

357387

P.- 39.226

3.3 OA/5220-678/679

Memoria descriptiva



23 OCT. 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ORGANON LABORATORIES LIMITED

entidad / de nacionalidad británica

con domicilio en Crown House, London Road, Morden-Surrey,
Inglaterra

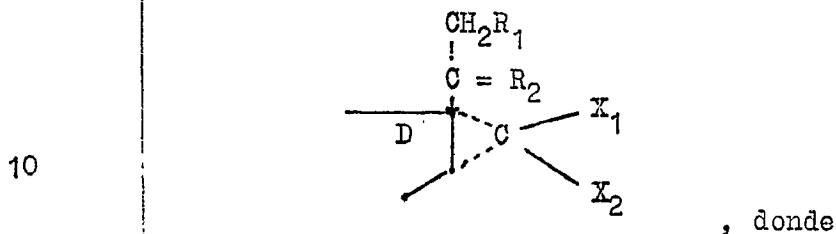
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 16, 17-(ME-
TILENO-SUSTITUIDOS)-ESTEROIDES" (Clase Internacional
C07c).



23 por

Esta invención se refiere a nuevos 16alfa, 17alfa-
metilen esteroides, en los que el grupo metileno está sus-
tituido, y a un procedimiento para su preparación.

Más particularmente, se refiere a nuevos 16alfa
5 17alfa-(metilén sustituido)-esteroides de la serie del
pregnano que tienen la fórmula parcial:



$R_1 = H, OH, OAcilo$ o halógeno,

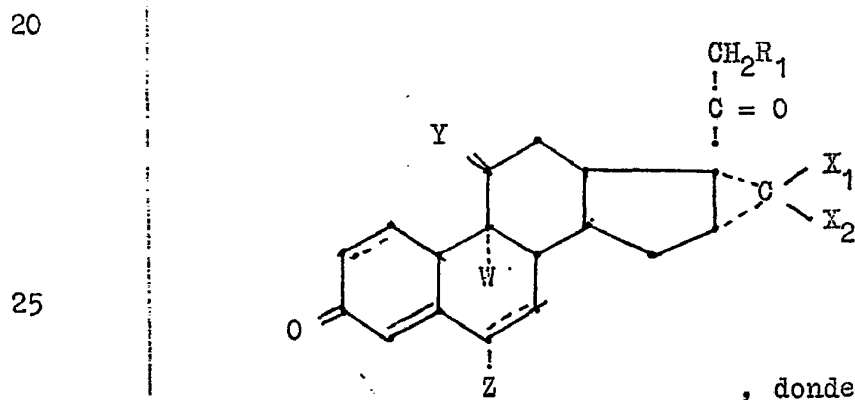
$R_2 = O, H(OH)$ o $H(OAcilo)$,

$X_1 =$ hidrógeno o un hidrocarburo saturado o insaturado,

15 $X_2 =$ hidrocarburo saturado o insaturado, o

$X_1 + X_2 =$ junto con el átomo de carbono metilénico, un ra-
dical cicloalifático saturado o insaturado.

La presente invención comprende en particular
los nuevos compuestos que tienen la fórmula:



C_1-C_2 y/o C_6-C_7 puede ser un enlace simple o doble,

$Y = H(OH), H(OAcilo),$ ó $O,$

30 $W = H$ ó halógeno,



Z = H, CH₃ ó halógeno, y

R₁, X₂ y X₁ tienen los significados definidos arriba.

5 Los compuestos según la invención son muy valiosos por sus actividades biológicas. Ejercen intensas actividades glucocorticoides, anti-inflamatorias, progestativas, anti-uterotrópicas, inhibidoras de la ovulación y de protección del embarazo.

10 Los compuestos según la invención se pueden administrar por vía parenteral u oralmente en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o formas unitarias sólidas de dosificación farmacéutica, usualmente después de su mezclado con componentes auxiliares, o, si se desea, con otros componentes activos.

15 Se conocen 16,17-metilén-esteroides, en los cuales el grupo metileno no está sustituido. Se obtienen como subproducto, con rendimientos extremadamente bajos, sometiendo los correspondientes compuestos 16,17-pirazolino a tratamiento térmico, proceso éste que conduce principalmente a 16-metil- Δ^{16} -esteroides, o con mejores rendimientos por tratamiento con un catalizador ácido.

20

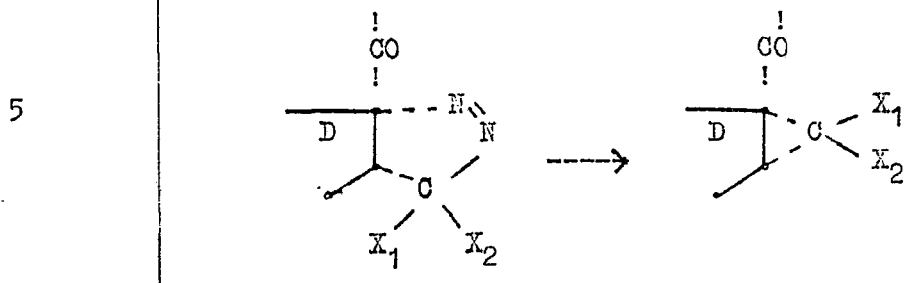
Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que pueden obtenerse 16,17-(metilén sustituido)-esteroides como los definidos arriba, a partir de los pirazolin-esteroides sustituidos con buen rendimiento por tratamiento térmico o por fotólisis, formándose solamente cantidades-traza de los compuestos Δ^{16} como subproductos. El tratamiento de los pirazolin-esteroides con un catalizador ácido da de modo bastante sorprendente, rendimientos bajos de los metilén-compuestos sustituidos a partir de los pirazolin-esteroides sustituidos.

