reducir e hidrolizar entonces, por ejemplo por reacción con un agente reductor metan/amoniaco, tal como litio en amoniaco líquido, en presencia de una fuente de protones, tal
 10 como un alcohol, seguido por hidrólisis ácida para formar el producto VIII deseado.

Según se indicó en el precedente esquema de reacción, se puede hacer reaccionar 11 α -hidroxi-oestr-4-en-3,17-diona (II, R = H) con un reactivo de la fórmula I
 15 de acuerdo con el procedimiento de la presente invención o con trifenil fosfina en tetracloruro de carbono, para obtener 11 β -cloro-oestr-4-eno-3,17-diona III. También, se puede hacer reaccionar el mesilato (II, R = CH₃SO₂-) con una fuente de iones de cloruro.
 20

Se puede tratar más todavía la Δ^4 -11 β -cloro-19-nor-esteroide-3,17-dionas, tales como el compuesto III, para introducir diversas agrupaciones en la posición 17, cuando sea necesario después de protección selectiva del
 25 grupo 3-oxo. Por consiguiente, es posible convertir por ejemplo, el compuesto IV al correspondiente 3-enol éter, por ejemplo por reacción con un agente heterificante del enol tal como un agente gem-dialcoxi-alcano, por ejemplo 2,2-dimetoxipropano o un ortoformiato de alquilo, por ejemplo, ortoformiato de metilo o etilo, en presencia de ácido,
 30

13.3.68.



por ejemplo, un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o sulfúrico o un ácido orgánico tal como ácido toluen-p-sulfónico o ácido sulfosalicílico, o ácido bencen sulfónico. Los dobles enlaces en el enol están en las posiciones 3 y 5 (6). Otros métodos para proteger el grupo 3-oxo incluyen la formación de un cetal o tiocetal tal como un etilen, propilen o butilen cetal o tiocetal, o una hidrazona tal como semicarbazona, fenilhidrazona, etc. Evidentemente se elegirá la naturaleza del sistema protector; teniendo en cuenta las siguientes reacciones que se deben efectuar.

Por ejemplo, se puede reducir entonces los 3-enol éteres, por ejemplo, con un agente reductor borohidruro, tal como un borohidruro de metal alcalino, por ejemplo borohidruro de sodio, potasio o litio, para convertir el grupo 17-oxo a hidroxilo, como en el compuesto V. Se puede convertir entonces el 17-hidroxi-3-enol éter al correspondiente 3-oxo- \triangle^4 -esteroide mediante hidrólisis, por ejemplo, con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico. Si así fuera conveniente, se puede acilar el grupo 17-hidroxilo antes o después de la hidrólisis de la agrupación enol éter, por ejemplo con un reactivo acilante, tal como un haluro o anhídrido de acilo, por ejemplo, anhídrido acético o propiónico o cloruro o bromuro de acetilo o propionilo.

También se puede hacer reaccionar los 17-oxo-3-enol éteres con reactivos organo metálicos para introducir un sustituyente 17 α -hidrocarbonado juntamente con un grupo 17 β -hidroxilo. Así, por ejemplo, se puede utilizar un acetiluro, por ejemplo un acetiluro de metal alcalino,

13.3.68.



tal como acetiluro de sodio o potasio, para obtener el derivado 17 α -etinil-17 β -hidroxilado extremadamente útil, por ejemplo, el compuesto VI, o se puede utilizar reacción con un reactivo de Grignard, por ejemplo un cloruro, bromuro o ioduro de magnesio alifático, para obtener el compuesto de 17 α -alifático-17 β -hidroxilado por ejemplo, un derivado 17 α -metilado tal como el compuesto VII o los correspondientes compuestos 17 α -alilo, 2-metil-prop-2-enilo, 1-metil-prop-2-enilo o but-2-enilo. También, si así fuera conveniente, se puede acilar el grupo 17-hidroxilo antes o después de la hidrólisis de la agrupación enol éter.

Se puede convertir los 3-oxo esteroides a los correspondientes enol ésteres por reacción con un agente acilante, tal como un anhídrido, por ejemplo, anhídrido acético o propiónico, en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido perclórico, ácido toluen-p-sulfónico o ácido sulfosalicílico. Se puede llevar a cabo la reacción en un solvente orgánico inerte, por ejemplo, un solvente hidrocarburo, hidrocarburo halogenado o éster, o se puede utilizar como solvente un exceso del anhídrido. Esta reacción, tal como se la aplica a 3-oxo- Δ^4 -esteroides, conduce a los correspondientes 3-aciloxi- $\Delta^{3,5}$ -esteroides. Cuando está presente un grupo hidroxilo libre, por ejemplo, en la posición 17, se le puede acilar simultáneamente.

Si así fuera conveniente, al grupo 3-oxo- y/o 17-oxo se le puede reducir a hidroxilo, por ejemplo utilizando un agente reductor borohidruro, por ejemplo borohidruro de sodio, potasio o litio, y la acilación, utilizando un anhídrido o haluro de acilo apropiado proporcio

13.3.68.



nará el correspondiente derivado 3- y/o 17-aciloxilado, por ejemplo el acetato o benzoato. Se puede llevar a cabo la reducción con borohidruro en presencia de un doble enlace conjugado, por ejemplo, se puede reducir en esta manera Δ^4 -3-cetona.

5

Quando se desea producir los compuestos 3- y/o 17-aciloxilados de acuerdo con la presente invención o los correspondientes 3- y/o 17-éteres, se los puede preparar por reacción de los correspondientes 3- y/o 17-hidroxi esteroides o 3-oxo-esteroides con un agente acilante, por ejemplo, un haluro o anhídrido de ácido, por ejemplo anhídrido o cloruro acético, propiónico benzóico, o un agente eterificante, por ejemplo un haluro, sulfato o aril sulfonato de alquilo o aralquilo. Los 3-oxo esteroides formarán naturalmente los correspondientes enol o dienol éteres o ésteres, según se indicó más arriba.

10

15

Son de particular importancia los 6 β -cloro-3-oxo- Δ^4 -esteroides de acuerdo con la presente invención.

20

Se los puede preparar por reacción de un 3-aciloxi o 3-alcoxi $\Delta^{3,5}$ -11 β -cloro-19-nor-esteroides con un agente de cloración tal como cloro molecular de preferencia en presencia de un ácido carboxílico tal como ácido acético, propiónico o pivalico y una base terciaria tal como trimetilamina, trietilamina o piridina o, con una N-cloro-amida o

25

-imida, por ejemplo N-cloro-succinimida, o N-cloro-acetamida, de preferencia en presencia de una base inorgánica u orgánica, por ejemplo, un acetato de metal alcalino, tal como acetato de sodio o potasio o una amina terciaria tal como trietilamina, trimetilamina o piridina, en presencia de un ácido carboxílico, tal como ácido acético, propiónico o pivalico. El

30
13.3.68.



grupo 3-aciloxilo puede ser por ejemplo, un grupo 3-ben-
zofloxilo o 3-acetoxilo, y el grupo 3-alcoxilo puede ser
por ejemplo un grupo metoxilo o etoxilo.

5 Los 6 α -cloro-3-oxo- Δ^4 -esteroides de acuerdo
con la presente invención, son también de particular in-
terés y se los puede obtener a partir de los correspon-
dientes 6 β -cloro-esteroides por conversión a los enol
éteres o ésteres, por ejemplo, utilizando los métodos des-
criptos más arriba, seguido por hidrólisis, por ejemplo,
10 hidrólisis ácida, por ejemplo, utilizando un ácido mine-
ral, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico,
o un ácido orgánico, tal como ácido acético, propiónico o
toluen-p-sulfónico, para separar el grupo 3-éter o éster.

15 De acuerdo con la presente invención, se pue-
de preparar 3-oxo- $\Delta^{4,6}$ -esteroides por reacción de un
correspondiente 3-aciloxi o 3-alcoxi- $\Delta^{3,5}$ -esteroide con
un reactivo capaz de convertir un enol éter o éster a una
acetona conjugada, por ejemplo, cloranilo o bióxido de
manganeso.

20 De acuerdo con la presente invención, se pue-
de obtener 17 α -aciloxi-3-ceto- Δ^4 -esteroide a partir de
los correspondientes 3 β ,17 α -diaciloxi- $\Delta^{3,5}$ -esteroide me-
diante hidrólisis selectiva en la posición 3, por ejemplo,
utilizando un reactivo básico, tal como un hidróxido de
25 metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o pota-
sio, o un reactivo ácido, por ejemplo un ácido orgánico
o mineral, de preferencia en un medio solvente polar tal
como metanol, etanol, dioxano, tetrahidrofurano, etc.

30 Alternativamente, los 17-hidroxi-3-ceto-Del-
ta⁴-esteroides de acuerdo con el invento pueden ser con-
13.3.68.



vertidos en los 17-aciloxi-3-ceto-Delta⁴-esteroides sin atacar a la posición 3, por reacción con el aducto de pentacloruro de antimonio y el apropiado halogenuro de acilo bajo condiciones no hidroxílicas.

5 Los 17beta-acil-Delta¹⁶-esteroides de acuerdo con el invento pueden ser preparados a partir de los correspondientes 17beta-acil-17alfa-hidroxi-esteroides por reacción con semicarbazida, seguido por escisión, por ejemplo por reacción del producto resultante con ácido
 10 pirúvico. El sistema 3-ceto-Delta⁴-no será cambiado por esta sucesión de reacciones. Sin embargo, esta reacción produce también los compuestos 16alfa-metoxi-17beta-acílicos, cuando se utiliza metanol como disolvente. Los dos tipos de compuestos pueden ser separados por métodos
 15 convencionales, por ejemplo por cromatografía en capa delgada de preparación, estando el compuesto 16alfa-metoxi en las fracciones más polares.

Los compuestos 16 alfa, 17 alfa- pirazolino-17beta-acílicos de acuerdo con el invento pueden ser preparados a partir de los anteriores compuestos 17beta-acil
 20 -Delta¹⁶ por reacción con diazometano en un disolvente inerte, por ejemplo una mezcla de éter y cloruro de metileno. La reacción es selectiva en la presencia del sistema 3-ceto-Delta⁴. La reacción da el compuesto 1'-pirazolino-(4',3':16alfa,17alfa-)-17beta-acílico, frecuentemente en mezcla con el compuesto isomérico 2'-pirazolino
 25 -(4',5':16alfa,17alfa)17beta-acílico; los dos productos pueden ser separados por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía en capa delgada de preparación, estando el compuesto 1'-pirazolino-(4',3':16alfa,17alfa)-

30
 13.3.68.



en las fracciones menos polares.

Los compuestos 16-metil 17beta-acil-Delta¹⁶, de acuerdo con el invento, pueden ser preparados a partir de los compuestos 17beta-acil-1'-pirazolino-(4',3':16alfa, 17alfa)- por pirólisis, por ejemplo en un medio no ácido de alto punto de ebullición a temperaturas del orden de 120 a 220°C. Las fracciones de petróleo de alto punto de ebullición tales como la mezcla Nujol son medios apropiados; también se han utilizado la dimetilformamida y el etilenglicol.

Los compuestos 16-metil-17-acil-Delta¹⁶ - también pueden ser preparados por reacción de los correspondientes compuestos 11alfa-hidroxi con un reaccionante de fórmula I por el procedimiento de acuerdo con el invento. El 11alfa-hidroxi-16-metil-17-acil-Delta¹⁶ esteroide utilizado como material de partida puede ser preparado convenientemente por pirólisis de los correspondientes 11alfa-hidroxi-17beta-acil-1'-pirazolino (4',3':16alfa, 17alfa)-esteroides, tal como se describe anteriormente para los compuestos 11beta-clorados. Los esteroides pirazolínicos de partida pueden ser preparados por reacción de los correspondientes 17beta-acil-Delta¹⁶ - con diazometano. Los 11alfa-hidroxi 17acil-Delta¹⁶-esteroides pueden ser preparados tal como se describe anteriormente para los correspondientes compuestos 11beta-clorados, por reacción de los 17beta-acil-17alfa-hidroxi esteroides con semicarbazida para formar una semicarbazona la cual es después escindida, por ejemplo con ácido piruvico. Tal como se indica anteriormente, los compuestos 16alfa-metoxi-17beta-acílicos pueden formarse en esta reacción, pero pueden

13.3.68.



ser separados con facilidad por técnicas tales como cromatografía en capa delgada de preparación.

5 Los 16-metil-17acil-16alfa,17alfa-epoxi esteroides de acuerdo con el invento pueden ser preparados por reacción de los 11beta-cloro-16beta-metil-17beta-acil-Delta¹⁶-esteroides antes descritos por reacción con un per-ácido, por ejemplo ácido perbenzoico, ácido para-cloro perbenzoico o ácido mono-perftálico o, más preferiblemente, ácido peroxitrifluoro-acético. Esta reacción puede no ser completamente selectiva en la presencia de una Delta⁴-3-cetona y en dichos casos se puede formar como subpro-
10 ducto una 4-oxa-A-homo-4 a-en-3-ona.

15 Los 16-metileno-17beta-acil-17alfa-hidroxi-esteroides de acuerdo con el invento pueden prepararse a partir de los anteriores 16alfa, 17alfa-epóxidos por reacción con ácido, preferiblemente bajo condiciones no hidroxílicas, por ejemplo utilizando bromuro de hidrógeno en dioxano anhidro. Es posible obtener los correspondientes 17 alfa-aciloxi-ésteres por reacción de los anteriores
20 16alfa,17alfa-epóxidos con un anhídrido de acilo bajo condiciones ácidas. Así, por ejemplo, la reacción del epóxido con ácido acético glacial y anhídrido trifluoroacético (que genera anhídrido acético y ácido trifluoroacético) proporciona directamente el compuesto 17alfa-acetoxi 11beta-cloro-16-metileno.
25

Alternativamente, los compuestos 17-hidroxi-16-metileno pueden ser esterificados utilizando, por ejemplo, un anhídrido de acilo bajo condiciones ácidas, por ejemplo anhídrido acético y ácido acético en la presencia de ácido para-tolueno-sulfónico en calidad de catalizador,
30
13.3.68.



para proporcionar el correspondiente 17-éster.

Se da ahora el método preferido de preparación de un cierto número de compuestos particularmente importantes de acuerdo con el invento: El compuesto 11beta-cloro-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-3-metoxi-estra-3,5-dieno XX ($R = CH_3$) puede ser preparado de manera conveniente por reacción de 11beta-cloro-3-metoxi-estra-3,5-dien-17-ona XIX ($R=CH_3$) con un acetiluro, por ejemplo un acetiluro de metal alcalino, tal como acetiluro de sodio o de potasio. El acetiluro de sodio se utiliza preferiblemente en amoníaco líquido en calidad de disolvente.

Se dará ahora el método preferido de preparación de una cantidad de compuestos particularmente importantes de acuerdo con la presente invención.

Se puede preparar convenientemente el compuesto 11beta-cloro-17alpha-etinil-17beta-hidroxi-3-metoxi-estra-3,5-dieno XX ($R=CH_3$) por reacción de 11beta-cloro-3-metoxi-estra-3,5-dien-17-ona (XIX ($R=CH_3$)) con un acetiluro, por ejemplo un acetiluro de metal alcalino tal como acetiluro de sodio o potasio. De preferencia se utiliza acetiluro de sodio en amoníaco líquido como solvente, convenientemente juntamente con un co-solvente, por ejemplo, éter dietílico, dioxano o tetrahidrofurano. Se utiliza también este compuesto como intermediario para preparar 11beta-cloro-17alpha-etinil-17beta-hidroxi-4-en-3-ona.

Después de preparar 11beta-cloro-17alpha-etinil-3-etoxioestra-3,5-dien-17beta-ol XX ($R = C_2H_5$) mediante un método análogo al descrito más arriba para el correspondiente compuesto 3-metoxilado por reacción de 11beta-cloro-3-etoxioester-3,5-dien-17-ona XIX ($R = C_2H_5$) con un acetiluro

13.2.68.



luro. Se puede preparar el material de partida haciendo reaccionar 11 γ -cloro-oester-4-en-3,17-diona III con un agente etilante, por ejemplo, un agente de transesterificación, tal como ortoformiato de etilo en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o sulfúrico o un ácido orgánico tal como ácido toluen-p-sulfónico o ácido sulfosalicílico.

Se puede preparar 6 β -11 β -dicloro-17 α -etinil-17 β -hidroxi-oester-4-3n-3-ona XXII por reacción de un correspondiente 3-alcoxi-3,5-dieno, con un agente de cloración tal como una N-cloro-amida o -imida, por ejemplo N-clorosuccinimida según se describe más arriba. El grupo 3-alcoxilo puede ser por ejemplo, un grupo metoxilo o etoxilo.

Se puede convertir una 6 β -cloro-4-en-3-ona al correspondiente compuesto 6 α -clorado mediante alquilación con enol, por ejemplo, esterificación utilizando un ortoformiato de alquilo ácido, o esterificación con un enol, por ejemplo utilizando un anhídrido de ácido y un catalizador ácido seguido por hidrólisis del 6-cloro-3,5-dieno, resultante, por ejemplo, en un medio ácido. El ácido puede ser un ácido orgánico, por ejemplo, ácido acético o propiónico, o un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico. Las condiciones pueden ser suaves y es por lo general eficaz el reposo en ácido acético a la temperatura ambiente. Por ejemplo, se puede preparar 6 α ,11 β -dicloro-17 α -etinil-17 β hidroxioester-4-3n-3-ona XXIV por reacción de 6 β ,11 β -dicloro-17 α -etinil-17 β -hidroester-4-en-3-ona con un ortoformiato de alquilo seguido por hidrólisis de 6,11 β -dicloro-3,5-dieno XXIII, resultante, con ácido acético.