25

30

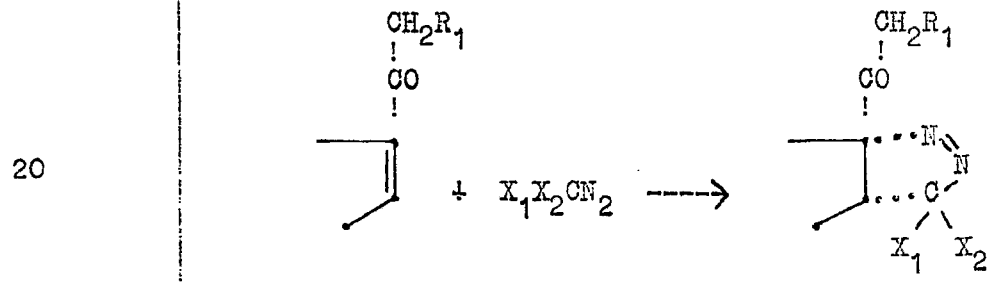


La reacción puede ilustrarse por el siguiente esquema de reacción:



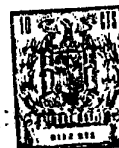
donde X_1 y X_2 tienen los significados definidos arriba.

10 Los 16,17-(pirazolin-sustituído)-esteroides pueden obtenerse por la reacción de un Δ^{16} -20-ceto-esteroide adecuado con el diazo-compuesto apropiado de la fórmula $X_1X_2-C-N_2$. Esta reacción tiene lugar usualmente en un disolvente orgánico adecuado tal como un éter o un hidrocarburo halogenado, y a una temperatura preferiblemente inferior a 25°C.



25 La conversión de los 16,17-(pirazolin-sustituído)-20-ceto-esteroides así obtenidos en los correspondientes 16,17-(metilén-sustituído)-20-ceto-esteroides por excisión de nitrógeno puede efectuarse por tratamiento térmico, por fotólisis, o menos efectivamente por tratamiento con un catalizador ácido.

30 El tratamiento térmico se lleva a cabo usualmente a una temperatura comprendida entre 100°C y 225°C, bien



23 0:

5 sea aisladamente a la presión atmosférica o a presión reducida, o en el seno de un disolvente inerte tal como decalina o tolueno hasta que se ha liberado un equivalente molecular de nitrógeno, lo cual exige normalmente de 15 a 60 minutos.

10 La fotólisis se efectúa normalmente irradiando una solución del 16, 17-(pirazolin-sustituído)-esteroide en un disolvente adecuado, tal como dioxano, por medio de una lámpara de vapor de mercurio de media o alta presión situada a una distancia adecuada del recipiente de reacción, la cual es preferiblemente de cuarzo.

15 La eliminación de nitrógeno puede verificarse también tratando el compuesto de diazometileno sustituido con un catalizador ácido, tal como un ácido de Lewis como el trifluoruro de boro, o su eterato, o un ácido orgánico o inorgánico tal como ácido perclórico, ácido trifluoroacético y similares. Usualmente la reacción se lleva a cabo de tal manera que el compuesto de diazo-metileno sustituido se agrega a una solución del catalizador ácido utilizado en un disolvente orgánico adecuado, que puede ser un éter, por ejemplo dioxano, una cetona alifática, tal como acetona, o un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno. Un método preferido consiste en hacer reaccionar el compuesto de diazo-metileno sustituido con una combinación de trifluoruro de boro o su eterato, un disolvente y un catalizador tensoactivo, que puede ser el propio compuesto de diazo-metileno. El tratamiento con el catalizador ácido se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, usualmente a unos 20°C; 20
25
30 el tiempo de reacción varía entre 10 minutos y varias hõ-



ras, de acuerdo con la temperatura de la reacción.

Los Δ^{16} -20-ceto-pregнено-compuestos a utilizar como productos de partida pueden ser Δ^4 -3-ceto, Δ^5 -3-hidroxi-, Δ^5 -3-aciloxi-, ó 3-oxígeno-pregnano compuestos saturados en el anillo A, los cuales pueden estar sustituidos en las posiciones 6-, 9-, y/o 11- además de estarlo en la posición 21, pero es posible también introducir estos sustituyentes después de la introducción del grupo metileno 16 α , 17 α -sustituído.

En los 16-17-(metilén-sustituído)-esteroides aquí descritos, pueden modificarse grupos ya presentes y pueden introducirse otros grupos o funciones. Por ejemplo, los grupos aciloxi pueden hidrolizarse a los correspondientes hidroxi-compuestos. Los grupos hidroxi, en particular el grupo 3-hidroxi, pueden oxidarse, por ejemplo por una oxidación Oppenauer, que en el caso de los 3-hidroxi- Δ^5 -esteroides conduce a 3-ceto- Δ^4 -esteroides, y pueden introducirse dobles enlaces adicionales por medios químicos o microbiológicos conocidos. Así, un 3-ceto-5 β -esteroide se puede convertir en un 3-ceto- Δ^4 -esteroide por medio de dióxido de selenio o por bromación y deshidrobromación. Un 3-ceto-5 α -esteroide ó un 3-ceto- Δ^4 -esteroide pueden convertirse en un 3-ceto- $\Delta_{1,4}$ -esteroide por medio de dióxido de selenio o dicloro-diciano-quinona (D.D.Q.); un 3-ceto- Δ^4 -esteroide se pueden convertir en el correspondiente Δ^6 -deshidro derivado por una quinona adecuada que tenga un potencial rédox inferior a -0,5, tal como la tetracloroquinona (cloranil).

La introducción microbiológica de un enlace doble en la posición 1 puede llevarse a cabo por incubación, por ejemplo con *Bacillus sphaericus* o *Corynebacterium simplex*.

15.10.68



En un 3-ceto-5 α -esteroide puede ser posible también introducir enlaces dobles en las posiciones 1 a 4 simultáneamente por halogenación y deshidro-halogenación subsiguiente.

5

La halogenación en posición 21 puede llevarse a cabo de un modo conocido per se; p.ej., se trata el derivado de 20-ceto-pregnano con yodo en el seno de un disolvente tal como metanol en presencia de una sustancia alcalina tal como hidróxido sódico u óxido cálcico. Los 21-fluoro-compuestos pueden obtenerse a partir de los correspondientes 21-yodo-compuestos por tratamiento con fluoruro de plata en acetonitrilo.

10

15

Los 21-acetoxi-derivados se pueden obtener por tratamiento del 21-yodo ó 21-bromo-derivado con, por ejemplo, acetato de plata en piridina. Después de la hidrólisis, el grupo 21-hidroxilo resultante puede reéstirificarse con un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico o con un ácido mono- o poli-carboxílico que tenga, preferiblemente, de 1 a 18 átomos de carbono, de un modo conocido.

20

La introducción de un grupo 11-hidroxilo puede efectuarse microbiológicamente, p. ej., con la ayuda de un micro-organismo tal como una Curvularia o un Rhizopus, después de lo cual dicho grupo puede acilarse u oxidarse.

25

Los 9 α -bromo-11 β -hidroxi-compuestos pueden obtenerse a partir de los $\Delta^{9,11}$ -compuestos por tratamiento con ácido hipobromoso, el cual se puede preparar especialmente a partir de N-bromosuccinimida. El 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-compuesto se puede preparar tratando el 9 α -bromo-11 β -hidroxi-compuesto con una base y haciendo reaccionar el óxido 9 β , 11 β resultante con ácido fluorhídrico.

30



23

La invención se ilustra ulteriormente por los siguientes Ejemplos:

EJEMPLO 1

Una solución de N-nitroso-N-alil-carbamato de etilo (80 g., 0,51 moles) en éter (300 ml.) se trató con hidróxido potásico al 20% en metanol (40 ml.) gota a gota, y enfriando. La solución etérea de diazopropeno (0,25 moles) se lavó con agua hasta neutralidad y se agregó entonces a una solución de 3 β ,11 α -diol-20-ona-diacetato de pregneno (11 g.) en éter (100 ml.) y metanol (300 ml.). Después de 18 horas de reposo se concentró la solución bajo presión reducida y se recogió el 16 α ,17 α -vinilpirazolinpregnano 3 β ,11 α -diol-20-ona-diacetato que se separó por cristalización, ya se recrystalizó en metanol (6,2 g.).

El 16 α ,17 α -[3'-1'-(3'-vinil-1'-pirazolin)]-5 α -pregnano-3 β ,11 α -diol-diacetato (300 mg.) se calentó en el vacío a 190 $^{\circ}$ -200 $^{\circ}$ C hasta que cesó el desprendimiento de nitrógeno (45 minutos). El aceite resultante se cristalizó en acetato de etilo para dar 16 α ,17 α -(1'-vinil-metilén)-5 α -pregnano-3 β ,11 α -diol-20-ona-diacetato (160 mg.), punto de fusión 116-119 $^{\circ}$ C.

Una solución de 16 α ,17 α -vinilpirazolinpregnano 3 β ,11 α -diol-20-ona-diacetato (5 g.) en tolueno (25 ml.) se hirvió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos, y luego se destiló a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se dejó cristalizar, obteniéndose así 16 α ,17 α -vinilmetilén-pregnano-3 β ,11 α -diol-20-diacetato (3,4 g.). La hidrólisis en solución de hidróxido potásico al 5% en metanol dió el 3 β ,11-diol libre.



Se disolvió $16\alpha, 17\alpha$ -vinilmetilén-pregnano- $3\beta, 11\alpha$ -diol-20-ona (2 g.) en acetona (30 ml.), se enfrió y se trató con una solución de ácido crómico (1 g.) en agua (1 ml.) y acetona (10 ml.). Después de agitar durante 2 horas, se diluyó la solución con agua y se separó por filtración la triona cruda. La recristalización en metanol acuoso dió $16\alpha, 17\alpha$ -vinil-metilén-pregnano-3, 11, 20-triona (1,5 g.).

Se hirvió bajo reflujo $16\alpha, 17\alpha$ -vinilmetilén-pregnano-3, 11, 20-triona (1 g.) en tolueno (40 ml.) durante 18 horas con D.D.Q. (1,1 g.). Después de enfriar, se separó por filtración el quinol y se hizo pasar la solución a través de una columna triple de alúmina, se destiló a sequedad bajo presión reducida y el residuo se cristalizó en metañol para dar la $16\alpha, 17\alpha$ -vinilmetilén-pregnano-1, 4-dieno-3, 11, 20-triona pura (0,6 g.).