30
13.3.68.



Se puede preparar 11β -cloro- 17α -etinil- 17β -hidroxioester-4,6-dien-3-ona XXI a partir de un 11β -cloro- 17α -etinil-3-alcoxi o 3-aciloxi-oestra-3,5-dien- 17β -clor por reacción con un reactivo capaz de convertir un enol o éter a una cetona conjugada, por ejemplo, cloranilo o bióxido de manganeso, prefiriéndose el reactivo mencionado en último término, cuando se debe deshidrogenar enol ésteres.

Se puede preparar convenientemente 17α -acetoxi- 11β -cloro-19-norpregn-4-eno-3,20-diona XI mediante ceacetilación hidrolítica en la posición 3 de 3, 17α -diacetoxi- 11β -cloro-19-norpregna-3,5-dien-20-ona, X. Se puede llevar a cabo la hidrólisis bajo condiciones ácidas o básicas, por ejemplo, utilizando ácido mineral acuoso, por ejemplo, ácido clorhídrico o sulfúrico o un hidróxido de metal alcalino, de preferencia en un medio solvente polar tal como metanol, etanol, dioxano, tetrahidrofurano, etc.

La 3, 17α -diacetoxi- 11β -cloro-19-norpregna-3,5-dien-20-ona X, utilizada como material de partida, puede ser convenientemente preparada mediante acetilación de 11β -cloro- 17α -hidroxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona, IX, por ejemplo, utilizando un haluro de acetilo o anhídrido acético, de preferencia en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo un ácido sulfónico tal como ácido toluen-p-sulfónico o metansulfónico.

Se prepara convenientemente el material de partida 11β -cloro- 17α -hidroxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona IX, por reacción del correspondiente compuesto 11α -hidroxilado VIII, con un reactivo de la fórmula general I según se ha definido más arriba, llevándose a cabo la reacción

30
13.3.68.



en presencia de iones de cloruro cuando R^3 y R^4 son ambos fluor.

La 3,17 α -diacetoxi-11 β -cloro-19-norpregna-3,5-dien-20-ona X, puede ser también utilizada como material de partida para la preparación de derivados 6 β -clorados, que son también de interés en el campo progestacional, por reacción de un agente de cloración. El cloro molecular, de preferencia en presencia de trietilamina y ácido acético, proporciona una mezcla del compuesto clorado deseado, 17 α -acetoxi-6 β ,11 β -dicloro-19-norpregn-4-eno-3,20-diona XV, con uno o más de los compuestos triclorados, 3,17 α -diacetoxi-3 ξ ,6 β ,11 β -tricloro-19-norpregn-4-en-20-ona XIII y 3,17 α -diacetoxi-5 ξ ,6 β ,11 β -tricloro-19-norpregn-3-en-20-ona XIV. Los compuestos triclorados proporcionan el compuesto diclorado XV por tratamiento con ácido, por ejemplo, ácido acético.

Se puede convertir el compuesto XV al correspondiente 3-alcoxi-3,5-dieno, por ejemplo por reacción con un ortoformiato de alquilo en presencia de un catalizador ácido tal como ácido toluen-p-sulfónico o sulfosalicílico. El ortoformiato de trimetilo proporciona 17 α -acetoxi-3-etoxi-6,11 β -dicloro-19-norpregna-3,5-dien-ona XVI. Se puede convertir el 3-alcoxi-3,5-dieno a la correspondiente 17 α -acetoxi-6,11 β -dicloro-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona XVII, por dehidrogenación, p. e. con cloranilo o bióxido de manganeso.

Se puede convertir el Compuesto XVI a 17 α -acetoxi-6 α ,11 β -dicloro-19-norpregn-4-eno-3,20-diona XII mediante hidrólisis en un medio ácido. El ácido puede ser un ácido orgánico, por ejemplo, ácido acético o propiónico.

13.3.68.



co, o un ácido mineral, por ejemplo, ácido clomhídrico. Las condiciones pueden ser suaves y es por lo general eficaz el reposo en ácido acético a la temperatura ambiente.

5 Dentro de lo que se sabe, es nuevo el uso de reactivos de la fórmula I, en que R^3 y R^4 son cloro, en presencia de iones de cloruro para el reemplazo de un grupo hidroxilo por cloro. Por lo tanto, de acuerdo con otra particularidad de la presente invención, se provee un procedimiento general para la preparación de esteroides cloro sustituidos, en que se hace reaccionar un alcohol esteroide primario o secundario con un compuesto de la fórmula general I (en que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 y R^7 tienen los significados indicados más arriba, R^3 es fluor y R^4 es fluor o, juntamente con R^5 , forma un enlace carbono-carbono), en presencia de iones de cloruro. La fuente de iones de cloruro y otras condiciones de reacción son de preferencia la particularmente mencionada más arriba para reacción con 11α -hidroxi-19-nor-esteroides. Se puede aplicar la reacción para el reemplazo de hidroxilo por cloro en una variedad de alcoholes esteroides y así, por ejemplo, se puede obtener en esta manera 3α -cloro- 5α -colestano a partir de colestano- 3β -ol.

15 De acuerdo con otra particularidad de la presente invención, se provee composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más 11β -cloro-19-nor-esteroides 9α -no sustituidos juntamente con un portador o excipiente farmacéutico y/o uno o más otros compuestos activos, por ejemplo, hormonas. Los compuestos que tienen actividad progestacional puede ser ventajosamente formulados juntamente con una o más hormonas que tienen actividad estrógena.

30 13.3.68.



Las composiciones de acuerdo con la presente invención están destinadas para administración tanto a seres humanos como a animales. El término "farmacéutico", tal como se le usa aquí para describir composiciones y portadores, significa por lo tanto, que éstos son de uso en medicina tanto humana como de veterinaria.

Las composiciones se encuentran de preferencia bajo la forma de unidades de dosis y se las puede formular para administración oral diarias en formas tales como tabletas, cápsulas, sellos, etc. ya sea para tomarlos directamente o con una bebida. Se puede emplear también supositorios para absorción rectal. Se puede formular preparaciones para inyección, de preferencia para acción más prolongada, aunque se puede formular perlas para implantación que tienen la ventaja de requerir administración muy poco frecuente.

Los excipientes farmacéuticos convencionales para preparaciones sólidas, pueden incluir por ejemplo, alcoholes de azúcar, azúcares, almidón, estearato de magnesio, gelatina, glicoles polietilénicos y agentes colorantes apropiados. Se puede recubrir tabletas para su protección, distinción por color o elegancia, mediante métodos convencionales, tales como recubrimiento con película o recubrimiento con azúcar o perlado. Se puede preparar supositorios, utilizando bases convencionales, tales como glico-gelatina, manteca de cacao o bases dispersables en agua con un punto de fusión superior a la temperatura del cuerpo, por ejemplo poliglicoles.

Para fines de inyección, las preparaciones para administración intramuscular o subcutánea pueden ser

30
13.3.68.



preparadas en bases aceitosas, acuosas o de emulsión es-
teriles convencionales, en solución o suspensión. Los vehí-
culos incluyen de preferencia aceites vegetales fisiológi-
camente aceptables, por ejemplo, aceite de arachis, acei-
5 te de coco fraccionado; ésteres aceitosos, por ejemplo mi-
ristato; de isopropilo, solventes no acuosos, por ejemplo,
glicol propileno; vehículos acuosos tales como agua esté-
ril o solución salina fisiológica; juntamente con agentes
de formulación apropiados, tales como agentes de suspen-
10 sión, por ejemplo, estereato de aluminio para materiales
aceitosos, carboximetil celulosa para preparaciones acuo-
sas; agentes emulsionantes fisiológicamente aceptables,
por ejemplo "Tween" 81, agentes reguladores para el con-
trol de pH, agentes antioxidantes, estabilizadores y solu-
15 bilizantes. Se puede formular las inyecciones para uso in-
mediato, o como un polvo seco para reconstitución antes
del uso con un vehículo separado. Las inyecciones unita-
rias necesarias para acción prolongada, por ejemplo, de un
mes de duración, contendrán naturalmente una mayor cantidad
20 de material activo.

Cada unidad de dosis para administración dia-
ria a seres humanos, contiene de preferencia 0,05 a 5,0
mg. de material activo de acuerdo con la presente inven-
ción, ventajosamente 0,2 a 2,0 mg.

25 Las perlas para implantación contendrán en ge-
neral una dosis considerablemente mayor para abarcar una
actividad prolongada durante preferentemente varios meses.
Se puede preparar asépticamente implantaciones a partir
de material estéril, mediante fusión o compresión intensa,
30 de preferencia sin la adición de otras sustancias.

13.3.68.



Para uso veterinario en particular, se puede preparar en una manera convencional inserciones vaginales de acción prolongada, tales como tapones y pesarios. La dosis necesaria para el tratamiento de animales variará, naturalmente, de acuerdo con las dimensiones del animal.

5

Los siguientes compuestos de acuerdo con la presente invención, han dado resultados particularmente buenos en ensayos en que han demostrado actividad hormonal:

10	17 α -acetoxi-11 β -cloro-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona	XI
	3,17 α -diacetoxi-11 β -cloro-19-nor-pregna-3,5-dien-20-ona	X
	11 β -cloro-19-nor-pregn-4-eno-3,2-diona	XXV
15	17 α -acetoxi-3-etoxi-6,11 β -dicloro-19-nor-pregna-3,5-dien-ona	XVI
	17 α -acetoxi-6,11 β -dicloro-19-nor-pregna-4,6-dieno-3,20-diona	XVII
	17 α -acetoxi-6 α ,11 β -dicloro-19-nor-pregn-eno-3,20-diona	XII
20	11 β -cloro-3-etoxi-17 α -etiniloestra-3,5-dien-17 β -ol	XX (R=C ₂ H ₅)
	11 β -cloro-17 α -etinil-17 β -hidroxi-3-metoxioestra-3,5-dieno	XX (R=CH ₃)
25	11 β -cloro-17 1/2-etinil-17 β -hidroxioestr-4-en-3-ona	VI
	6 α ,11 β -dicloro-17 α -etinil-17 β -hidroxioestr-4-en-3-ona	XXIV
	6 β ,11 β -dicloro-17 α -etinil-17 β -hidroxioestr-4-en-3-ona	XXII

30
13.3.68.



	11β-cloro-3-etoxioestra-3,5-dien-17-ona	XIX (R=C ₂ H ₅)
	11β-cloro-3-metoxioestra-3,5-dien-17-ona	IV
	11β-cloro-oestr-4-eno-3,17-diona	III
5	11β-cloro-17α-propioniloxi-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona	XXVI
	17α-acetoxi-11β-cloro-19nor-pregna-4,6-dieno-3,20-diona	XXVII
	11β-cloro-16α-metoxi-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona	XXVIII
10	6,11β-dicloro-3-etoxi-17α-etinil-17β-hidroxi-estra-3,5-dieno	XXIX
	11β-cloro-17β-hidroxi-17α-(2-metil-prop-2-enil)-estra-4-eno-3-ona	XXX
15	11β-cloro-1'-pirazolino-(4',3':16alfa,17alfa)-19-nor-pregna-4-eno 3,20-diona	XXXI
	11β-cloro-17α-cloroetinil-17β-hidroxiestr-4-eno-3-ona	XXXII
	6,11β-dicloro-17α-etinil-17β-hidroxi-estra-4,6-dieno-3,-ona	XXXIII
20	11β-cloro-17α-etinil-17β-hidroxi-estra-4,6-dieno-3-ona	XXXIV
	11β-cloro-17β-hidroxi-17α(prop-2-enil)-estr-4-eno-3-ona	XXXV
25	11β-cloro-17β-hidroxi-17α (1-metil-prop-2-enil)-estr-4-eno-3-ona	XXXVI

Los compuestos III, IV y XIX han demostrado buenas relaciones de actividad anabólica/andrógena. Todo el resto de los precedentes compuestos poseen actividad progestacional y antiestrógena varias veces mayor que la de la progesterona.

30
13.3.68.



Los compuestos XI y XVII han demostrado actividad progestacional excepcional y los compuestos XXV, XXX y XXII han demostrado excepcional actividad anties-trógena.

5 Los compuestos progestacionales indicados más arriba, pueden ser empleados como anticonceptivos orales, de preferencia ya sea en dosis diarias continuas de 0,05 a 0,5 mg. o administrados intermitentemente a dosis mayo-
10 res mezclados con un estrógeno (0,05 mg. de etinil estra-
diol más 0,5-5 mg. de progestágeno). Además de su uso co-
mo anticonceptivos orales, se puede emplear clínicamente
estos progestágenos en las siguientes condiciones: flujo
de sangre uterino funcional, tensión pre-menstrual, diag-
nóstico de preñez, endometriosis y amenaza de aborto o
15 habitual.

Para que se pueda comprender mejor la presen-
te invención, se da los siguientes ejemplos a título sola-
mente ilustrativo; todas las temperaturas están indica-
das en grado centígrado.

20 EJEMPLO 1

Preparación de 11 β -cloro-oester-4-eno-3,17-diona a partir
de (a) 11 α -hidroxioester-4-eno-3,17-diona y N,N-dietiltri-
cloro-vinilamina.

25 Se calienta 11 α -hidroxioester-4-eno-3,17-diona
(6 g) preparada como en el Ejemplo 3 de la patente holan-
desa No. 6.611.525 en tetrahidrofurano (350 ml) bajo re-
flujo bajo una atmósfera de nitrógeno con N,N-dietiltri-
clorovinilamina (40 ml) (9 equivalentes molares). Después
de 24 hr. se separa bajo presión reducida los solventes
30 y se aísla en cloroformo el producto crudo y se le purifi-
13.3.68.



ca mediante cromatografía sobre silicato de magnesio (350 g).

5 La elución con acetato de etilo al 50% y benceno proporciona 11 β -cloro-oester-4-eno-3,17-diona (1,58 g., 25%) que cristaliza bajo la forma de prismas (metanol), p.f. 185/187°C. Tiene datos espectrales que se asemejan a los del espécimen auténtico que se prepara mediante el método que se describe más adelante. La adición de cloruro de litio (3,6 equivalentes molares) a esta mezcla de
10 reacción, da por resultado una reacción similar proporcionando el compuesto 11 β clorado.

(b) 11 α -hidroxioester-4-eno-3,17-diona y N-(2-cloro-1,1,2-trifluoro-etil)-dietilamina en presencia de cloruro de litio.

15 Se calienta bajo reflujo (1 hr.) una mezcla de 11 α -hidroxi-oester-4-eno-3,17-diona (5 g.) en tetrahidrofurano (100 ml) con N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-dietilamina (10 ml.) (3,1 equivalentes molares) y cloruro de litio anhidro (25 g., 35 equivalentes molares). Se evapora bajo presión reducida los solventes y se aísla en cloroformo el producto esteroideal y se le cromatografía sobre silicato de magnesio (250 g.). La elución con acetato de etilo al 25% en benceno proporciona 11 β -cloro-oester-4-eno-3,17-diona (1,8 g., 34%) se cristaliza en metanol bajo
20 la forma de prismas, p.f. 188/189°C. $[\alpha]_D^{25} + 199^\circ$ (c 0,7 cloroformo), λ_{max} . 237 m μ (ϵ 17.600) (Hallado: C: 70,4; H: 7,7; Cl: 11,5. C₁₈H₂₃ClO₂ requiere C: 70,5; H: 7,6; Cl: 11,6%.

(c) 11 α -mesiloxioester-4-eno-3,17-diona y cloruro de litio.

30
13.3.68.

Se calienta bajo reflujo (3 días) 11 α -mesilo-



xioester-4-eno-3,17-diona (0,05 g.) en tetrahidrofurano (5 ml.) con cloruro de litio anhidro (0,25 mg). La evaporación del solvente bajo presión reducida y aislación del producto en acetato de etilo proporciona 11 β -cloro-oester-4-eno-3,17-diona que tiene características espectrales similares a los productos descriptos más arriba.

EJEMPLO 2.

11 β -cloro-3-metoxioestra-3,5(6)-dien-17-ona

Durante 4 hr. se calienta bajo reflujo una muestra de 11 β -cloro-oester-4-eno-3,17-diona (2,51 g), 2,2-dimetoxipropano (12,5 ml) dimetilformamida (12,5 ml), metanol (0,5 ml) y ácido toluen p-sulfónico (0,077 g.). A la solución enfriada se la vierte en agua que contiene un poco de carbonato ácido de sodio y se cristaliza el producto, después de aislación en éter, en metanol que contiene un poco de piridina de manera de obtener prismas rectangulares de 11 β -cloro-3-metoxioestra-3,5(6)-dien-17-ona (0,97 g., 37%) p.f. 133/134°C. $[\alpha]_D^{25} + 19$ (c 0,8 dioxano) λ max. 241 m μ (ϵ 19.800) Hallado: C: 71,1; H: 7,6; Cl: 11,2; C₁₉H₂₅ClO₂ requiere C: 71,1; H: 7,9; Cl: 11,1%).