Ejemplo II

Una solución de pregna-4, 16-dieno- 11β -ol-3, 20-diona (5 g.) en éter (50 ml.) y metanol (150 ml.) se trató con una solución de diazopropeno preparada de acuerdo con el Ejemplo I (a partir de 40 g. de N-nitroso-alil-carbamato de etilo). Después de permanecer en reposo a la temperatura ambiente durante 24 horas, se concentró la solución bajo presión reducida y se dejó cristalizar la solución residual. Se recogieron los cristales y se recristalizaron en metanol para dar $16\alpha, 17\alpha$ -[3', 1'-(3'-vinil-1'-pirazolin)]-pregn-4-eno- 11β -ol-3, 20-diona (3,1 g.).

Se disolvió el pirazolin-compuesto anterior (2 g.) en tolueno (15 ml.) y se hirvió a reflujo durante 45 minutos en una atmósfera de nitrógeno, destilándose seguidamente a sequedad bajo presión reducida. Se obtuvo la



16 α -17 α -(1'-vinilmetilén)-pregn-4-eno-11 β -o1-3,20-diona por cristalización del residuo en metanol.

5 De un modo similar se condensaron 6 α -metil-, 6 α -cloro-, 6 α -fluoro-, 6 α ,9 α -difluoro- y 9 α -fluoro-pregn-4,16-dieno-11 β -o1-3,20-diona con diazo-propeno para dar los correspondientes compuesto de 16 α ,17 α - [3',1'-(3'-vinil-1'-pirazolino)].

10 La pirólisis de estos pirazolin-compuestos en tolueno hirviente, como se describe en el Ejemplo I, dió las 6 α -metil-, 6 α -cloro-, 6 α -fluoro-, 6 α ,9 α -difluoro-, y 9 α -fluoro-16 α ,17 α -(1'-vinilmetilén)-pregn-4-eno-11 β -o1-3,20-dionas, después de cristalización en metanol.

Ejemplo III

15 Una solución de 16 α ,17 α -(1'-vinilmetilén)-pregn-4-eno-11 β -o1-3,20-diona (2,5 g.) y cloranil (2,5g.) en t-butanol (100 ml.) se hirvió a reflujo durante una hora y se concentró bajo presión reducida. Se extrajo el residuo con cloruro de metileno, se filtró, se lavó con solución 2N de hidróxido sódico y luego con agua hasta neutralidad. La solución de cloruro de metileno se hizo pasar después por una columna de alúmina (20 g.) y se lavó a través de la misma con más cloruro de metileno. Se evaporó después la solución a sequedad y se cristalizó el residuo en metanol para dar 16 α -17 α -(1'-vinil-metilén)-pregna-4,6-dieno-11 β -o1-3,20 diona.

20

25

De un modo análogo se convirtieron las 6 α -metil-, 6 α -cloro, 6 α -fluoro- 6 α ,9 α -difluoro- y 9 α -fluoro-16 α ,17 α -(1'-vinilmetilén)-pregn-4-eno-11 β -o1-3,20 dionas de los derivados de $\Delta^{4,6}$ pregnadieno.

30

Ejemplo IV

15.10.68



Una solución de 16 α , 17 α -(1'-vinilmetilén)-pregn-4-eno-11 β -o1-3, 20-diona (2,5 g.) en benceno (50 ml.) se hirvió bajo reflujo con D.D.Q. (2,5 g.) durante 16 horas, se enfrió, se filtró, se lavó con solución 2N de hidróxido sódico y luego con agua. Después de secar, la solución de benceno se hizo pasar por una columna de alúmina (100 g.) y luego se destiló a sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristalizó en metanol para dar 16 α , 17 α -(1'-vinilmetilén)-pregna-1,4-dieno-11 β -o1-3, 20-diona.

De una manera análoga se convirtieron las 6 α -metil-, 6 α -cloro-, 6 α -fluro-, 6 α , 9 α -difluoro- y 9 α -fluro-16 α , 17 α -(1'-vinilmetilén)pregn-4-eno-11 β -o1-3, 20-dionas en los correspondientes derivados de $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno.

Ejemplo V

Una solución de 16 α , 17 α -(1'-vinilmetilén)-pregn-4,6-dieno-11 β -o1-3, 20-diona (1 g.) y D.D.Q. (1 g.) en benceno (20 ml.) se hirvió a reflujo durante 16 horas, se enfrió y se filtró. El filtrado se lavó con solución N de hidróxido sódico y luego con agua, se secó y se destiló a sequedad bajo presión reducida. El residuo, después de recristalización en metanol, produjo la 16 α , 17 α -(1'-vinilmetilén)-pregna-1,4,6-trieno-11 β -o1-3, 20-diona.

De un modo análogo se han convertido las 6 α -metil-, 6 α poloro-, 6 α -fluro-, 6 α , 9 α -difluoro- y 9 α -fluro-16 α , 17 α -(1'-vinilmetilén)-pregna-4,6-dieno-11 β -o1-3, 20-dionas en los correspondientes derivados de $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrieno.

Ejemplo VI

Una solución de N-nitroso-propargilcarbamato de



etilo (10 g.) en éter 410 ml.) de trató con hidróxido potásico al 20% en metanol (5 ml.) gota a gota, con enfriamiento en hielo. La solución etérea de diazo-propeno así formada se lavó con agua hasta neutralidad y luego se añadió a una solución de pregn-4-, 16-dieno-11^β-o1-3, 20-diona (2,5 g.) en éter (30 ml.) y metanol (80 ml.). Después de permanecer en reposo a 5-10°C durante 2 días, se concentró la solución a 20 ml. bajo presión reducida y se puso aparte a 0-2°C durante 2 días para dejar que cristalizase el producto. Se filtró éste y se recrystalizó en metanol para dar 16 α , 17 α - [3'-1'-/3'-etinil-1'-prozalin)] -pregn-4-eno-11^β-o1-3, 20-diona.

De una manera similar se prepararon los 6 α -metil 6 α -cloro-, 6 α fluoro-, 6 α , 9 α -difluoro- y 9 α -fluoro-derivados de 16 α , 17 α - [3'-1'-(3'-etinil-1'-pirazolin)] -pregn-4-eno-11^β-o1-3, 20-diona.

Ejemplo VII

a) Una solución al 2% de 16 α , 17 α - [3'-1'-(3'-etinil-1'-pirazolin)] -pregn-4-eno-11^β-o1-3, 20-diona (1 g.) en dioxano se irradió en un matraz de cuarzo por medio de una lámpara de vapor de mercurio de media presión separada 6 cm. durante 45 minutos, se evaporó después la solución a sequedad bajo presión reducida y el residuo se cristalizó en metanol dando 16 α , 17 α -(1'-etinil-metilén) -pregn-4-eno-11^β-o1-3, 20-diona.

b) Una solución de 16 α , 17 α - [3', 1'-(3'-etinil-1'-pirazolin)] -pregn-4-eno-11^β-o1-3, 20-diona (2 g.) en tolueno (15 ml.) se hirvió a reflujo durante 45 minutos y luego se destiló a sequedad bajo presión reducida. La cristalización del residuo en metanol produjo 16 α , 17 α -



(1'-etinil-metilén)-pregn-4-eno-11 β -o1-3,20-diona.

De una manera análoga se han convertido los 6 α -metil-, 6 α -cloro-, 6 α -fluoro-, 6 α ,9 α -difluoro- y 9 α -fluoro-derivados de la 16 α ,17 α -[3',1'-(3'-etinil-1'-pirazolin)]-pregn-4-eno-11 β -o1,3,20-diona en los correspondientes análogos de 16 α ,17 α -(1'-etinil-metilén)-pregn-4-eno-11 β -o1-3,20-diona.

Ejemplo VIII

Se trató pregna-4,16-dieno-11 β -o1-3,20-diona (5 g.) en éter (50 ml.) y metanol (150 ml.) con una solución de diazo-etano preparada a partir de nitrosoetilurea (20 g.). La solución se dejó a la temperatura ambiente en la oscuridad durante dos días y posteriormente se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se cristalizó en metanol para dar 16 α ,17 α -[3',1'-(3'-metil-1'-pirazolin)]-pregn-4-eno-11 β -o1-3,20-diona (3,3 g.).

Una solución de 16 α ,17 α -[3',1'-(3'-metil-1'-pirazolin)]-pregn-4-eno-11 β -o1-3,20-diona (2,0 g.) en acetona (50 ml.) se trató con trifluoruro de boro (2 ml.) y unos cuantos fragmentos de carborundo. Después de dos horas a la temperatura ambiente, la solución se calentó hasta desprendimiento completo del nitrógeno. Se vertió la solución en una solución diluida de bicarbonato de sodio y se recogió el precipitado. Por cristalización en acetona-metanol, se obtuvo la 16 α ,17 α -(1'-metil-metilén)-pregn-4-eno-11 β -o1-3,20-diona.

De una manera análoga se ha condensado pregna-4,16-dieno-11 β -o1,3,20-diona con 1-diazopropano, 2-diazopropano, diazo-n-butano, diazociclopropano y fenil-diazo-



metano para dar los correspondientes 16α , 17α -pirazolin-compuestos sustituidos en el grupo metileno por 3'-etil-, 3',3'-dimetil-, 3'-n-propil-, 3',3'-espirociclopropil-, y 3'-fenil-, respectivamente.

5 El tratamiento de estos pirazolin-compuestos sustituidos con eterato de trifluoruro de boro como se describe arriba produjo 16α , 17α -(1'-etilmetilén)-, 16α , 17α -(1',1'-dimetil-metilén)-, 16α , 17α -(1'-n-propil-metilén) 16α , 17α -(1',1'-espirociclotmetilén)- y 16α , 17α -(1'-fenil-metilén)-pregn-4-eno- 11β -o1-3,20-diona, respectivamente.
10 te.

Ejemplo IX

Del modo descrito en el Ejemplo VIII, se condensó 9α -fluoro-pregna-4,16-dieno- 11β -o1-3,20-diona con diazo-etanol, 1-diazopropano, 2-diazopropano, diazo-n-butano, diazociclopeopano y fenildiazometanopara dar los 16α , 17α -(3',1'-pirazolin)-compuestos sustituidos en el grupo metileno por 3'-metil-, 3'-etil-, 3',3'-dimetil-, 3'-n-propil-, 3',3'-espirociclopropil y 3'-fenil-, respectivamente.
15
20

El tratamiento de estos 16α , 17α -(3',1'-pirazolin)-compuestos del modo descrito produjo las 16α , 17α -(1'-metil-metilén)-, 16α , 17α -(1'-etil-metilén)-, 16α , 17α -(1',1'-dimetil-metilén)-, 16α , 17α -(1'-n-propil-metilén)-, 16α , 17α -(1'-espirociclopropil-metilén)- y 16α , 17α -(1'-fenil-metilén)-pregn-4-eno- 11β -o1-3,20-dionas, respectivamente.
25

De una manera similar se han condensado 6α -metil-, 6α -cloro-, 6α -fluoro- y 6α , 9α -difluoro-pregna-4,16-dieno- 11β -o1-3,20diona con diazo-etano, 1-diazo-propa-
30



no, 2-diazopropano, diazo-n-butano, diazociclopropano y fenildiazometano para dar los correspondientes pirazolin-compuestos sustituidos.