EJEMPLO 3

11 β -cloro-3-metoxioestra-3,5(6)-dien-17 β -ol

A 11 β -cloro-3-metoxioestra-3,5(6)-dien-17-ona (0,212 g) en metanol (20 ml) se agrega sodio (ca 0,2 g) seguido por borohidruro de sodio (0,25 g) y se calienta la mezcla bajo reflujo (2 hr). La evaporación de los solventes bajo presión reducida y trituración del residuo con agua, proporciona un producto filtrable al cual se se ca y cristaliza en metanol (que contiene un poco de piri-

13.3.68.



dina) para obtener 11β -cloro-3-metoxioestra-3,5(6)-dieno-17 β -ol (0,07 f., 33%) bajo la forma de prismas rectangulares, p.f. 68-80°C; λ máxim. 240 m μ (ϵ 17.800). Los datos espectrales concuerdan con la precedente estructura.

5 EJEMPLO 4

11β -cloro-17 α -etinil-17 β -hidroxioester-4-en-3-ona

Se prepara una solución de acetiluro de sodio en amoníaco líquido haciendo pasar acetileno (3 hr) a través de una solución de sodamida en amoníaco líquido, que se prepara a partir de sodio (0,47 g) disuelto en amoníaco líquido (60 ml) y se la cataliza mediante nitrato férrico (6 mg). A la solución se agrega 11β -cloro-3-metoxioestra-3,5(6)-dien-17-ona (0,42 g) en éter-tetrahidrofurano (1:1, 40 ml) seguido (después de 12 hr.) por cloruro de amonio, (aproximadamente 2 g.). Después de evaporación del amoníaco y solventes bajo presión reducida, se aísla el producto en acetato de etilo y se le trata con una solución de ácido clorhídrico concentrado (0,3 ml) en agua (10 ml) y metanol (50 ml) al punto de ebullición (1 hr). La evaporación de los solventes bajo presión reducida y cristalización del residuo dos veces en éter-acetona, proporciona 11β -cloro-17 α -etinil-17 β -hidroxioester-4-en-3-ona (0,15 g., 33%), p.f. 230-232°C (el cristal cambia a 215°C); $[\alpha]_D^{25} + 64^\circ$ (c 0,6 cloroformo). λ max. 239 m μ (ϵ 16.500). (Hallado: C: 72,1; H: 7,5; Cl: 10,6. $C_{20}H_{25}ClO_2$ requiere C: 72,2; H: 7,6; Cl: 10,7%.

EJEMPLO 5

11β -cloro-17 β -hidroxi-17 α -metiloester-4-en-3-ona

Se agrega gota a gota 11β -cloro-3-metoxioestra-3,5(6)-dien-17-ona (0,49 g) en tetrahidrofurano (14 ml) a 13.3.68.



una solución de ioduro de metilmagnesio, que se prepara a partir de magnesio (0,58 g) y ioduro de metilo (1,5 ml) en éter (14 ml.) en éter (14 ml.). Se calienta la mezcla de reacción bajo reflujo durante 2 hr. y se agrega entonces una solución saturada de cloruro de amonio. Se aísla el producto (0,05 g) en éter y se le hidroliza en metanol (35 ml) mediante una solución de ácido clorhídrico concentrado (0,3 ml) en agua (10 ml). Se cromatografía el producto sobre silicato de magnesio (100 g), proporcionando la elución con acetato de etilo al 5% en benceno un espécimen crudo de 11 β -cloro-17 β -hidroxi-17 α -metiloester-4-en-3-ona al cual se contamina con aproximadamente 25% de material 17-cetónico según queda indicado por el espectro infrarrojo.

15 EJEMPLO 6

11 β -cloro-17 α -etinil-17 β -hidroxi-3-metoxioestra-3,5-dieno
(XX R=CH₃)

Se agrega 11 β -cloro-3-metoxioestra-3,5-dien-17-ona XIX (R=CH₃) (1,4 g) en tetrahidrofurano (80 ml), a una solución de acetiluro de litio que se prepara haciendo pasar acetileno (5 hr) a través de una solución de hidruro de litio aluminio (5 g) en tetrahidrofurano (250 ml). Después de 16 hr se descompone el exceso de acetiluro mediante una solución sobre sulfato de magnesio. La evaporación del solvente y cristalización del residuo en isopropanol-agua y luego en éter-petróleo liviano (punto de ebullición 40-60 $^{\circ}$ C) en presencia de un poco de piridina, proporcionan 11 β -cloro-17 α -etinil-17 β -hidroxi-3-metoxioestra-3,5-dieno XX) (R=CH₃) (0,107 g., 15%) p.f. 131-133 $^{\circ}$ C.

30
13.3.68.

λ máx. 240 m μ (ϵ 18.400) (Hallado: C: 72,4; H: 7,8;



Cl: 10,2; C₂₁H₂₇ClO₂ requiere C: 72,7; H: 7,85 Cl; 10,2%).

EJEMPLO 7

11β-cloro-3-etoxioestra-3,5-dien-17-ona XIX (R = C₂H₅)

5 Se agrega bajo nitrógeno ácido toluen-p-sulfó
nico (42 mg) y ortoformiato de etilo (3 ml) a 11β-cloro-
oester-4-eno-3,17-diona XVIII (3 g) en dioxano (15 ml).
Después de 70 min. se agrega piridina (10 gotas) y se di-
vide la mezcla de reacción entre carbonato ácido de sodio
acuoso diluído y de éter que contiene un vestigio de pi-
10 ridina. La evaporación de la capa etérea hasta sequedad y
cristalización del residuo es éter-petróleo (p.e. 40-60°C)
proporcionan 11β-cloro-3-etoxi-oestra-3,5-dien-17-ona
(1,8 g). La récrystalización en éter proporciona prismas
p.f. 144-145°C, λ máx. (en EtOH) 241 nm (ε 20.700).

15 EJEMPLO 8

11β-cloro-17α-etinil-3-etoxioestra-3,5-dien-17β-ol XX
(R = C₂H₅)

Se agrega sodio (1 g) a amoníaco líquido
(aproximadamente 200 ml) que contiene nitrato férrico (20
20 mg) y se agita la solución durante 75 minutos y luego se
hace pasar acetileno a través de la solución durante 2
hr. Se agrega una solución de 11β-cloro-3-etoxi-oestra-
3,5-dien-17-ona XIX (R = C₂H₅) (2 g) en tetrahidrofurano
(60 ml y se hace pasar etileno a través de la solución
25 otras 21 hr., tiempo durante el cual el amoníaco se evapo-
ra.

Se agrega el cloruro de amonio, seguido por
solución de bicarbonato de sodio 2N y se extrae el este-
roide en éter que contiene un vestigio de piridina. La
30 trituración de la goma con metanol que contiene un vesti-
13.3.68.



gio de piridina proporciona 11 β -cloro-17 α -etinil-3-etoxioestra-3,5-dien-17 β -ol XX (R = C₂H₅) (1,2 g.) punto de fusión 122-126 $^{\circ}$ C [α]_D - 102 $^{\circ}$ (c, 0,5 en dioxano) λ max. 240,5 nm. (ϵ 21.600). (Hallado: C: 72,3; H: 7,9;

5 C₂₂H₂₉ClO₂ . 1/4 H₂O requiere: C 72,3; H: 8,1%.

EJEMPLO 9

6 β ,11 β -dicloro-17 α -etinil-17 β -hidroxioester-4-en-3-ona

XXII

10 a) A partir de 11 β -cloro-17 1/2-etinil-3-etoxioestra-3,5-dien-17 β -ol XX (R = C₂H₅)

Se agrega acetato de sodio (0,5 g.) en agua (5 ml.) a 11 β -cloro-17 α -etinil-17 β -hidroxi-3-etoxioestra-3,5-dieno XX (R = C₂H₅) (1 g.) en acetona (40 ml.). La solución se enfría hasta 0 $^{\circ}$ C en una atmósfera de nitrógeno y se agrega N cloro-succinimida (560 mg.), seguido inmediatamente por ácido acético (0,3 ml.). La solución se agita a 0 $^{\circ}$ C durante 30 minutos y se la vierte en agua enfriada con hielo. Se recoge la precipitación blanca y se la cristaliza en acetona acuosa para obtener 6 β ,11 β -dicloro-17 α -etinil-17 β -hidroxi-oester-4-3-ona XXII (0,55 g.); p. f. 189-192 $^{\circ}$ C. (Hallado: C: 65,6; H: 6,35; Cl: 19,3; C₂₀H₂₄Cl₂O₂ requiere C: 65,4; H: 6,6; Cl: 19,3%).

20 b) A partir de 11 β -cloro-17 α -etinil-3-metoxioestra-3,5-dien-17 β -ol XX (R = CH₃).

25 Se agrega acetato de sodio (0,45 g.) en agua (4,5 ml) a 11 β -cloro-17 α -etinil-3-metoxioestra-3,5-dien-17 β -ol XX (R = CH₃) (0,868 g.) en acetona (30 ml.) a 0 $^{\circ}$ C. Se agrega N-clorosuccinimida (0,55 g.) y ácido acético (0,45 ml) y después de 2 hr., se diluye la mezcla con

30 agua. Se recoge el precipitado y se le cristaliza en éter

13.3.68.



para obtener 6 β -11 β -dicloro-17 α -etinil-17 β -hidroxioester-4-en-3-ona XXII (0,21 g.) p.f. 184-186 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_D^{25}$ - 12 $^{\circ}$ (c, 0,95 en dioxano) λ máx. (en EtOH) 237 nm (ϵ 14.400) (Hallado: C: 64,8; H: 7,0; Cl: 19,0. C₂₀H₂₄Cl₂O₂ requiere C: 65,4; H: 6,6; Cl: 19,3%).

EJEMPLO 10

6,11 β -dicloro-17 α -etinil-3-etoxioestra-3,5-dien-17 β -ol XXIII.

Se disuelve 6 β ,11 β -dicloro-17 α -etinil-17 β -hidroxioester-4-en-3-ona XXII (200 mg.) en dioxano (5 ml.) y se agrega bajo nitrógeno ortoformiato de trietilo (0,2 ml) y ácido sulfosalicílico (20 mg). Se agita la solución a la temperatura ambiente durante 90 min. y luego se la vierte en solución de bicarbonato de sodio. Al esteroide se le extrae en éter que contiene un vestigio de piridina y se le cristaliza en metanol acuoso para obtener 6,11 β -dicloro-17 α -etinil-3-etoxioestra-3,5-dien-17 β -ol XXIII (150 mg.) p.f. 110-114 $^{\circ}$ C. λ máx. (en EtOH) 251 nm. (ϵ 23.280).

EJEMPLO 11

6 α ,11 β -dicloro-17 α -etinil-17 β -hidroxioester-4-en-3-ona XXIV

Se disolvió 6,11 β -dicloro-17 α -etinil-3-etoxioestra-3,5-dien-17 β -ol XXIII (260 mg) en ácido acético (10 ml.) y se deja reposar la solución a la temperatura ambiente durante 17 horas. Se vierte la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio y se separa por filtración el sólido blanco, se le lava con agua y se le seca. La cristalización en acetona/éter de petróleo (40-60 $^{\circ}$ C) proporciona 6 α ,11 β -dicloro-17 α -etinil-17 β -hidroxioester-4-

30
13.3.68.



en-3-ona XXIV (90 mg) p.f. 172-174°C., λ máx. (en EtOH)
233 nm, (ϵ 14.970). (Hallado: C: 65,4; H: 6,6;
C₂₀H₂₄Cl₂O₂ requiere C: 65,4; H: 6,6%).

EJEMPLO 12

5 11 β -cloro-17 α -etinil-17 β -hidroxioestra-4,6-dien-3-ona XXI

Se disuelve 11 β -cloro-17 α -etinil-3-etoxioes-
tra-3,5-dien-17 β -ol XX (R = C₂H₅) (500 mg) en butanol ter-
ciario (25 ml) y se agrega cloranilo (1 g.). Se somete a
reflujo la solución bajo nitrógeno durante 3 horas, se
10 agrega acetato de etilo y se lava la solución con hidró-
xido de sodio 2N; agua, se la seca (MgSO₄) y se la evapo-
ra. La trituración del residuo con éter y cristalización
en metanol acuoso proporciona 11 β -cloro-17 α -etinil-17 β -hi-
droxioestra-4,6-dien-3-ona XXI (100 mg), p.f. 255-260°C
15 (desc.), λ max. (en EtOH) 280 nm. (ϵ 28.000). [α]_D²⁰ +
30° (c, 0,5 en dioxano) (Hallado: C: 72,5; H: 7,0; C H
Cl O requiere C: 72,6; H: 7,0%).

EJEMPLO 13

17 α -acetoxi-6 β ,11 β -dicloro-19-norpregn-4-eno-3,20-diona XV.

20 Se trata 3,17 α -diacetoxi-11 β -cloro-19-norpreg-
na-3,5-dien-20-ona X (329 mg) en cloroformo libre de eta-
nol, seco, (10 ml), trietilamina seca (1,2 ml) ácido acé-
tico glacial seco (1,8 ml) a 0°C. con una solución 0,147M
de cloro en tetracloruro de carbono (5,5 ml) (1,05 equiva-
25 lentes molares). Se agita la solución a 0° C durante 1 ho-
ra antes de ser dividida entre cloroformo y bicarbonato de
sodio acuoso diluído. Se seca MgSO₄ la capa clorofórmica,
se la filtra y se la evapora bajo presión reducida quedand-
do una espuma blanca. Se la somete a cromatografía con ca-
30 pa delgada preparatoria sobre gel de sílice que contiene

13.3.68.



agentes de fluorescencia ultravioleta.

Se aisla dos bandas principales, siendo la más polar (76 mg) la 17 α -acetoxi-6 β ,11 β -dicloro-19-norpregn-4-eno-3,20-diona XV. La sustancia menos polar (215 mg) no alcanza a manifestar la absorción que es característica de una cetona α,β -no saturada cuando se examina el cromatograma mediante una lámpara de ultravioleta que emite a 254 nm y por lo tanto se puede suponer que contiene solamente cromóforos aislados.

El examen de esta sustancia mediante espectroscopia de resonancia magnética protónica indica que es ya sea 3 ξ ,17 α -diacetoxi-3 ξ ,17 α -diacetoxi-3,6 β ,11 β -tricloro-19-norpregn-4-en-20-ona XIII ó 3,17 α -diacetoxi-5-,6 β -tricloro-19-norpregn-3-en-20-ona XIV o una mezcla de estos compuestos. Cuando se aisla el ácido acético glacial (10 ml.) se calienta sobre un baño de vapor durante 30 min. y se aisla mediante la separación del solvente bajo presión reducida, este material proporciona 17 α -acetoxi-6 β ,11 β -dicloro-19-norpregn-4-eno-3,20 diona idéntica en todo sentido a la obtenida más arriba. Se cristaliza por trituración con éter para obtener prismas blancos; punto de fusión 183-185°C (desc.) $[\alpha]_D^{20} + 3,9^\circ\text{C}$ (dioxano, c 0,89), $\lambda_{\text{máx.}}$ (en EtOH) 237 nm (ϵ 15.500). (Hallado: C: 61,2; H: 6,6; Cl: 16,05 C: 61,15; H: 6,65; Cl, 16,45%).

EJEMPLO 14:

17 α -acetoxi-3-etoxi-6,11 β -dicloro-19-norpregn-3,5-dien-20-ona XVI

Se trata 17 α -acetoxi-6 β ,11 β -dicloro-19-norpregn-4-eno-3,20-diona XV (144 mg) ortoformiato trietilo (2 ml) en dioxano seco (5 ml) con ácido sulfosalicílico (38 mg).

13.3.68.



Después de 2 horas a temperatura ambiente, se agrega piridina (5 gotas) a la solución a la cual se divide entonces entre éter y agua. Se lava la capa etérea dos veces con agua, se la seca sobre sulfato de magnesio, se la filtra y se la evapora quedando una espuma incolora. Se la cristaliza en éter para obtener 17 α -acetoxi-3-etoxi-6,11 β -dicloro-19-norpregna-3,5-dien-20-ona XVI (84 mg) bajo la forma de prismas incoloros, p.f. 128^oC. desc. $[\alpha]_D^{25}$ -78,2^o, (c, 0,71 en dioxano), λ máx. (en EtOH) 251 nm. (E 21.950). (Hallado: C: 63,4; H: 7,0; Cl: 15,05; C₂₄H₃₂Cl₂O₄ requiere C: 63,25; H: 7,1; Cl: 15,55%).

EJEMPLO 15

17 α -acetoxi-6 α ,11 β -dicloro-19-norpregn-4-en-3,20-diona XII

Se disuelve 17 α -acetoxi-6,11 β -dicloro-3-etoxi-19-norpregna-3,5-dien-20-ona XVI (228 mg) en ácido acético glacial (5 ml) y se deja reposar la solución a la temperatura ambiente durante la noche. Se separa el solvente bajo presión reducida y se somete la goma residual a cromatografía con capa delgada preparatoria. Proporciona dos productos, el más polar (82 mg) es idéntico a la 17 α -acetoxi-6 β ,11 β -dicloro-19-norpregn-4-eno-3,20-diona XV. El producto menos polar (55 mg) que cristaliza bajo la forma de prismas por contacto con éter, se caracteriza como la 17 α -acetoxi-6 α ,11 β -dicloro-19-norpregn-4-eno-3,20-diona XII deseada por su espectro de resonancia magnética protónica (en CDCl₃) que muestra señales a τ 5,62 (multiplete amplio) protones a C_{6 β} y C_{11 α} respectivamente) τ 4,46 (singlete), 1 proton a C₄).

EJEMPLO 16

30 17 α -acetoxi-6,11 β -dicloro-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-dio-
13.3.68.



na XVII.

Se trata 17 α -acetoxi-6,11 β -dicloro-3-etoxi-19-norpregn-3,5-dien-20-ona XXI (196 mg) en butanol terciario seco (50 ml) con cloranilo (187 mg). Se somete a reflujo la mezcla con agitación 2 1/2 horas, se separa el solvente bajo presión reducida y se retoma el residuo en éter (300 ml) y se le lava con hidróxido de sodio acuoso 2N seguido por agua. Se seca MgSO₄ la solución etérea y se la evapora para obtener una espuma (100 mg). Se la somete a cromatografía con capa delgada preparatoria para obtener 17 α -acetoxi-6,11 β -dicloro-19-nor-pregna-4,6-dien-3,20-diona XVII. λ máx. (en EtOH) 280 nm. (ϵ 19.600) bajo la forma de una espuma incolora (35 mg.)

EJEMPLO 17

15 17 β -cloro-17 α -hidroxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona IX

Se agita conjuntamente 11 α ,17 α -dihidroxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona VIII (106 mg), 2-cloro-1,1,2-trifluorotrietilamina (0,2 ml) cloruro de litio anhidro (500 mg) en tetrahidrofurano seco (10 ml) durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se divide la mezcla de reacción entre cloroformo y agua y se seca y evapora la capa orgánica para obtener una goma. Se la somete a cromatografía preparatoria con capa delgada que proporciona el producto principal bajo la forma de cristales. Se los recrystaliza en acetona/éter de petróleo (60-80°C) para obtener 11 β -cloro-17 α -hidroxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona IX (61 mg)

(55%) bajo la forma de prismas, p.f. 196-198°C. $[\alpha]_D^{20} + 128^\circ$ C (dioxano c 0,64), λ max. 232,5 nm (ϵ 17.400) en tetrahidrofurano; (Hallado: C: 68,4; H: 7,75; Cl: 9,64; C₂₀H₂₇ClO₃, requiere C: 68,4; H: 7,8; Cl: 10,1%).

30
13.3.68.



EJEMPLO 18

3,17 α -diacetoxi-11 β -cloro-19-norpregna-3,5-dien-20-ona X

Se trata 11 β -cloro-17 α -hidroxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona IX (86 mg) y monohidrato de ácido toluen-p-sulfónico (79 mg) en diclorometano (2 ml) con anhídrido acético (2 ml). Después de 6 horas a la temperatura ambiente, la solución se vierte en cloroformo y se la lava con bicarbonato de sodio acuoso. Se seca y evapora la capa orgánica bajo presión reducida para obtener un residuo cristalino incoloro que, por recristalización en acetona/éter de petróleo (60-80°C) proporciona 3,17 α -diacetoxi-11 β -cloro-19-norpregna-3,5-dien-20-ona X (46 mg, 47%) bajo la forma de agujas incoloras p.f. 219-221°C. $[\alpha]_D^{25} - 56,6^\circ$ (dioxano c 0,64) λ máx. 234 nm. (ϵ 18.400) (Hallado: C: 66,3; H: 7,2; Cl: 8,0. $C_{24}H_{31}ClO_5$, requiere C: 66,3; H: 7,2; Cl: 8,15%).

EJEMPLO 19

17 α -acetoxi-11 β -cloro-19-norpregn-4-eno-3,20-diona XI

Se trata 3,17 α -diacetoxi-11 β -cloro-19-norpregna-3,5-dien-20-ona X (101 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) con 1 equivalente de hidróxido de potasio metanólico. Después de 15 minutos se divide la solución entre agua y éter y se seca y evapora la capa etérea para obtener un residuo cristalino. Se la recristaliza en acetona/ciclohexano para obtener 17 α -acetoxi-11 β -cloro-19-norpregn-4-eno-3,20-diona XI (71 mg., 78%) bajo la forma de agujas incoloras, p.f. 211-212°C. $[\alpha]_D^{25} + 69,1^\circ$ (dioxano, c 0,94) λ máx. 237,5 nm. (ϵ 17.300) (Hallado: C: 67,1; H: 7,5; Cl: 8,9; $C_{22}H_{29}ClO_4$ requiere C: 67,2; H: 7,45; Cl: 9,0%).

13.3.68.



EJEMPLO 20

11β-cloro-oester-4-eno-3,17-diona

Se agrega cloruro de litio (3,3 g) a una solución de 11α-hidroxioster-4-eno-3,17-diona (5 g) en tetrahidrofurano (125 ml) bajo nitrógeno a 0°C, seguido por N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-dietilamino (5 ml). Después de 30 minutos, se vierte la mezcla en agua enfriada con hielo (3 lt.) para precipitar 11β-cloro-oester-4-eno-3,17-diona (4,68 g) p.f. 160-164°C, λ max. (en EtOH) 238 nm. (ε 16.200).

EJEMPLO 21

11β-cloro-3-metoxioestra-3,5-dien-17-ona

Se agrega bajo nitrógeno ortoformiato de metilo (2,5 ml) y ácido toluen-p-sulfónico (35 mg) a 11β-cloro-oester-4-eno-3,17-diona (2,5 g) en dioxano (12,5 ml) y se agita la solución durante 70 minutos. Se vierte la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio y se extrae el esteroide en éter que contiene un vestigio de piridina. La separación del solvente con respecto al extracto, deja una goma a la cual se tritura con metanol que contiene un vestigio de piridina de manera de obtener 11β-cloro-3-metoxi-oestra-3,5-dien-17-ona (1,45 g) p.f. 128-131°C. [α]_D²⁰ (c, 0,5 en dioxano), λ max., (en EtOH) 241 nm. (ε 18.000).

EJEMPLO 22

11β-cloro-17α-etinil-3-metoxioestra-3,5-dien-17β-ol

Se agrega sodio (1,25 g) a amoníaco líquido (aproximadamente 250 ml) que contiene nitrato férrico (25 mg), se agita la solución durante 90 minutos, y se hace pasar el acetileno a través de la solución durante 2 horas.

13.3.68.



Se agrega una solución de 11 β -cloro-3-metoxioestra-3,5-dien-17-ona (2,65 g.) en tetrahidrofurano (75 ml) y se hace pasar acetileno a través de la solución durante 20 hr. tiempo durante el cual el amoníaco se evapora.

5 Se agrega cloruro de amonio, seguido por solución de bicarbonato de sodio y se extrae el esteroide en éter que contiene un vestigio de piridina. La cristalización en etanol que contiene un vestigio de piridina proporciona 11 β -cloro-17 α -etinil-3-metoxioestra-3,5-dien-17 β -ol (1,55 g) p.f. 139-144 $^{\circ}$ C. λ max. (en EtOH) 240 nm. (ϵ 18.400).

EJEMPLO 23

11 β -cloro-3-etoxioestra-3,5-dien-17-ona

15 Se agrega bajo nitrógeno ortoformiato de etilo (12,1 ml) y ácido toluen-p-sulfónico (168 mg) a 11 β -cloro-oester-4-eno-3,17-diona (12,1 g) en dioxano (60 ml) y se agita la solución durante 90 min. Se vierte la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio y se extrae el esteroide en éter que contiene un vestigio de piridina.

20 Se separa el solvente con respecto al extracto quedando una goma, a la cual se tritura con metanol que contiene un vestigio de piridina, de manera de obtener 11 β -cloro-etoxioestra-3,5-dien-17-ona (7,7 g) p.f. 142-146 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_D^{20}$ + 1 $^{\circ}$ (c, 1,0 en dioxano); λ máx. 240 nm. (ϵ 20.400). Hallado: C: 71,9; H: 7,9; Cl: 10,6; C₂₀H₂₇ClO₂ requiere C: 71,7; H: 8,1; Cl: 10,6%).

25

EJEMPLO 24

6,11 β -dicloro-17 α -etinil-17 β -hidroxioestra-4,6-dien-3-ona.

30 Se disuelve 6,11 β -cloro-17 α -etinil-3-etoxioestra-3,5-dien-17 β -ol (500 mg) en butanol terciario (50 ml)

13.3.68.



y se agrega cloranilo (500 mg). Se somete a reflujo la solución bajo nitrógeno durante 3,5 hr., se agrega acetato de etilo y se lava la solución con hidróxido de sodio N, agua, se le seca $MgSO_4$ y se la evapora. Al producto
 5 crudo se le cromatografía sobre sílice y se cristaliza en metanol acuoso para obtener 6,11 β -dicloro-17 α -etinil-17 β -hidroxi-oestra-4,6-dien-3-ona (84 mg), p.f. 242-248 $^{\circ}C$ (desc.) λ max. 281 nm. (ϵ 20.500). (Hallado: C: 65,5; $C_{20}H_{22}Cl_2O_2$, requiere C: 65,7; H: 6,1%).

10 EJEMPLO 25

a) 3-etoxi-11 α -hidroxioestra-3,5-dien-17-ona.

Se agrega bajo nitrógeno ácido toluen-p-sulfónico (240 mg) y ortoformiato de etilo (4 ml) a 11 α -hidroxioester-4-eno-3,17-diona (4 g) en dioxano (100 ml). Después de 3 hr. se vierte la mezcla de reacción en solución de bicarbonato de sodio y se extrae el esteroide en éter que contiene un vestigio de piridina. La cristalización en metanol que contiene un vestigio de piridina proporciona
 15 3-etoxi-11 α -hidroxioestra-3,5-dien-17-ona (2,86 g) p.f. 126-130 $^{\circ}C$ [α]_D - 150 $^{\circ}$ (C: 0,6 en dioxano), λ max. (en EtOH) 241 nm. (ϵ 18.500). (Hallado: C: 74,9; H: 9,2; $C_{20}H_{28}O_3 \cdot 1/4 H_2O$ requiere C: 75,1; H: 8,9%).

b) 11 α -hidroxioestra-4,6-dieno-3,17-diona

Se disuelve 3-etoxi-11 α -hidroxioestra-3,5-dien-17-ona (250 mg) en butanol terciario (25 ml) y se agrega cloranilo (250 mg). Se calienta la solución bajo nitrógeno a 50 $^{\circ}C$ durante 45 minutos, se agrega acetato de etilo y se lava la solución con hidróxido de sodio N, agua, se le seca ($MgSO_4$) y se le evapora. Se cromatografía sobre sílice
 25 el producto crudo y se le cristaliza en acetona/éter de
 30

13.3.68.



dicloro-19-norpregn-4-eno-3,20-diona pura bajo la forma de prismas incoloros. La recristalización en acetona/petróleo liviano proporciona prismas (358 mg), p.f. 167 - 168°C. desc., $[\alpha]_D^{20} + 17^\circ$ (dioxano, c 0,74) λ máx. 233 nm. (ϵ 15.700). (Hallado: C: 61,6; H: 6,9; Cl: 16,7. $C_{22}H_{28}Cl_2O_4$ requiere C: 61,7; H: 6,6; Cl: 16,6%.

5

EJEMPLO 27

17 α -acetoxi-6,11 β -dicloro-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona

10

Se agrega cloranilo (320 mg) a través de 30 min. a 17 α -acetoxi-6,11 β -dicloro-3-etoxi-19-norpregna-3,5-dieno-20-ona (427 mg) en butanol terciario (25 ml) agitado, a reflujo, bajo nitrógeno. Después de otros 90 min. se vierte la mezcla de reacción en una mezcla de

15 éter (300 ml), benceno (100 ml), y acetato de etilo (100 ml). Se lava la solución con hidróxido de sodio acuoso 1 N (4 x 50 ml), con agua (4 x 50 ml) y con salmuera saturada (2 x 100 ml) antes de evaporarla para obtener una espuma de color castaño claro (388 mg).

20

Se la somete a cromatografía preparatoria con capa delgada para obtener 7 α -acetoxi-6,11 β -dicloro-19-norpregna-4,6-dieno-3,20 diona (82 mg) bajo la forma de una espuma incolora, $[\alpha]_D^{20} + 74^\circ$ (dioxano, c 0,58) (Hallado: C: 62,05; H: 6,1; Cl: 16,2; $C_{22}H_{26}Cl_2O_4$ requiere C: 62,1; H: 6,2; Cl: 16,7%).

25

EJEMPLO 28

17 α -acetoxi-6,11 β -dicloro-19-norpregna-4,6-dieno-3,20 diona.

30

Se agita conjuntamente 17 α -acetoxi-6,11 β -dicloro-3-etoxi-19-norpregna-3,5-dien-20-ona (204 mg) y

13.3.68.



bióxido de manganeso precipitado (1,024 g) y se agrega una mezcla de ácido acético glacial (10 ml) y agua (1 ml). Después de 12 min. a la temperatura ambiente se filtra la mezcla, se lava con acetona el dióxido de manganeso y se evapora bajo presión reducida el filtrado y los lavados combinados para obtener una espuma de color castaño claro (220 mg). Se la cromatografía para obtener 17 α -acetoxi-6,11 β -dicloro-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona (116 mg) bajo la forma de una espuma incolora, que por cristalización en dioxano acuoso, proporciona un solvato/dioxano esteroide 1:1, p.f. 120-130°C, desc., después de ablandamiento a 114-116°C (cap. corr.), $[\alpha]_D + 61,7^\circ$ (Dioxano, $c = 1,08$) λ_{max} . 280 nm. (ϵ 22.700) (Hallado: Cl: 13,8%; $C_{22}R_{26}Cl_2O_4 - C_4H_8O_2$ requiere Cl: 13,8%).

15 EJEMPLO 29

11beta-cloro-3,17alfa-dipropioniloxi-19-nor-pregna-3,5-dieno-20-ona.

Se agitó 11beta-cloro-17alfa-hidroxi-19-norpregna-4-eno-3,20-diona (1,04 g) en cloruro de metileno (20 ml) y anhídrido propiónico (20 ml) a la temperatura ambiente, con ácido para-tolueno-sulfónico (1 g) durante 6 horas. Se añadieron piridina (4 ml) y éter (100 ml), la solución fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso diluído y con agua, fue secada (sobre Na_2SO_4), fue filtrada y evaporada bajo presión reducida, para formar un sólido que fue recristalizado a partir de éter y gasolina para proporcionar 11beta-cloro-3,17alfa-dipropioniloxi-19-norpregna-3,5-dien-20-ona (346 mg) en forma de prismas incoloros, p. de f. 170-177°C, $[\alpha]_D = -46^\circ$ (en dioxano $c = 1,14$),

30 $\lambda_{max} = 233$ nm ($\epsilon = 19.400$), (encontrado = C, 67,4%;
13.3.68.



H, 7,4; Cl, 7,6. $C_{26}H_{35}ClO_5$ requiere C = 67,5; H = 7,62; Cl = 7,66%.

EJEMPLO 30

11beta-cloro-17alfa-propioniloxi-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona.

5
10
15
20

11beta-cloro-3,17alfa-dipropioniloxi-19-nor-pregna-3,5-dien-20-ona (296 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) fue tratada bajo nitrógeno con hidróxido de sodio 0,104 N en metanol (0,615 ml). Después de 30 minutos a la temperatura ambiente, la solución fue diluída con éter, fue lavada con agua, fue secada (sobre Na_2SO_4), fue filtrada y evaporada bajo presión reducida para dejar una espuma blanca. Ésta fue sometida a cromatografía en capa delgada de preparación para dar un material que, por recristalización a partir de éter y hexano, proporcionó 11beta-cloro-17alfa-propioniloxi-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona (89 mg) en forma de prismas incoloros, p. de f. 144-146°C, $[\alpha]_D^{20} = + 57^\circ$ (en dioxano, c 0,70), $\lambda_{max} = 237 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17.500$). (Encontrado: C, 66,9; H, 7,4; Cl 8,7. $C_{23}H_{31}ClO_4 \cdot 1/4 H_2O$ requiere C 67,1; H, 7,7, Cl 8,6%).

EJEMPLO 31

a) 11α-hidroxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona

25
30
13.3.68.