La escisión o separación de nitrógeno con eterato de trifluoruro de boro del modo descrito dió el derivado de $16\alpha, 17\alpha$ -metilén-pregn-4-eno- 11β -o1-3,20-diona sustituido en el grupo $16\alpha, 17\alpha$ -metileno por uno cualquiera de los grupos metilo, etilo, dimetilo, n-propilo, espirociclopropilo o fenilo, y en el núcleo por 6α -metil, 6α -cloro-, 6α -fluro- ó $6\alpha, 9\alpha$ -difluoro-.

Ejemplo X

Se destiló a presión reducida pregnan-4,9(11),16-trieno-21-o1-3,20-diona acetato (15 g.) en metanol (100 ml.) y cloruro de metilo (100 ml.) para eliminar la mayor parte del cloruro de metileno y se añadió una solución de diazopropano (preparado a partir de 40 g. de nitrosoalilurea) en éter (600 ml.) y metanol (100 ml.). Después de 4 días a 3°C se destilaron a presión reducida el cloruro de metileno y el éter y se separó por filtración el pirzolin-compuesto crudo, que se cristalizó en metanol para dar $16\alpha, 17\alpha$ -(3'-vinil-1'-pirazolin)-pregna-4-,9(11)-dieno-21-o1-3,20-diona acetato puro. La pirólisis de este pirazolin-compuesto como se ha descrito en el Ejemplo I produjo $16\alpha, 17\alpha$ -(1'-vinilmetilén)pregna-4,9(11)-dieno-21-o1-3,20-diona acetato.

De una manera similar se convirtió 6α -fluoro-pregn-4,9(11),16-trieno-21-o1-3,20-diona acetato, a través del pirazolin-compuesto, en 6α -fluoro- $16\alpha, 17\alpha$ -(1'-vinilmetilén)-pregna-4,9(11)-dieno-21-o1-3,20-diona acetato.

Ejemplo XI



Se convirtieron preña-4, 16-dieno-21-01-3, 11, 20-
triona acetato y preña-4, 16-dieno-11 β , 21-diol-3, 20-diona
21-acetato en los correspondientes 3'-vinil-1'-pirazolin
compuestos como se describe en el Ejemplo I. Los pirazolin-
5 compuestos resultantes se irradiaron en un matraz de cuar-
zo en diozano (solución al 2%) por medio de una lámpara
de vapor de mercurio de media presión situada a 6 cm. del
matraz, durante 45 minutos. Después de la eliminación del
dioxano por destilación a presión reducida, se cristaliza-
10 ron los residuos en metanol para dar 16 α , 17 α -(1'-vinil-
metilén)-pregn-4-eno-21-01-3, 11, 20-triona acetato y 16 α ,
17 α -(1'-vinilmetilén)-pregn-4-eno-11 β , 21-diol-3, 20-dio-
na 21-acetato.

Ejemplo XII

15 6 α -Metil-, 6 α -cloro-, 6 α -fluoro-, 6 α , 9 α -di-
fluoro- y 9 α -fluoro-pregn-4, 16-dieno-11 β , 21-diol-3, 20-
diona 21-acetato se convirtieron en los correspondientes
3'-vinil-1'-pirazolin-compuestos como se describe en el
Ejemplo I. La pirólisis de estos pirazolin-compuestos a
20 185-195 $^{\circ}$ C dió productos que, por cristalización en metanol
produjeron 6 α -metil-, 6 α -cloro-, 6 α -fluoro-, 6 α , 9 α -di-
fluoro- y 9 α -fluoro-16 α , 17 α -(1'-vinilmetilén)-pregn-4-
eno-11 β , 21-diol-3, 20-diona 21-acetato, respectivamente.

Ejemplo XIII

25 Una solución de 16 α , 17 α -(1'-vinilmetilén)-pregn-
4-eno-11 β , 21-diol, 3, 20-diona 21-acetato (2,5 g.) y clora-
nol (2,5 g.) en alcohol t-butílico (100 ml.) se calentó a
reflujo durante una hora y se concentró seguidamente a pre-
sión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metile-
30 no, se filtró y se lavó luego con solución 2N de hidróxido



5 sódico y después con agua hasta neutralidad. La solución se pasó después por una columna de alúmina (20 g.), se evaporó el eluato y se cristalizó el residuo para dar $16\alpha, 17\alpha$ -(1'-vinilmetilén)-pregna-4,6-dieno-11 β ,21-diol-3,20-diona 21-acetato.

10 De una manera análoga se convirtieron 6α -metil-, 6α -cloro-, 6α -fluoro-, $6\alpha, 9\alpha$ -difluoro- y 9α -fluoro- $16\alpha, 17\alpha$ -(1'-vinilmetilén)-pregn-4-eno-11 β ,21-diol-3,20-diona 21-acetato en los correspondientes $\Delta^{4,6}$ -pregna-dien-derivados.

Ejemplo XIV

15 Una solución de $16\alpha, 17\alpha$ -(1'-vinilmetilén)-pregn-4-eno-11 β ,21-diol-3,20-diona 21-acetato (2,5 g.) y D.D.Q. (2,5 g.) en dioxano (50 ml.) se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y seguidamente se diluyó con cloruro de metileno. La solución se lavó entonces con solución diluída de carbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo se hizo pasar a través de alúmina (50 g.) en una solución de benceno-gasolina (60/80) en proporción de 2-1. El producto recuperado por eliminación del disolvente benceno-gasolina se recristalizó en acetona/metanol para dar $16\alpha, 17\alpha$ -(1'-vinilmetilén)-pregna-1,4-dieno-11 β ,21-diol-3,20-diona 21-acetato (1,5 g.).