Una solución de 20,20-etilendioxi-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-11α-ol (2,24 g., 6 m.moles) se agrega en tetrahidrofurano seco (70 ml) a una mezcla agitada de amoníaco líquido (140 ml) y butanol terciario seco (70 ml). Se agrega litio (2,24 g) y se agita la mezcla durante 6 horas. Se agrega entonces etanol (70 ml) y se evapora el amoníaco y solvente. Se divide el residuo



entre éter y agua. Se lava con agua la capa etérea, se la
seca (MgSO_4) y se la evapora. Durante 3 hr. se calienta
bajo reflujo una solución del residuo en metanol (70 ml),
agua (26 ml) y ácido clorhídrico concentrado (7 ml). Se
5 enfría la mezcla de reacción y se la divide entre cloro-
formo y agua. Se lava con agua la capa clorofórmica y se
la seca (MgSO_4). La evaporación del extracto deja un re-
siduo (2 g) que, por purificación mediante cromatografía
y cristalización en acetona-éter de petróleo (p. eb. 60 -
10 80°), proporcionan 11α -hidroxi-19-nor-pregn-4-eno-3,20-
diona (1 g. 53%), p.f. 166-167°, $[\alpha]_D^{20} + 15,5^\circ$, (CHCl_3),
 λ_{max} . 240 nm. (ϵ 17.150).

b) 11β -cloro-19-norpregn-4-eno-3,20-diona

Se agita a 0° durante 3 hr. y a la tempera-
15 tura ambiente durante otras 2 hr., una mezcla de 11α -hi-
droxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (0,474 g., 1,5 m.moles)
cloruro de litio (2 g), 2-cloro-1,1,2-trifluorotrietilami-
no (0,57 ml, m.moles) y tetrahidrofurano seco (20 ml), se
vierte la mezcla de reacción en agua y se la extrae en
20 cloroformo. Se lava con agua el extracto, se le seca
(MgSO_4) y se le evapora. Se purifica el residuo (1,17 g)
mediante cromatografía y cristalización en acetona-éter
de petróleo (p. eb. 60-80°) para obtener 11β -cloro-19-nor
pregn-4-eno-3,20-diona (0,246 g; 50%) p.f. 135-136°.
25 $[\alpha]_D^{20} + 218^\circ$ (CHCl_3) $\lambda_{\text{máx}}$. 237 nm. (ϵ 17.400). (Ha-
llado: C: 71,7; H: 8,3; Cl: 10,6 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClO}_2$ requiere C:
71,7; H: 8,1; Cl: 10,6%).

EJEMPLO 32

11β -cloro-3-etoxi-17 α -(2-metilprop-2-enil)estra-3,5-dien
30 17 β -ol.

13.3.68.



Con agitación, bajo reflujo, se agrega gota a gota 11 β -cloro-3-etoxioestra-3,5-dien-17-ona (639 mg) en tetrahidrofurano (50 ml) al reactivo de Grignard preparado a partir de 1-cloro-2-metilprop-2-eno (1,2 ml) y virutas de magnesio (0,32 g) en éter anhidro (30 ml). Durante las adiciones se mantiene por debajo de 10 $^{\circ}$ C la temperatura de reacción. Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se la agita durante otras dos horas. Con agitación se agrega lentamente solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) seguido por piridina (2 gotas) y agua (30 ml). La aislación por extracción con éter proporciona un aceite amarillo (840 mg) el cual se cristaliza en metanol acuoso (que contiene un vestigio de piridina) para obtener 11 β -cloro-3-etoxi-17 α -(2-metilprop-2-enil)-oestra-3,5-dien-17 β -ol (220 mg); p.f. 62-64 $^{\circ}$ C [α]_D - 16 $^{\circ}$ (C: 0,94 dioxano); λ max. (en EtOH) 240 nm. (ϵ 17.300)

EJEMPLO 33

11 β -cloro-17 β -hidroxi-17 α -(2-metilprop-2-enil)oster-4-en-3-ona

Se disuelve 11 β -cloro-3-etoxi-17 α -(2-metilprop-2-enil)-oestra-3,5-dien-17 β -ol crudo (820 mg) en acetona (10 ml) y ácido clorhídrico 2N (1 ml) y se agita a 20 $^{\circ}$ C durante 30 min. Se concentra entonces la solución mediante evaporación, se la diluye con agua y se la extrae en éter para obtener una espuma blanca (663 mg) que, por cromatografía y cristalización en éter-éter de petróleo (p.eb. 40-60 $^{\circ}$) proporciona 11 β -cloro-17 β -hidroxi-17 α -(2-metilprop-2-enil)oster-4-en-3-ona (137 mg), bajo la forma de un hemihidrato, p.f. 132 $^{\circ}$ C [α]_D + 95 $^{\circ}$ (C: 0,78 dioxano) λ max. (en EtOH) 240 nm. (ϵ 18.050). (Hallado: C: 13.3.68.



71,1; H: 8,6; Cl: 9,6; $C_{22}H_{31}ClO_2 \cdot 0.5H_2O$ requiere: C:

71,1; H: 8,5; Cl: 9,5%.

EJEMPLO 34

11 β -cloro-3-etoxi-17 α -(prop-2-enil)-oestra-3,5-dien-17 β -ol

5 Se convierte 11 β -cloro-3-etoxioestra-3,5-dien-17-ona (640 mg) a 11 β -cloro-3-etoxi-17 β -hidroxi-17 α -(prop-2-enil)-oestra-3,5-dieno mediante el reactivo Grignard preparado a partir de 1-cloroprop-2-eno y magnesio utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 32. Se
10 obtiene el 11 β -cloro-3-etoxi-17 α -(prop-2-enil)-oestra-3,5-17 β -ol crudo bajo la forma de una espuma amarilla (806 mg), que muestra absorción de infrarrojo a 1650 y 1630 cm^{-1} (3,5-dieno).

EJEMPLO 35

15 11 β -cloro-17 β -hidroxi-17 α -(prop-2-enil)-oestr-4-en-3-ona

Se hidroliza 11 β -cloro-3-etoxi-17 α -(prop-2-enil)-oestra-3,5-dien-17 β -ol crudo (800 mg) con ácido clorhídrico en acetona acuosa para obtener una espuma blanca (663 mg), a la cual se purifica mediante cromatografía y cristalización en éter-éter de petróleo (p.eb. 20 40-60 $^{\circ}$) para obtener 11 β -cloro-17 β -hidroxi-17 α -(prop-2-enil)-oester-4-en-3-ona (265 mg), p.f. 125 $^{\circ}C$ [α]_D + 95,5 $^{\circ}$ (C: 1,06 dioxano), λ max. (EtOH) 230 nm. (ϵ 19.350).
(Hallado: C: 72,1; H: 8,5; Cl: 9,9 - $C_{21}H_{29}ClO_2$ requiere
25 C: 72,3; H: 8,4; Cl: 10,2%).

EJEMPLO 36

11 β -cloro-17 β -hidroxi-17 α -(1-metilprop-2-enil)-oester-4-en-3-ona y 11 β -cloro-17 α -(but-2-enil)-17 β -hidroxi-oester-4-en-3-ona.

30
13.3.68.

Se convierte 11 β -cloro-3-etoxi-oestra-3,5-dien

-17-ona (640 mg) a una mezcla (809 mg) de los enol éteres de los compuestos del título mediante el reactivo de Grignard preparado a partir de 1-bromobut-2-eno y magnesio utilizando un método similar al descrito en el Ejemplo 32.

5 Se hidroliza la mezcla cruda de enol éteres con ácido clorhídrico en acetona acuosa para obtener una espuma amarilla (672 mg) a la cual se separa mediante cromatografía en 2 fracciones.

10 Se cristaliza en éter la fracción menos polar (313 mg) para obtener 11β-cloro-17β-hidroxi-17α-(1-metilprop-2-enil)-ooster-4-en-3-ona (67 mg) p.f. 162,5-164,5°C $[\alpha]_D^{25} + 92^\circ$ (C: 0,44; dioxano) λ máx. (en EtOH) 238 nm. (ϵ 18.000) con un espectro infrarrojo que muestra absorción a 900 cm⁻¹ (vinilideno).

15 Se cristaliza la fracción más polar (235 mg) en éter-éter de petróleo (p. eb. 40-60°C) para obtener 11β-cloro-17β-hidroxi-17α-(but-2-enil)ooster-4-en-3-ona (12 mg), p.f. 167,5°C. λ máx. (en EtOH) 239 nm. (ϵ 17.550), con un espectro infrarrojo demuestra absorción a 960 cm⁻¹ (doble enlace trans disustituido).

20 EJEMPLO 37
11β-cloro-ooster-4-eno-3,17-diona a partir de 11α-hidroxi-ooster-4-en-3,17-diona utilizando trifenilfosfina-tetracloruro de carbono.

25 Se disuelve el hidroxiesteroide (0,842 g) por reflujo bajo nitrógeno en tetracloruro de carbono (25 ml) y tetrahidrofurano (15 ml). Se agrega trifonilfosfina (1,3 g) y cloroformo (4 ml) y se somete a reflujo la solución durante 3 hr., tiempo durante el cual se precipita un producto cristalino. Se filtra la solución y se lava
30
13.3.68.



con agua el filtrado, se le seca y se le evapora para obtener un aceite (1,98 g). Se le cromatografía sobre gel de sílice, y se le cristaliza en metanol para obtener un 11 β -cloro-oester-4-eno-3,17-diona (0,225 g) bajo la forma de prismas incoloros, p.f. 189-190°C. $[\alpha]_D^{25} + 189^\circ$ (c, 0,71 CHCl₃) λ max. (en EtOH) 237 nm (ϵ 17.100). (Hallado: C: 70,2; H: 7,3; Cl: 11,5; Calc. para C₁₈H₂₃ClO₂ C: 70,5; H: 7,6; Cl: 11,6%).

EJEMPLO 38

10 17 α -acetoxi-11 β -cloro-19-nor-pregna-4,6-dieno-3,20-diona.

3,17 α -diacetoxi-11 β -cloro 19-nor-pregna-3,5-dien-20-ona (507 mg) y dióxido de manganeso precipitado (2,26 g) fueron agitados conjuntamente, y se añadieron acetato de etilo (10 ml) y ácido acético al 90% (2,5 ml). Después de 20 minutos, el dióxido de manganeso fue eliminado por filtración y fue lavado con acetato de etilo caliente, y los líquidos de lavado y el filtrado combinados fueron evaporados bajo presión reducida y fueron sometidos a cromatografía en capa delgada de preparación. El componente principal de la cromatografía fue aislado y cristalizado a partir de acetato de metilo y ciclohexano para proporcionar 17 α -acetoxi-11 β -cloro-19-nor-pregna-4,6-dieno-3,20-diona (133 mg) en forma de agujas incoloras p. de f. 204-207°C, $[\alpha]_D^{25} + 71^\circ$ (en dioxano c = 0,92, λ max. = 279 nm. (ϵ 26.100), (encontrado: C 66,4; H 6,7; Cl 8,9. C₂₂H₂₇ClO₄ · 1/2H₂O requiere C 66,1; H, 7,05; Cl 8,85%).

EJEMPLO 39

30 17 α -hidroxipregna-1,4,9-trieno-3,20-diona.

13.3.68.



Se trata 11 β , 17 α -dihidroxipregna-1,4-dieno-3,20 diona (55,5 g) (preparada mediante la reducci3n de 21-iodo-prednisolona con metabisulfito en dioxano acuoso) en piridina anhidra (825 ml) a 14-16 $^{\circ}$ C con N-bromo-succinimida (40,2 g) recristalizada seca. Se agita la soluci3n a 14-16 $^{\circ}$ C durante 25 minutos en ausencia de luz. Se sopla suavemente anhido sulfuroso sobre la superficie de la soluci3n agitada hasta que no hay reacci3n al papel de almid3n acidifica/yoduro. Se agrega agua (3 lt.), primeramente gota a gota y luego m3s r3pidamente. Se vierte la mezcla en un exceso de 3cido clorh3drico acuoso 2N (aproximadamente 5 Lt.) y se agita durante unos pocos minutos, se recoge el producto, se le lava completamente con agua y se le seca sobre pent3xido de f3sforo bajo presi3n reducida para obtener 46,9 g (89%) de 17 α -hidroxi-pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona, p.f. 187-192 $^{\circ}$ C. La recristalizaci3n de una pequea cantidad en acetona proporciona material p.f. 215-217 $^{\circ}$ C.

EJEMPLO 40

3,17 α -dihidroxi-19-norpregna-1,3,5(10),9-tetraen-20-ona

Durante 3 hr. se somete a reflujo suavemente, con agitaci3n, 17 α -hidroxipregna-1,4,9-trieno-3,20-diona (64 g), cloruro de zinc (47 g), zinc activado (1 kg.) con esencias metiladas industriales secas (5 lt.), piridina (500 ml) y agua (50 ml). Se separa por filtraci3n y se le lava con esencias metiladas industriales calientes y se evapora los lavados y el filtrado combinados bajo presi3n reducida hasta aproximadamente 700 ml. Se vierte la soluci3n en agua (10 lt) que contiene un exceso de 3cido clorh3drico y despu3s de agitar durante algunos minutos, se reco

13.3.68.



ge el producto, se le lava completamente con agua y se le seca para obtener 59,5 g. (97%) de 3,17 α -dihidroxi-19-norpregna-1,3,5(10),9-tetraen-20-ona; p.f. 211-214 $^{\circ}$.

Se cristaliza una pequeña cantidad de este material en acetona para obtener el fenol puro bajo la forma de prismas de color amarillo claro, p.f. 234-236 $^{\circ}$
 $[\alpha]_D^{20} + 151^{\circ}$ (dioxano c 0,88); λ max. 263 nm (ϵ 18.500) y 299 nm (ϵ 2.900) (Hallado: C: 76,6; 76,4; H: 8,1; 7,8
 $C_{20}H_{24}O_3$ requiere C: 76,9; H: 7,75%.)

10 EJEMPLO 41

17 α -hidroxi-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10),9-tetraen-20-one.

Durante 4 horas se somete a reflujo suavemente, con agitación, 3,17 α -dihidroxi-19-norpregna-1,3,5(10)-tetraen-20-ona (59,5 g), carbonato de potasio anhidro (250 g), sulfato de dimetilo (150 ml) y acetona (2 lt.). Se agrega lentamente agua (3 lt.) y se deja enfriar lentamente la mezcla con agitación durante la noche. Se recoge el producto cristalino, se le lava completamente con agua y se le seca sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida para obtener 17 α -hidroxi-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10),9-tetraen-20-ona (58,2 g, 94%) bajo la forma de hojas incoloras, p.f. 188-191 $^{\circ}$. La recristalización de una pequeña cantidad en acetona/ciclohexano proporciona una muestra pura, p.f. 201-203 $^{\circ}$ $[\alpha]_D^{20} + 150^{\circ}$ (dioxano, c 0,81), λ max. 262 nm. (ϵ 19.900) y 298 nm (ϵ 2.900) (Hallado: C: 77,3; H: 7,9; $C_{21}H_{26}O_3$ requiere C: 77,25; H: 8,05%).

25 EJEMPLO 42

30 20,20-etilenodioxi-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-tetraen
13.3.68.



-17 α -ol

Se ajusta 17 α -hidroxi-3-metoxi-19-norpregna-
1,3,5(10),9-tetraen-20-ona (20 g), clorhidrato de piridi-
na (2,2 g), glicol etilénico seco (200 ml) y diglima seca
5 (400 ml) hasta pH 4 con ácido clorhídrico concentrado y
se destila la solución muy lentamente a 120-130°C bajo ni-
trógeno a 220 nm. hasta el examen mediante cromatografía
con capa delgada que indica que ha quedado completa la
reacción. Se vierte la mezcla de reacción en hidróxido de
10 sodio muy diluido (5 lt.) y se recoge el 20,20-etilenodioxi-
xi-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10),9-tetraen-17 α -ol preci-
pitado crudo, se le lava completamente y se le seca para
obtener un polvo amorfo (21,9 g, 96%).

La recristalización de una pequeña cantidad
15 en metanol que contiene un vestigio de piridina proporcio-
na el cetal puro bajo la forma de prismas incoloros, p.f.
164-166°C [α] + 93° (dioxano ρ 0,83) max. 262 nm. (
19.400) y 298 nm (inflexión 3.300). (Hallado: C: 74,7;
H: 8,0; C₂₃H₃₀O₄ requiere C: 74,55; H: 8,15%).

20 EJEMPLO 43

20,20-etilenodioxo-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trieno-
11 α -17 α -diol.

A 0°C se trata 20,20-etilenodioxo-3-metoxi-
19-norpregna-1,3,5(10),9-tetraen-17 α -ol (21 g) en diglima
25 seca (400 ml) con una corriente de diborano que se genera
externamente en nitrógeno seco. Se genera el diborano me-
diante la lenta adición de etilato de trifluoruro de boro
(100 ml) en éter anhidro (100 ml) y diglima seca (100 ml)
a una lechada agitada de borohidruro de sodio (40 g) y di-
30 glima (400 ml). Después de 2 hr., se deja calentar la mez-
13.3.68.



cla de reacción hasta la temperatura ambiente y se continúa la adición de diborano durante otras 3 hr. Se enfría la solución y se agrega hidróxido de sodio 2N (200 ml) seguido por peróxido de hidrógeno al 30% (50 ml). Se deja
5 reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante 20 min. y se la divide entre éter-agua. Se lava con agua la capa etérea, sulfato ferroso acuoso al 5%, nuevamente con agua y se la seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora la solución para obtener una espuma incolora. La cromatografía sobre gel de sílice proporciona 20,20-etilendioxido-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10) trieno-11 α ,17 α -diol, pu-
10 ro, bajo la forma de una espuma incolora (12 g, 55%). Se cristaliza en éter una pequeña cantidad para obtener prismas incoloros, p.f. 104-106°C [α]_D - 49° (dioxano, c 1,0) λ máx. 276,5 nm (ϵ 1.690) y 282,5 nm (ϵ 1.570) (Hallado: C: 71,1 H: 8,3; C₂₃H₃₂O₅ requiere C: 71,1; H: 8,3%.

EJEMPLO 44

11 α .17 α -dihidroxi-19-norpregna-4-eno-3,20-diona VIII

20 Se agrega 20,20-etilendioxido-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trieno-11 α ,17 α -diol (12 g) en tetrahidrofurano seco (400 ml) a una solución agitada de amoníaco líquido (800 ml) y butanol terciario seco (400 ml). Se agrega litio recién cortado (12 g) y se agita la mezcla bajo
25 reflujo durante 6 hr. Se agrega etanol (400 ml) y se deja evaporar durante la noche al amoníaco. Bajo presión reducida se separa los solventes resultantes y se divide el residuo entre éter y agua. Se evapora la capa etérea y se somete a reflujo la goma residual durante 3 hr. en metanol (400 ml) que contiene agua (150 ml) y ácido clorhídrico
30
13.3.68.



co concentrado (40 ml). Se divide la solución amarilla en
tre cloroformo y agua, se lava con agua la fase orgánica,
se la seca y se la evapora; al residuo incoloro se le
cristaliza dos veces en acetato de etilo-ciclohexano para
5 obtener 11 α ,17 α -dihidroxi-19-norpregna-4-eno-3,20-diona
VIII (4,5 g., 44%) bajo la forma de prismas incoloros.

Se recrystaliza una pequeña cantidad para ob-
tener una muestra analítica, p.f. 182-183°C [α]_D -21°
(dioxano, c 0,94), λ max. 240,5 nm. (ϵ 15.900) (Hallado:
10 C: 72,15; H: 8,4; C₂₀H₂₈O₄ requiere C: 72,23; H: 8,5%).

EJEMPLO 45

11beta-cloro-17alfa-cloroetinil-17beta-hidroxiestr-4-eno-3-ona.

Se añadió gota a gota, en un espacio de 15 mi-
15 nutos, cis-dicloroetileno (1,8 g) en éter (10 ml) a una
suspensión de sodamida (a partir de 0,855 g de sodio) en
amoníaco (250 ml), y la mezcla fue agitada bajo reflujo
durante 1 hora. Se añadió 11beta-cloro-3-etoxi-estra-3,5-
dieno-17-ona (1,2 g) en tetrahidrofurano (30 ml), y la
20 mezcla fue agitada bajo reflujo durante 17 horas. Se añ-
dió cloruro de amonio, el amoníaco fue evaporado y des-
pués se añadió agua. El aislamiento por extracción con
éter dio 11beta-cloro-17alfa-cloroetinil-3-etoxi-estra-
3,5-dien-17beta-ol (1,03 g) en forma de una espuma de co-
25 lor pardo con absorción de infrarrojos a 1640 y 1660 cm⁻¹
(enol éter).

Este enol éter en acetona (15 ml) fue tratado
con ácido clorhídrico 2N (2 ml) durante 1 hora a 25°C. El
aislamiento igual que en el ejemplo 33 y la cristaliza-
ción a partir de éter dieron 11beta-cloro-17alfa-cloroeti-
30
13.3.68.



nil-17beta-hidroxiestr-4-eno-3-ona, p. de f. 169-171°C,
 $[\alpha]_D + 18^\circ$ ($c = 0,98$, en dioxano), λ_{max} (en EtOH) 238
nm ($\epsilon = 17.100$) (Encontrado: Cl, 18,8. $C_{20}H_{24}Cl_2O_2$ re-
quiere Cl, 19,3%).

5 EJEMPLO 46

3alfa-clorocolestano.

Una mezcla de colestano-3beta-ol (0,5 g) y clo-
ruro de litio (2,5 g) en tetrahidrofurano (10 ml), fue
tratada con N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-dietilamina
10 (1,0 ml) a la temperatura ambiente y la mezcla fue hervi-
da bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción
fue concentrada en vacío y el residuo fue recogido en clo-
roformo. La solución en cloroformo fue lavada con agua,
fue secada (sobre $MgSO_4$) y fue concentrada hasta sequedad
15 en vacío. El residuo fue triturado con alcohol y el sólido
resultante fue cristalizado a partir de éter y alcohol
para dar 3alfa-clorocolestano (95 mg), p. de f. 80-81°C.

EJEMPLO 47

11alfa-mesiloxiestr-4-eno-3,17-diona.

20 La 11 alfa-hidroxiestr-4-eno-3,17-diona (1,76
g) en piridina (33 ml) fue tratada con cloruro de metano-
sulfonilo (2,5 ml) a 25°C durante 4 horas. La mezcla de
reacción fue concentrada en vacío y fue agitada con cloro-
formo y agua. La capa en cloroformo fue evaporada hasta
25 sequedad y el producto fue purificado por cromatografía y
cristalización a partir de acetona, para dar 11alfa-mesilo-
xiestr-4-eno-3,17-diona, p. de f. 179-180°C, $[\alpha]_D = +$
43° ($c = 1,0$ en $CHCl_3$), λ_{max} (en EtOH) 236-237 nm
($\epsilon = 17.100$) (encontrado: C 62,3; H 6,9; S 8,6. $C_{19}H_{26}O_5S$
requieren C 62,3; H 7,2; S 8,8%.

30
13.3.68.



EJEMPLO 48

11alfa-hidroxi-19-nor-pregna-4,16-dieno-3,20-diona y 11alfa-hidroxi-16alfa-metoxi-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona.

5 Una solución de 11alfa,17alfa-dihidroxi-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona (2 g) y clorhidrato de semicarbazida (2 g) en metanol (100 ml), fue calentada bajo reflujo durante 2 horas. El metanol fue evaporado bajo presión reducida y se añadió agua al residuo. El sólido fue recogido por filtración.

10 Una solución de este sólido, ácido pirúvico (2 ml), agua (14 ml) y ácido acético (40 ml) fue calentada sobre un baño de vapor de agua durante 1 hora. Después, la solución fue concentrada por evaporación bajo presión reducida y fue repartida entre acetato de etilo y carbonato de hidrógeno y sodio acuoso.

15 La capa orgánica fue lavada con agua, fue secada (sobre $MgSO_4$) y fue evaporada bajo presión reducida. El residuo (1,7 g) fue separado por cromatografía en capa delgada de preparación en dos fracciones. La cristalización de la fracción menos polar (0,944 g) a partir de acetona y éter de petróleo, (p. de eb. 60-80°C) dio 11alfa-hidroxi-19-nor-pregna-4,16-dieno-3,20-diona (0,57 g, 30%), p. de f. 149-151°C, $[\alpha]_D^{20} + 21,9^\circ$ ($c = 0,8$, en $CHCl_3$), λ_{max} (en EtOH) = 238-239 nm (ϵ 26.200). (encontrado C 76,1; H 8,3. $C_{20}H_{26}O_3$ requiere C 76,4, H 8,3%).

25 La cristalización de la fracción más polar (0,19 g) a partir de acetona y éter de petróleo (p. de eb. 60-80°C) proporcionó 11alfa-hidroxi-16alfa-metoxi-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona (0,064 g, 3%), p. de f. 172-176°C, $[\alpha]_D^{20} - 8,45^\circ$ ($c = 0,6$ en $CHCl_3$) λ_{max} (en EtOH) 239 nm

30 13.3.68.



(ϵ 15.750) (Encontrado: C 72,95; H 8,6. $C_{21}H_{30}O_4$ requiere C 72,8, H, 8,7%).

EJEMPLO 49

11alfa-hidroxi-1'-pirazolino-(4',3':16alfa,17alfa) 19-norpregn-4-eno-3,20-diona.

5

Una solución de diazometano en éter, preparada a partir de nitrosometilurea (1,3 g), solución al 40% de hidróxido de potasio (4 ml), y éter (14 ml), fue añadida a una solución de 11alfa-hidroxi-19-norpregna-4,16-dieno-3,20-diona (0,63 g) en cloruro de metileno (8 ml).

10

Después de 18 horas, los cristales, que se habían depositado, fueron separados por filtración (0,61 g) y fueron recristalizados a partir de acetona para dar 11alfa-hidroxi-1'-pirazolino-(4',3':16alfa,17alfa)-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (0,455 g 64%), p. de f. 189-191°C (con descomposición). $[\alpha]_D^{25} + 34,3^\circ$ ($c = 0,7$ en $CHCl_3$), λ_{max} (en EtOH) 239 nm (ϵ 19.200) (encontrado C 70,5; H 7,9; N 8,1. $C_{21}H_{28}N_2O_3$ requiere C 70,8; H 7,9; N 7,9%).

15

EJEMPLO 50

20

11alfa-hidroxi-16-metil-19-norpregna-4,16-dieno-3,20-diona.

Una solución de 11alfa-hidroxi-1'-pirazolino-(4',3':16alfa,17alfa)19-norpregn-4-eno-3,20-diona (0,36 g) en dimetilformamida (12 ml) fue calentada bajo reflujo durante 1 hora. Después, la solución fue concentrada por evaporación bajo presión reducida, fue diluida con agua y el sólido (0,285 g) fue recogido por filtración. La cristalización a partir de acetona dió 11alfa-hidroxi 16-metil 19nor-pregna-4,16-dieno-3,20-diona (0,218 g, 66%), p. de f. 196-199°C, $[\alpha]_D^{25} - 38,8^\circ$ ($c = 1,0$, en $CHCl_3$) λ_{max} (en

25

30

13.3.68.



EtOH) 242 nm (ϵ 24.600) (encontrado: C 76,6; H 8,5.

$C_{21}H_{28}O_3$ requiere C 76,8; H 8,6%).

EJEMPLO 51

11beta-cloro-16-metil 19-nor-pregna-4,16-dieno-3,20 diona.

5 11alfa-hidroxi-16-metil-19-norpregna-4,16-die
no-3,20-diona (1 g, 0,003 moles) y cloruro de litio anhi-
dro (1 g, 0,024 moles) en tetrahidrofurano anhidro agita-
do (18 ml), fueron tratados a 0°C con N-(2-cloro-1,1,2-tri-
10 fluoroetil)-dietilamina (1 ml, 0,006 moles). La mezcla de
reacción fue mantenida a 0°C durante 10 minutos y después
fue repartida entre acetato de etilo y agua. El residuo
(1,07 g), procedente de la evaporación de la capa de ace-
tato de etilo, fue purificado por cromatografía en capa
15 delgada de preparación y por cristalización a partir de
acetona y éter de petróleo (p. de eb. 60-80°C), para dar
11beta-cloro-16-metil-19-norpregna-4,16-dieno-3,20-diona
(0,169 g 16%) p. de f. 139-141°C, λ (en EtOH) = 241 nm.
(ϵ 24.300).

Ejemplo 52

20 11beta-cloro-19-nor-pregna-4,16-dieno-3,20-diona y 11beta-
cloro-16alfa-metoxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona.

Una solución de 11beta-cloro-17alfa-hidroxi-
19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona (0,8 g) y clorhidrato de se-
micarbazida (0,8 g) en metanol (40 ml), fue calentada bajo
25 reflujo durante 2 horas. Después, la solución fue concen-
trada por evaporación bajo presión reducida y fue diluída
con agua. El sólido fue recogido por filtración. Una solu-
ción de este sólido, ácido pirúvico (2,5 ml), agua (5 ml)
y ácido acético (16 ml), fue calentada sobre un baño de
30 vapor de agua durante 1 hora.

13.3.68.



Después, la mezcla de reacción fue concentra-
da por evaporación bajo presión reducida y fue repartida
entre acetato de etilo y solución acuosa de carbonato de
hidrógeno y sodio. La capa orgánica fue lavada con agua,
5 fue secada (sobre $MgSO_4$) y fue evaporada bajo presión re-
ducida. El residuo (0,67 g) fue separado, por cromatogra-
fía en capa delgada de preparación, en dos fracciones. La
cristalización de la fracción menos polar (0,38 g) a par-
tir de acetato de metilo y éter de petróleo (p. de eb.
10 60-80°C) dio 11beta-cloro-19-nor-pregna-4,16-dieno-3,20-
diona (0,246 g, 32%), p. de f. 183-184°C, $[\alpha]_D^{20} = +$
219° ($c = 0,8$ en $CHCl_3$), λ_{max} (en EtOH) = 237-238 nm.
(ϵ 31.500) (encontrado: C 71,7; H 7,5; Cl 10,3. $C_{20}H_{25}Cl_2$
O₂ requiere C 72,1; H 7,6; Cl 10,6%).

15 La cristalización de la fracción más polar
(0,124 g) dio 11beta-cloro-16alfa-metoxi 19-nor-pregna-4-
3,20-diona (0,047 g, 6%), p. de f. 172-173°C, $[\alpha]_D^{20} +$
135° ($c = 0,8$, en $CHCl_3$), λ_{max} (en EtOH) 238 nm
(ϵ 18.350) (encontrado C 68,7; H, 8,0; Cl 9,4. $C_{21}H_{29}ClO_3$
20 requiere C 69,1 H, 8,0; Cl 9,7%).

Ejemplo 53

11beta-cloro-1'-pirazolino-(4',3':16alfa,17alfa)-19-nor-
pregna-4-eno-3,20-diona y 11beta-cloro-2'-pirazolino (4',
5':16alfa-17alfa)-19-norpregna-4-eno-3,20-diona.

25 Una solución de diazometano en éter, prepara-
da a partir de nitrosometilurea (1 g), solución al 40% de
hidróxido de potasio (3 ml) y éter (10 ml), fue añadida a
una solución de 11beta-cloro-19-norpregna-4,16-dieno-3,20-
diona (0,5 g) en cloruro de metileno (5 ml). Después de
30 18 horas, se añadió agua y la mezcla de reacción fue agi-
13.3.68.



tada durante 30 minutos. Se añadió cloruro de metileno y después la capa orgánica fue separada, secada (sobre $MgSO_4$) y fue evaporada bajo presión reducida. El residuo fue separado, por cromatografía en capa delgada de preparación, en dos fracciones. La fracción menos polar (0,38 g) fue cristalizada a partir de acetato de metilo y éter de petróleo (p. de eb. 60-80°C) para dar 11beta-cloro-1'-pirazolino-(4',3':16alfa,17alfa)-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (0,24 g, 42%), p. de f. 176-177°C (con descomposición), $[\alpha]_D^{20} + 240^\circ$, ($c = 0,8$ en $CHCl_3$), λ_{max} (en EtOH) 237 nm ($\epsilon 19.100$) (encontrado C 67,5; H 7,2; Cl 9,2; N 7,8. $C_{21}H_{27}ClN_2O_2$ requiere C 67,3; H 7,3; Cl 9,5; N, 7,5%).

La cristalización de la fracción más polar (0,182 g) a partir de acetato de metilo y éter de petróleo (p. de eb. 60-80°C) dio 11beta-cloro-2'-pirazolino (4',5':16alfa,17alfa)-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (0,12 g, 21%), p. de f. 197°C (con descomposición), $[\alpha]_D^{20} = + 389^\circ$ ($c = 0,6$ en $CHCl_3$), λ_{max} (en EtOH) = 238 nm ($\epsilon 20.700$). (encontrado: C 67,0; H 7,2; Cl 9,2; N 7,5, $C_{21}H_{27}ClN_2O_2$ requiere C 67,3; H 7,3; Cl 9,5; N 7,5%).

Ejemplo 54

11beta-cloro-16-metil-19-norpregna-4,16-dieno-3,20-diona.

11beta-cloro-1'-pirazolino(4',3':16alfa,17alfa)-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (0,375 g) fue añadida a una mezcla de Nujol (3,7 ml) a 195°C. Después de 3 minutos a esta temperatura, la mezcla de reacción fue enfriada y diluida con éter de petróleo (p. de eb. 40-60°C) depositando una goma. El líquido flotante fue decantado y la goma residual (0,29 g) fue purificada por cromatografía en capa delgada de preparación y por cristalización a partir de 13.3.68.



5 ASB

acetato de metilo y éter de petróleo (p. de eb. 60-80°C)
para dar 11beta-cloro-16-metil-19-norpregna-4,16-dieno-
3,20-diona (0,11 g, 32%), p. de f. 138-140°C, $[\alpha]_D^{25} +$
157° (c 0,6, en CHCl₃), λ_{max} (en EtOH) = 240 nm
5 (ε 26.100) (encontrado C 72,4; H 7,7; Cl 10,5. C₂₁H₂₇Cl
O₂ requiere C 72,7; H 7,85; Cl 10,2%).

Ejemplo 55

11beta-cloro-16alfa,17alfa-epoxi-16beta-metil-19-nor-pregn
-4-eno-3,20-diona y 11beta-cloro-16alfa,17alfa-epoxi-16be-
10 ta-metil-4-oxa-A-homo-19-norpregn-4a-eno-3,20-diona.