25 De una manera similar se convirtieron 6α -metil-, 6α -cloro-, 6α -fluoro-, $6\alpha, 9\alpha$ -difluoro- y 9α -fluoro- $16\alpha, 17\alpha$ -(1'-vinilmetilén)-pregn-4-eno-11 β ,21-diol-3,20-diona 21-acetato en los correspondientes $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-derivados.



Ejemplo XV

Una solución de $16\alpha, 17\alpha$ -(1'-vinilmetilén)-pregna-4,6-dieno- 11β , 21-diol-3,20-diona 21-acetato (1 g.) y D.D.Q. (1 g.) en benceno (20 ml) se hirvió a reflujo durante diez horas, se enfrió y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se disolvió el residuo en benceno, se lavó con solución 2N de hidróxido sódico y luego con agua hasta neutralidad, se secó sobre sulfato sódico y se hizo pasar a través de una columna de alúmina (50 g.). El eluato bencénico se destiló a sequedad bajo presión reducida y el residuo se cristalizó en metanol para dar $16\alpha, 17\alpha$ -(1'-vinilmetilén)-pregna-1,4,6-trieno- 11β 21-diol-3,20-diona 21-acetato.

De una manera análoga se convirtieron 6α -metil-, 6α -cloro-, 6α -fluoro-, y 9α -fluoro- $16\alpha, 17\alpha$ -(1'-vinilmetilén)-pregna-1,4-dieno- 11β , 21-diol-3,20-diona 21-acetato en los correspondientes $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-derivados.

Ejemplo XVI

Se verificó la hidrólisis de los derivados de $16\alpha, 17\alpha$ -(1'-vinilmetilén)-20-ceto-21-acetoxi-pregnano descritos en los Ejemplos II a IX a los correspondientes 21-hidroxi-derivados libres, disolviendo el esteroide en una solución saturada de bicarbonato potásico en metanol (40 vols.) bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación a la temperatura ambiente durante una hora. Se neutralizó la solución con ácido acético, se concentró bajo presión reducida y se precipitó el producto por adición de agua.

Se efectuó la re-esterificación disolviendo el 21-hidroxi-esteroide en dos partes de piridina y adicionando 1) el anhídrido apropiado (2 moles) ó 2) el cloruro de



ácido apropiado (1,5 moles), dejando reposar a la temperatura ambiente durante 18 horas y descomponiendo por adición lenta de agua con agitación. Se extrajeron los ésteres con cloruro de metileno, se lavaron con álcali diluido y luego con agua, se evaporaron a sequedad y se recrystalizaron.

Se prepararon los siguientes 21-ésteres: propionato, pivalato, β -fenil-propionato, decanoato, e hidrógeno-succinato.

Ejemplo XVII

Se trató preña-4, 16-dieno-11 β , 21-diol-3, 20-diona 21-acetato (15. g.) en cloruro de metileno (100 ml.) y metanol (100 ml.) con una solución de diazopropino (preparado a partir de 40 g. de nitropropargilurea) y se dejó en reposo durante 4 días a 0 $^{\circ}$ -5 $^{\circ}$ C. Se concentró después la solución hasta unos 40 ml. bajo presión reducida y se dejó cristalizar el producto. Se recrystalizó en metanol el producto crudo para dar 16 α , 17 α -(3'-etnil-1'-pirazolin)-pregn-4-eno-11 β , 21-diol-3, 20-ona 21-acetato.

La pirólisis de este pirazolin-compuesto a 180-190 $^{\circ}$ C en el vacío durante 25 minutos, seguida por la purificación cromatográfica en benceno-hexano 2:1 produjo 16 α , 17 α -(1'-etnilmetilén)-pregn-4-eno-11 β , 21-diol-3, 20-diona 21-acetato.

De una manera similar se condensaron 6 α -metil-, 6 α -cloro-, 6 α -fluro- y 9 α -fluro-pregna-4, 16-dieno-11 β , 21-diol-3, 20-diona 21-acetato con diazopropino para dar los correspondientes 3', 1'-(3-etnil-metilén-1'-pirazolin)-compuestos. Por pirólisis, estos pirazolin-compuestos dieron los correspondientes 6 α -metil-, 6 α -cloro-, y 9 α -fluro-16 α , 17 α -(1'-etnil-metilén)-pregn-4-eno-11 β ,



21-diona 21-acetato, respectivamente.

Ejemplo XVIII

5 Se trató pregna-4, 16-dieno-11 β , 21-diol-3, 20-
 diona 21-acetato (5 g.) en cloruro de metileno (50 ml.)
 y metanol (50 ml.) con una solución etérea de diazoetano
 preparado a partir de nitrosoetilurea (40 g.). La solución
 se mantuvo a 0 $^{\circ}$ -5 $^{\circ}$ C durante 4 días y después se concentró
 bajo presión reducida a unos 20 ml. y se puso aparte a
 0 $^{\circ}$ -5 $^{\circ}$ C para cristalizar. Se filtró el sólido y se recris-
 10 talizó en metanol para dar 16 α , 17 α -3', 1'-(3'-metil-1'-
 pirazolin)-pregn-4-eno-11 β , 21-diol-3, 20-diona 21-acetato
 (4,8 g.).