Una solución de ácido peroxitrifluoroacético,
preparada a partir de anhídrido trifluoroacético (0,45 ml),
peróxido de hidrógeno al 90% (0,075 ml) y cloruro de me-
tileno (1,5 ml), fue añadida en cuatro porciones durante
15 1 hora, con enfriamiento con hielo y agitación, a una mez-
cla de 11beta-cloro-16-metil-19-nor-pregna-4,16-dieno-
3,20-diona (0,5 g), fosfato de hidrógeno disódico (3,5 g)
en forma de polvo, y cloruro de metileno (10 ml). El baño
de enfriamiento fue eliminado entonces y, después de un
20 tiempo total de 2,5 horas, la mezcla de reacción fue repar-
tida entre cloruro de metileno y solución acuosa de carbo-
nato de hidrógeno y sodio. La capa orgánica fue lavada con
agua, fue secada (sobre MgSO₄), y fue evaporada bajo pre-
sión reducida. El residuo, (0,55 g) fue separado en dos
25 fracciones por cromatografía en capa delgada de preparación.
La cristalización de la fracción más polar (0,218 g) a par-
tir de acetato de metilo y éter de petróleo (p. de eb.
60-80°C) dio 11beta-cloro-16alfa,17alfa-epoxi-16beta-metil-
-19-norpregn-4-eno 3,20-diona (0,16 g, 30%) p. de f. 181,5
- 182°C, $[\alpha]_D^{25} = + 156°$ (c = 0,5 en CHCl₃), λ_{max} (en
30 13.3.68.



EtOH) = 237 nm, (ϵ 16.800).

La cristalización de la fracción menos polar (0,1 g) a partir de metanol, dio 11beta-cloro-16alfa,17alfa-epoxi-16beta-metil-4-oxa-A-homo-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (0,05 g, 9%), p. de f. 174-176°C. $[\alpha]_D = +43,2^\circ$ (c 1,0, en CHCl_3).

Ejemplo 56

11beta-cloro-17alfa-hidroxi-16-metileno-19-norpregn-4-eno-3,20-diona.

10 Una solución de ácido bromhídrico en ácido acético (0,1 ml de solución al 50%) fue añadida a dioxano (7 ml). Esta mezcla (0,3 ml) fue añadida después a una solución de 11beta-cloro-16alfa,17alfa-epoxi-16beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (0,1 g) en dioxano (3 ml).

15 Después de 20 minutos a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue repartida entre cloruro de metileno y solución acuosa de carbonato de hidrógeno y sodio. La capa orgánica fue lavada con agua, fue secada (sobre MgSO_4) y fue evaporada bajo presión reducida. La cristalización del residuo (0,1 g) a partir de acetato de metilo y éter de petróleo (p. de eb. 60-80°C) dio 11beta-cloro-17alfa-hidroxi-16-metileno-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (0,077 g, 77%), p. de f. 203-206°C, $[\alpha]_D = +22,3^\circ$ ($c = 0,6$ en CHCl_3), λ_{max} (en EtOH) 238 nm (ϵ 17.350).

25 Ejemplo 57

17alfa-acetoxi-11beta-cloro-16-metileno-19-norpregn-4-eno-3,20-diona.

Una solución de 11beta-cloro-16alfa, 17alfa-epoxi-16beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (0,18 g), ácido acético glacial (2,5 ml) y anhídrido trifluoroacético.

30
13.3.68.



co (0,5 ml), fue mantenida a 30-40°C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción fue repartida entre cloruro de metileno y una solución acuosa de carbonato de hidrógeno y de sodio. La capa orgánica fue lavada con agua, fue secada (sobre $MgSO_4$), y fue evaporada bajo presión reducida. El residuo (0,2 g) fue purificado por cromatografía en capa delgada de preparación, para dar 17alfa-acetoxi-11beta-cloro-16-metileno-19-norpregn-4-eno-3,20-diona en forma de una espuma (0,09 g, 45%), $[\alpha]_D^{25} + 74,7^\circ$ (c 0,8, en $CHCl_3$), λ_{max} (en EtOH) 237 nm. (ϵ 20.200).

Ejemplo 58

11beta-cloro-17alfa-valeriloxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona.

Pentacloruro de antimonio (0,57 ml) en cloroforno (3 ml) libre de etanol, anhidro y agitado, fue tratado a 0°C con cloruro de valerilo (0,58 ml). Después de 45 minutos a 0°C se añadió nitrometano anhidro (5 ml) y se desechó la mitad de la solución. A la porción remanente se añadió 11beta-cloro-17alfa-hidroxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (525 mg) y la solución fue agitada a 0°C durante 15 minutos a 20°C durante 45 minutos. Se añadió acetato de sodio (1,1 g) en agua (3 ml), y después de agitar durante 15 minutos a la temperatura ambiente, la mezcla fue diluída con cloroformo, fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso diluído, y con agua, fue secada (sobre Na_2SO_4), fue filtrada y evaporada, para dejar una goma. La cromatografía en capa delgada de preparación proporcionó 11beta-cloro-17alfa-valeriloxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona pura (381 mg) en forma de una espuma, $[\alpha]_D^{25} + 49^\circ$ (en dioxano, c = 1,14), $\lambda_{max} = 237$ nm (ϵ 17.000) (Encontrado C 69,0;

13.3.68.



H 8,0; Cl 8,0. $C_{25}H_{35}ClO_4$ requiere C 69,05; H 8,1, Cl, 8,15%).

Ejemplo 59

(a) 17alfa-acetoxi-6,11beta-dicloro-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona.

5

Una mezcla de 17alfa-acetoxi-6,11beta-dicloro-3-etoxi-19-norpregna-3,5-dieno-20-ona (0,6 g), dióxido de manganeso (3 g) y benceno (15 ml), fue agitada durante 1 hora y después fue filtrada. El filtrado fue evaporado bajo presión reducida y el residuo (0,528 g) fue purificado por cromatografía en capa delgada de preparación, y la cristalización de parte (0,448 g) a partir de acetato de metilo y éter de petróleo (p. de eb. 60-80°C), dio un solvato de acetato de metilo que fue desolvatado calentando a 95°C durante 4 horas a 0,5 mm de Hg, para dar 17alfa-acetoxi-6,11beta-dicloro-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona (0,37 g, 66%), p. de f. 211-212°C (con descomposición), $[\alpha]_D^{25} + 78^\circ$ ($c = 1,0$, en dioxano), λ_{max} (en EtOH) 280 nm (ϵ 22.100) (encontrado: C 62,0; H 6,2; Cl 16,5.

10

15

20

$C_{22}H_{26}Cl_2O_4$ requiere C 62,1; H 6,2; Cl 16,7%).

(b) 6,11 beta-dicloro-17alfa-hidroxi-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona.

25

30
13.3.68.

17alfa-acetoxi-6,11beta-dicloro-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona solvatado en acetato de metilo (104 mg), en metanol (5 ml) y agua (0,1 ml), fue tratado con bicarbonato de potasio (22 mg), y la solución fue calentada a reflujo durante dos horas en una corriente de nitrógeno. La solución fue diluida con éter, fue lavada con ácido clorhídrico acuoso diluido y con agua, fue secada (sobre $MgSO_4$), fue filtrada y evaporada para formar una



espuma la cual, por recristalización a partir de metanol acuoso, proporcionó 6,11beta-dicloro-17alfa-hidroxi-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona (34 mg) en forma de prismas, p. de f. 215-218°C, λ_{\max} 280,5 nm (ϵ 22.100).

5 Ejemplo 60

17alfa-acetoxi-11beta-cloro-19-norpregn-4-eno-3,20-diona.

Pentacloruro de antimonio (1,14 ml) en cloroformo anhidro, libre de etanol, (6 ml) fue tratado a 0°C con cloruro de acetilo (0,7 ml). La solución fue agitada a 0°C durante 45 minutos antes de añadirse nitrometano anhidro (10 ml), seguido por 11beta-cloro-17alfa-hidroxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (2,0 g). La solución fue agitada durante 15 minutos a 0°C y durante 45 minutos a 20°C, antes de añadirse acetato de sodio (4,4 g) en agua (12 ml). Después de agitar durante 15 minutos adicionales a la temperatura ambiente, la mezcla fue diluída con cloroformo, fue lavada con solución acuosa diluída de bicarbonato de sodio y con agua, fue secada (sobre Na_2SO_4) y fue evaporada, para dejar una espuma. Esta fue cristalizada a partir de metanol caliente para proporcionar 17alfa-acetoxi-11beta-cloro 19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona (1,27 g) en forma de agujas, p. de f. 198-202°C $[\alpha]_D^{25} + 62^\circ$ (en dioxano, $c = 0,63$). La cromatografía en capa delgada de preparación de las aguas madres proporcionó una cantidad adicional (554 mg) del anterior 17alfa-acetato.

25 Ejemplo 61

11beta-cloro-17alfa-propioniloxi-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona

Pentacloruro de antimonio (0,57 ml) en cloroformo anhidro, libre de etanol (3 ml), a 0°C, fue agitado 30 13.3.68.



y se añadió cloruro de propionilo (0,4 ml). La mezcla fue agitada a 0°C durante 45 minutos, se añadió nitrometano anhidro (5 ml) y se desechó la mitad de la solución amarilla. Al resto se añadió 17beta-cloro-17alfa-hidroxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (525 mg) y la solución formada fue agitada a 0°C durante 15 minutos y a 20°C durante 45 minutos. Se añadió acetato de sodio (1,2 g) en agua (3 ml), y después de agitar durante 15 minutos a la temperatura ambiente la mezcla fue diluída con cloroformo, fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso diluído y con agua, fue secada (sobre MgSO₄), fue filtrada y evaporada bajo presión reducida para dejar una espuma que fue sometida a cromatografía en capa delgada de preparación. El componente principal procedente de la cromatografía fue cristalizado a partir de éter y hexano para proporcionar 17beta-cloro-17alfa-propioniloxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (230 mg) en forma de prismas incoloros, p. de f. 140-142°C, $[\alpha]_D^{25} + 58^\circ\text{C}$ (en dioxano $c = 0,96$), $\lambda_{\text{max}} 237 \text{ nm}$ ($\epsilon 17.700$).

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención:

A) - TABLETAS ORALES (administración diaria continua)

(a) 17alpha-acetoxi-6,11beta-dicloro-19-norpregna-	
4,6-dieno-3,20-diona (microfina)	0,25 mg.
Almidón (60 mallas)	10,0 mg.
Lactosa (60 mallas)	64,0 mg.
Estearato de magnesio (100 mallas)	0,75 mg.

Se muele en un molino a bolas (2) con dos veces el peso de lactosa hasta un polvo muy fino hasta menos de 5 micrones. Se diluye con 5 porciones sucesivas de lac-



tosa y se muele entre cada adición.

Se tritura con el almidón y se mezcla en la lactosa restante para formar un polvo homogéneo. Se granu
la con etanol a 50% en agua y se hace pasar a través de
5 un tamiz malla No. 12 B.S. Se seca los gránulos hasta pe-
so constante, se los hace pasar a través de un tamiz ma-
lla No. 20 B.S. y se mezcla en el esterato de magnesio an-
tes de compresión a 75 mg. por tableta con sacabocados de
10 5,56 mm, de preferencia sacabocados grabados para identi-
ficación de las tabletas. Se ajusta la presión de manera
que las tabletas se desintegran dentro de 10 min. Se pue-
de recubrir las tabletas con una película para distinción
por su color y se las deberá proporcionar al público sola-
mente en envases especialmente diseñados para regular es-
15 trictamente el uso de las tabletas.

B) TABLETAS ORALES (para administración intermitente)

	(b) 17 α -acetoxi-11 β -cloro-19-nor-pregn-4-eno- 3,20-diona (microfina)	2,0 mg.
	(c) Etinil oestradiol (microfino)	0,05 mg
20	Almidón (60 mallas)	10,5 mg.
	Lactosa (60 mallas)	66,65 mg.
	Estearato de magnesio (100 mallas)	0,8 mg.

Se muele en un molino a bolas (b) y (c) por separado con cantidades muy pequeñas de lactosa, se mezcla
25 conjuntamente y se trata como en el Ejemplo A), tratando
la mezcla de (b) y (c) como (a) en el Ejemplo 1. Natural-
mente, se deberá comprimir las tabletas con sacabocados di-
ferentes a 80 mg. por tableta, y si así fuera conveniente,
se las puede recubrir subsiguientemente.

13.3.68.



C) INYECCION DE ACCION PROLONGADA (intramuscular profunda)

- (d) 17 α -acetoxi-6,11 β -dicloro-19-nor-pregna-4,6-dieno-3,20-diona (estéril) 10,0 mg.
- Estearato de aluminio 1,5% p/p gelificado en aceite de arachis para producir 0,5 ml.

5

Se prepara la base calentando conjuntamente el estearato de aluminio dispersado en el aceite de arachis hasta que se efectúa una solución y se produce espesamiento aproximadamente a 90°C. Se cierra el recipiente y con agitación continua, se esteriliza la base mediante calentamiento a 150°C durante una hora. Se enfría rápidamente hasta 55°C. Se tritura asépticamente la (d) con la base y se la hace pasar a través de un molino de refinamiento y se la premezcla para obtener una dispersión homogénea. Se envasa en cartuchos unitarios.

10

15

D) INYECCION ACUOSA (de acción prolongada)

- (e) 17 α -acetoxi-11 β -cloro-19-nor-pregn-4-eno 3,20 diona 10,0 mg.

- (f) Carboxi metil celulosa sódica 10,0 mg.

20

- (g) Nonex, 52 (que es un oleato de glicol polietilénico suministrado por Union Carbide de Grafton St., Londres, W.1) 0,01% p/v.

en inyección final.

- (h) Almidón formalizado 20,0 mg.

25

Vehículo (en envase separado)

Una solución estéril de sorbitol 10% p/p 1 ml.

Se esteriliza (f) y (g) por separado mediante calor seco. Se disuelve (g) en un poco de cloroformo, se esteriliza mediante filtración y se dispersa sobre los polvos esterilizados mezclados (f) y (h). Se separa el cloro-

30
13.3.68.



formo y se mezcla los polvos en un molino a bolas para obtener una mezcla homogénea.

5 Se prepara cristales estériles de (e) en dos gamas de dimensiones de partícula, aproximadamente 15-25 micrones y 30-40 micrones, tomando porciones aproximadamente iguales de cada uno. Se mezcla estos cristales con la base y se distribuye asépticamente 55 mg. de la mezcla aséptica resultante en ampollas estériles y se las cierra herméticamente. Se reconstituye la inyección inmediatamente antes del uso agregando 1 ml del vehículo sorbitol a la mezcla seca y sacudiendo para obtener una suspensión.

10

E) IMPLANTACION EN FORMA DE TABLETA

(j) 17α -acetoxi- 11β -cloro-19-nor-pregn-4-eno-3,20 diona (microfina) 50 mg.

15

Se puede preparar implantaciones de tabletas mediante métodos convencionales tales como compresión intensa del material estéril puro o mediante fusión, derriendiéndolo y colando en un molde para la forma. Se envasa las implantaciones en envases estériles a prueba de humedad.

20

La cantidad de ingredientes activos en una implantación está relacionada con la duración necesaria, la forma y el área superficial, y la absorción término medio que se necesita para la formulación.

F) PESARIO INTRAVAGINAL PARA USO VETERINARIO (para ovejas)

25

(k) 17β -acetoxi-6, 11β -dicloro-19-nor-pregn-4,6-dieno-3,20 diona 20,0 mg.

30 Se disuelve (k) en suficiente etanol y se esteriliza mediante filtración. Se puede preparar los pesarios o tampones en una manera convencional absorbiendo la cantidad necesaria de solución etanólica sobre rollos de 13.3.68.



gasa estéril o esponjas de material plástico de poros finos, evaporando el etanol bajo presión reducida y protegiendo la inserción vaginal en un envase estéril, apropiado para la administración. La dosis necesaria para preparaciones veterinarias está naturalmente relacionada con las dimensiones del animal que se está tratando.

N O T A

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:

1.- Un procedimiento para la preparación de composiciones farmacéuticas de esteroides clorosustituídos, en que se mezclan uno o más α -no sustituido β -cloro-19-nor-esteroides, en calidad de ingredientes activos, con vehículos o excipientes farmacéuticos.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que los esteroides tienen en la posición 17 un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo oxo o un grupo oxo protegido, o un grupo acilo o aciloxiacilo alifático o aralifático, en la presencia o en la ausencia de un grupo hidroxilo o hidroxilo protegido; en la posición 6 un átomo de hidrógeno, cloro o flúor o un grupo metilo; en la posición 3 un grupo oxo, oxo protegido, hidroxilo o hidroxilo protegido.

24
1.4.68.



3.- Un procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en que los esteroides tienen uno o más dobles enlaces en los anillos A y/o B.

5 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que los esteroides tienen un grupo 3-oxo y un doble enlace-4,5, o dobles enlaces en ambas posiciones 4,5- y 6,7-, o un grupo 3-aciloxi o 3-eter, y dobles enlaces en las posiciones 3,4- y 5,6-.

10 5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, en que los esteroides tienen un sustituyente 17-oxo o un grupo 17alfa-aciloxi y un grupo 17beta-acetilo.

6.- Un procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones en que los esteroides tienen un átomo de cloro en la posición 6.

15 7.- Un procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en que cualesquiera grupos aciloxi presentes en dichos esteroides son grupos aciloxi alifáticos, cicloalifáticos, aralifáticos, o arílicos.

20 8.- Un procedimiento según la reivindicación 7, en que dichos grupos aciloxi son grupos acetoxi o propioniloxi.

25 9.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en que los grupos hidroxilo protegidos de dichos esteroides son grupos alcoxi que tienen 1 a 5 átomos de carbono, grupos aralcoxi o grupos ariloxi y dichos grupos oxo protegidos en dichos esteroides son grupos cetral o grupos enol-éter.

30 10.- Un procedimiento según la reivindicación 9, en que dichos grupos hidroxilo protegidos son grupos me
13.3.68.



toxi o benciloxi y dichos grupos oxo protegidos son grupos etilenodioxi o grupos enol metil éter, o grupos enol etil éter.

5 11.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 ó 6 a 10, en que dichos esteroides poseen en la posición 17 un grupo alifático saturado o insaturado con 1 a 9 átomos de carbono.

10 12.- Un procedimiento según la reivindicación 9, en que dichos esteroides poseen en la posición 17 un grupo metilo, etilo, propilo, vinilo, alilo, etinilo, cloretinilo o acetilo.

15 13.- Un procedimiento según la reivindicación 9, en que dichos esteroides poseen en la posición 17 un grupo 2-metil-prop-2-enilo, 1-metil-prop-2-enilo o but-2-enilo.

14.- Un procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en que dichos esteroides están no sustituidos en la posición 4.

20 15.- Un procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en que dichos esteroides están no sustituidos en la posición 16.

25 16.- Un procedimiento según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en que los anillos A, B, C y D de dicho esteroide no están condensados con ningún anillo adicional.

17.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el esteroide es 17 alfa-acetoxi-11beta-cloro-19-nor pregn-4-eno-3,20-diona.

30 18.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el esteroide es 3,17alfa-diacetoxi-11beta-cloro-
13.3.68.



19-nor-pregna-3,5-dien-20-ona.

19.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el esteroide es 11beta-cloro-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona.

5 20.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el esteroide es 17alfa-acetoxi-3-etoxi-6,11beta-dicloro-19-nor-pregna-3,5-dien-20-ona.

21.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el esteroide es 17alfa-acetoxi-6,11beta-dicloro-19-nor-pregna-4,6-dieno-3,20-diona.

10 22.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el esteroide es 17alfa-acetoxi-6alfa-11beta-dicloro-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona.

15 23.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el esteroide es 17alfa-acetoxi-6beta, 11beta-dicloro-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona.

24.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el esteroide es 11beta-cloro-3-etoxi-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-estra-3,5-dieno.

20 25.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el esteroide es 11beta-cloro-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-3-metoxi-estra-3,5-dieno.

25 26.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el esteroide es 11beta-cloro-17alfa-etinil-17beta-hidroxiestr-4-eno-3-ona.

27.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el esteroide es 6alfa, 11beta-dicloro-17alfa-etinil-17beta-hidroxiestr-4-eno-3-ona.

30 28.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el esteroide es 6beta,11beta-dicloro-17alfa-etinil-3.3.68.



nil-17beta-hidroxiestr-4-eno-3-ona.

29.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el esteroide es 11beta-cloro-3-etoxiestra-3,5-dieno-17-ona.

5 30.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el esteroide es 11beta-cloro-3-metoxiestra-3,5-dieno-17-ona.

10 31.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el esteroide es 11beta-cloro-estra-4-eno-3,17-diona.

15 32.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en que uno o más 9alfa no sustituido-11beta-cloro-19-nor-esteroides junto con vehículos o excipientes farmacéuticos son mezclados además con uno o más compuestos activos adicionales.

33.- Un procedimiento según la reivindicación 32, en que dichos compuestos activos adicionales son hormonas.

20 34.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en que las composiciones se preparan en la forma de unidades de dosificación.

25 35.- Un procedimiento según la reivindicación 34, en que las composiciones se preparan en la forma de tabletas, cápsulas, saquitos o almohadillas, supositorios, preparados de inyección o gránulos de implantación.

30 36.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en que el vehículo o excipiente utilizado es uno o más de los siguientes: alcoholes de azúcares, azúcares, almidón, estearato de magnesio, gelatina, polietilen glicoles y agentes colorantes, glico-gela
13.3.68.



5
tinas, manteca de cacao, o bases dispersables en agua con un punto de fusión por encima de la temperatura corporal, bases oleosas, acuosas o en emulsión estériles, aceites vegetales fisiológicamente aceptables, ésteres oleosos, disolventes no acuosos, agua esteril, o solución salina fisiológica, agentes de suspensión, agentes emulsificantes fisiológicamente aceptables, agentes tampón, antioxidantes, agentes estabilizadores y solubilizadores.

10 37.- Un procedimiento según la reivindicación 35, en que las composiciones son para inyección y son formuladas a manera de un polvo seco para reconstituir antes de la utilización con un vehículo separado.

15 38.- Un procedimiento según la reivindicación 34, en que se incorporan en cada unidad de dosificación 0,05 a 5,0 mg de dicho esteroide.

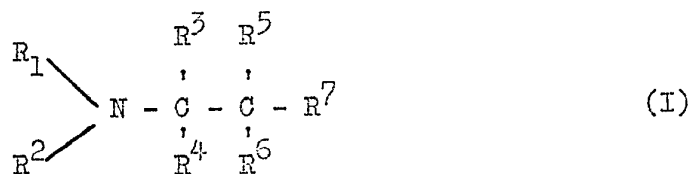
39.- Un procedimiento según la reivindicación 38, en que se incorporan en cada unidad de dosificación 0,2 a 2 mg de dicho esteroide.

20 40.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en que, para utilización veterinaria, dichos esteroides son formulados a manera de inserciones vaginales de acción prolongada.

25 41.- Un procedimiento según la reivindicación 40, en que dichas inserciones vaginales son tampones o pesarios.

42.- Un procedimiento para la preparación de 9alfa-no sustituido-11beta-cloro-19-nor-esteroides en que un 9alfa-no sustituido-11alfa-hidroxi-19-nor-esteroide es hecho reaccionar con un reaccionante de la fórmula general

13.3.68.



en que R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son grupos alcohilo que tienen 1 a 5 átomos de carbono o grupos aralcohilo o arilo, o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical heterocíclico el cual, si se desea, puede contener heteroátomos adicionales; R^3 es un átomo de cloro o de flúor, R^4 es un átomo de cloro o de flúor, y R^5 es hidrógeno, o R^4 y R^5 juntamente representan un enlace de carbono a carbono; R^6 es un átomo de cloro o de flúor y R^7 es un átomo de cloro o de flúor o un grupo trifluorometilo, efectúandose la reacción en la presencia de un manantial de iones de cloruro cuando R^3 y R^4 son ambos flúor.

43.- Un procedimiento según la reivindicación 42, en que dicho manantial de iones cloruro es cloruro de litio.

44.- Un procedimiento según la reivindicación 42 o la reivindicación 43, en que el reaccionante de fórmula I utilizado en unión con iones cloruro es una o más de N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)dietilamina, N-(1,1,2,2-tetrafluoroetil)dietilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)dimetilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)dipropilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)diisobutilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-dioctilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-metiletilamina, N-(2,2-dicloro-1,1-difluoroetil)-dietilamina, N-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropro-

13.3.68.



pil)dietilamina y N-(1,1,2,2-tetrafluoroetil)diisopropilamina.

45.- Un procedimiento según la reivindicación 42, en que el reaccionante de fórmula I es N,N-dietil-tri
5 clorovinilamina.

46.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 45, en que el disolvente de reacción es un hidrocarburo aromático o alifático, un hidrocarburo halogenado, un éster, una cetona, un nitrilo, un éter
10 o un alcohol terciario.

47.- Un procedimiento según la reivindicación 46, en que el disolvente de reacción es tetrahidrofurano.

48.- Un procedimiento para la preparación de 9alfa-no sustituido-11beta-cloro-19-nor-esteroides en que
15 un 9alfa-no sustituido-11alfa-aril sulfoniloxi o alcohol-sulfoniloxi-19-nor-esteroide es hecho reaccionar con un manantial de iones cloruro.

49.- Un procedimiento según la reivindicación 48, en que el manantial de iones cloruro es cloruro de litio.
20

50.- Un procedimiento para la preparación de 9alfa-no sustituido-11beta-cloro-19-nor-esteroides, en que un 9alfa-no sustituido-11alfa-hidroxi-19-nor-esteroide es hecho reaccionar con una triarilfosfina o un fosfito de triarilo y con cloro o con un cloroalcano.
25

51.- Un procedimiento según la reivindicación 50, en que el 11alfa-hidroxi esteroide es hecho reaccionar con trifenil fosfina en tetracloruro de carbono.

52.- Un procedimiento para la preparación de 9alfa-no sustituido-3-beta- y/o 17beta-hidroxi-11beta-cloro
30



-19-nor esteroides en que un 9alfa-no sustituido-3- y/o -17-oxo-11beta-cloro-19-nor-esteroide es hecho reaccionar con un agente reductor de borohidruro.

53.- Un procedimiento según la reivindicación 52, en que el material de partida esteroide es un 17-oxo-3-alcoxi-Delta^{3,5}-esteroide.

54.- Un procedimiento para la preparación de 9alfa-no sustituido-3- y/o 17-aciloxi-11beta-cloro-19-nor-esteroides o los correspondientes 3-éteres y/o 17-éteres, en que el correspondiente 3- y/o 17-hidroxi esteroide o 3-oxo esteroide es hecho reaccionar con un agente acilante o eterificante.

55.- Un procedimiento según la reivindicación 54, en que el agente acilante es un halogenuro o anhídrido de acilo.

56.- Un procedimiento según la reivindicación 54, en que el agente acilante es anhídrido o cloruro acético, propiónico o benzoico.

57.- Un procedimiento según la reivindicación 54, en que el 3-oxo-esteroide es hecho reaccionar con un gem-dialcoxi-alcano u ortoformiato de alcohol en la presencia de un ácido.

58.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 54 a 56, efectuado en la presencia de un ácido orgánico o inorgánico.

59.- Un procedimiento según la reivindicación 57, en que el ácido es ácido clorhídrico, sulfúrico, para-tolueno-sulfónico, sulfosalicílico o benceno-sulfónico.

60.- Un procedimiento según la reivindicación 54, en que el 3- y/o 17-hidroxi esteroide es hecho reaccio

30
13.3.68.



nar con un halogenuro, sulfato o arilsulfonato de alcohol o aralcoholo.

5 61.- Un procedimiento para la preparación de 9-alfa-no sustituido-17alfa-hidrocarburo-17beta-hidroxi-11beta-cloro-19-nor-esteroides, en que un correspondiente 17-oxo-esteroide es hecho reaccionar con un reaccionante organo-metalico.

10 62.- Un procedimiento según la reivindicación 61, en que el reaccionante organo-metalico es un acetiluro de metal alcalino o un halogenuro de hidrocarburo y magnesio.

63.- Un procedimiento según la reivindicación 62, en que el acetiluro de metal alcalino es acetiluro de sodio o de potasio.

15 64.- Un procedimiento según la reivindicación 62, en que el halogenuro de hidrocarburo y magnesio es un cloruro, bromuro o yoduro de magnesio y metilo, etilo, propilo, alilo, 2-metil-prop-2-enilo, 1-metil-prop-2-enilo o but-2-enilo.

20 65.- Un procedimiento para la preparación de un 6beta-cloro esteroide según la reivindicación 1, en que un 3-aciloxi o 3-alcoxi-9alfa-no sustituido-11beta-cloro-19-nor esteroide-3,5-dieno es hecho reaccionar con un agente clorante.

25 66.- Un procedimiento según la reivindicación 65 en que el agente clorante es cloro molecular o una N-cloroamida o N-cloro-imida.

30 67.- Un procedimiento según la reivindicación 66, en que la cloración se efectúa con cloro molecular en la presencia de un ácido carboxílico y de una base orgánica.

13.3.68.



ca terciaria.

5 68.- Un procedimiento según la reivindicación 66, en la que la cloración se efectúa con una N-cloro-amida o N-cloro-imida en la presencia de un ácido carboxílico y una base orgánica terciaria, o inorgánica.

10 69.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 65 a 68, en que el esteroide de partida es un 3-alcoxi-11beta-cloro-17alfa-etinil-17beta-hidroxiestra-3,5-dieno o una 3,17-diacetoxi-11beta-cloro-19-norpregna-3,5,dieno-20-ona.

15 70.- Un procedimiento para la preparación de 9alfa-no sustituido 6alfa,11beta-dicloro-3-oxo-19-nor-Delta⁴-esteroides en que un correspondiente 6beta-cloro-3-oxo-Delta⁴-esteroide es sometido a enol-alcoholación o a enol-esterificación seguido por hidrólisis del dienol éter o dienol éster resultante.

20 71.- Un procedimiento según la reivindicación 70, en que la enol alcoholación o enol esterificación se efectúan utilizando un ortoformiato de alcoholo, gem-diacoxi-alcano, o anhídrido de acilo, en la presencia de un ácido, y la hidrólisis se efectúa en un medio ácido.

25 72.- Un procedimiento para la preparación de 9alfa-no sustituido-3-oxo-11beta-cloro-19-nor-Delta^{4,6}-esteroides, en que un correspondiente 3-aciloxi- o 3-alcoxi-Delta^{3,5}-esteroide es hecho reaccionar con un reaccionante capaz de convertir a un enol éter en una cetona conjugada.

30 73.- Un procedimiento según la reivindicación 72, en que dicho reaccionante es cloranilo o dióxido de manganeso.

13.2.68.



74.- Un procedimiento para la preparación de un 9alfa-no sustituido-11beta-cloro-17-aciloxi-3-oxo-Delta⁴-esteroide en que un correspondiente 3,17alfa-diaciloxi-Delta^{3,5}-esteroide es sometido a desacilación hidrolítica selectiva en la posición 3.

75.- Un procedimiento según la reivindicación 74, en que la hidrólisis selectiva se efectúa bajo condiciones ácidas o básicas.

76.- Un procedimiento para la preparación de esteroides sustituidos por cloro, en que un alcohol esteroide es hecho reaccionar con un compuesto de fórmula general I (en que R¹, R², R⁵, R⁶ y R⁷ tiene los significados dados en la reivindicación 45, R³ es flúor y R⁴ es flúor o, junto con R⁵, forma un enlace de carbono a carbono) en la presencia de iones cloruro.

77.- Un procedimiento para la preparación de 9alfa-no sustituido-16-metileno-17beta-acil-17alfa-hidroxi-11beta-cloro-19-nor-esteroides o 17alfa-ésteres de los mismos, en que un 9alfa-no sustituido-11beta-cloro-17beta-acil-16beta-metil Delta¹⁶-19-nor-esteroide es hecho reaccionar con peróxido de hidrógeno bajo condiciones básicas o con un per-ácido para formar un 9-alfa-no sustituido-11beta-cloro-17-acil-16-beta-metil-16alfa,17alfa-epoxi-19-nor-esteroide el cual después es hecho reaccionar con un ácido o con un agente acilante.

78.- Un procedimiento según la reivindicación 77, en que dicho 16-metil-Delta¹⁶-19-nor-esteroide es pre-



parado por reacción de un 9alfa-no sustituido-11beta-cloro-17beta-acil-17alfa-hidroxi-19-nor-esteroide con semicarbazida, seguido por escisión de la semicarbazona resultante, para formar el correspondiente 9alfa-no sustituido-11beta-cloro-17beta-acil-Delta¹⁶-19-nor-esteroide que después es hecho reaccionar con diazometano para formar el correspondiente 9alfa-no sustituido-11beta-no sustituido-11beta-cloro-17beta-acil-1'-pirazolino-(4',3';16alfa,17alfa)-19-nor-esteroide, el cual, después de la separación del 9-alfa- no sustituido-11beta-cloro-17-beta-acil-2'-pirazolino-(4',5'; 16alfa,17alfa)-19-noresteroide isomérico, es sometido a pirólisis.

79.- Un procedimiento según la reivindicación 77, en que dicho 11beta-cloro-16-metil-Delta¹⁶-19-nor-esteroide es preparado por reacción de un 9alfa-no sustituido-11alfa-hidroxi-17beta-acil-17alfa-hidroxi-19-nor-esteroide con semicarbazida, seguido por escisión de la semicarbazona resultante para producir el correspondiente 9alfa-no sustituido-11alfa-hidroxi-17beta-acil-Delta¹⁶-19-nor-esteroide que después es hecho reaccionar con diazometano para producir el correspondiente 9alfa-no sustituido-11alfa-hidroxi-17beta-acil-1'-pirazolino-(4',3',:16alfa,17alfa)-19-nor-esteroide el cual, después de la separación del 9alfa-no sustituido-11alfa-hidroxi-17beta-acil-2'-pirazolino-(4',5':16alfa,17alfa)-19-nor-esteroide isomérico, es sometido a pirólisis para producir el correspondiente 9alfa-no sustituido-11alfa-hidroxi-17beta-acil-16-metil-Delta¹⁶-19-nor-esteroide, el cual es convertido después, por el procedimiento reivindicado en la reivindicación 45, en el deseado 11beta-cloro-16-metil-Delta¹⁶-19-nor-este-

30
13.3.68.



5 ABR

roide.

80.- Un procedimiento para la preparación de composiciones farmacéuticas de esteroides clorosustituídos.

5

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

Esta Memoria consta de ochenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

5 ABR 1968

Madrid,

P. A.

Alonso de Echeverría
Frey Pedro