15 Se fotolizó el pirazolin-compuesto (2 g.) en
 dioxano (200 ml.) durante 45 minutos, se evaporó a presión
 reducida y se recristalizó el residuo en metanol para dar
 16 α , 17 α -(1'-metil-metilén)-pregn-4-eno-11 β , 21-diol-3, 20-
 -diona 21-acetato (1,2 g.).

20 De una manera análoga se condensó pregna-4, 16-
 dieno-11 β , 21-diol-3, 20-diona 21-acetato con 1-diazopropa-
 no, 2-diazopropano, diazo-n-butano, diazociclopropano y
 fenil-diazo metano para dar los correspondientes pirazolin-
 compuestos sustituidos en el grupo metileno con etilo, di-
 metilo, n-propilo, espiro-ciclo-propilo y fenilo, respec-
 tivamente. La fotólisis de estos pirazolin-compuestos del
 25 modo descrito arriba produjo 16 α , 17 α -(1'-etilmetilén)-
 16 α , 17 α -(1',1'-dimetilmetilén)-, 16 α , 17 α -(1'-n-propil-
 metilén)-, 16 α , 17 α -(1'-1'-espirociclopropilmetilén)- y
 16 α , 17 α -(1'-fenilmetilén)-pregn-4-eno-11 β , 21-diol-3, 20
 diona 21-acetato, respectivamente.

30

16.10.68

23 OCT 1968



Ejemplo XIX

5 Del modo descrito en el ejemplo VIII se condensó 9 α -fluor-pregn-4,16-dieno-11 β ,21-diol-3,20-diona 21-acetato con diazoetano, 1-diazo-propano, 2-diazo-propa-
no-diazo-n-butano, diazo-ciclopropano y fenil-diazometano para dar los pirazolin-compuestos sustituidos en el grupo metileno por 3'-metil-, 3'-etil-, 3',3'-dimetil-, 3'-n-propil-, 3',3'-espirociclopropil y 3'-fenil, respectivamente.

11 La fotolisis de estos pirazolin-compuestos sustituidos como se describe en el Ejemplo VIII produjo 16 α ,17 α -(1'-metil metilén)-, 16 α ,17 α -(1'-etil-metilén)-
15 16 α ,17 α -(1',1'-dimetil-metilén)-, 16 α ,17 α -(1'-propil-metilén)-, 16 α ,17 α -(1',1'-espirociclopropilmetilén)-
y 16 α ,17 α -(1'-fenilmetilén)-9 α -fluoro-pregn-4-eno-11 β ,21-diol-3,20-diona 21-acetato, respectivamente.

20 De una manera similar se han condensado 6 α -metil- y 6 α -fluoro-pregna-4,16-dieno-11 β ,21-diol-3,20-diona 21-acetato con diazo-etano, 1-diazo-propano, 2-diazo-propa-
no-diazo-n-butano, diazo-ciclopropano y fenildiazometano para dar los pirazolin-compuestos sustituidos.

25 La fotolisis del modo descrito dió 16 α ,17 α -metilén-pregn-4-eno-11 β ,21-diol-3,20-diona 21-acetato sustituido en el grupo 16 α ,17 α -metileno por cualquiera de los grupos metilo-, etilo, n-propilo, dimetilo, espirociclo-propilo o fenilo y en la posición 6 α por cualquiera de los grupos metilo, cloro o fluoro.

Ejemplo XX

30 Del modo descrito en el Ejemplo VIII se condensó pregna-4,9(11),16-trieno-21-o1-3,20-diona-acetato con



5 diazo-etano, 1-diazo-propano, 2-diazopropano, diazobutano, diazociclopropano y fenildiazometano para dar los pirazolin-compuestos sustituidos en el grupo metileno por 3'-metil-, 3'-etil-, 3',3'-dimetil-, 3'-n-propil-, 3',3'-espirociclopropil- y 3'-fenil-, respectivamente.

10 La fotolisis de una solución al 1% en dioxano de los pirazolin-compuestos anteriores produjo los correspondientes 16α , 17α -(1'-metilmetilén)-, 16α , 17α -(1'-etilmetilén)-, 16α , 17α -(1',1'-dimetil metilén)-, 16α , 17α -(1',-n-propilmetilén)-, 16α , 17α -(1',1'-espirociclopropilmetilén)- y 16α , 17α -(1'-fenilmetilén)-pregna-4,9,(11)-dieno-21-o1-3,20-diona acetatos, respectivamente.

Ejemplo XXI

15 Se disolvió 16α , 17α -3',1'-(3'-metil-1'-pirazolin)-pregna-4,9(11)-dieno-21-o1-3,20-diona acetato (1,8 g) en dioxano exento de peróxidos (100 ml) y agua (20 ml) y se trató con N-bromoacetamida 1,3 g y unas cuantas gotas de ácido perclórico (10%). Se agitó la solución durante 15 minutos, y se agregó seguidamente una solución saturada de 20 bisulfito sódico para destruir el exceso de bromoacetamida. Después de la adición de cloroformo y separación del extracto de cloroformo, lavó este extracto con solución diluída de bicarbonato sódico y luego con agua, se secó y se evaporó a presión reducida para dar 16α , 17α -(3'-metil-1'- 25 pirazolin)- 9α -bromo-pregn-4-eno-11 β ,21-diol-3,20-diona 21-acetato (2,1 g.). Este producto se disolvió en metanol (200 ml.) y se añadió acetato potásico (5,5 g.); se hirvió la solución a reflujo durante 3 horas, se concentró luego bajo presión reducida y se precipitó el producto por adición de agua. La recristalización en acetona/hexano dió 30

9 ENERO



5
10
15
20
25

$9\beta, 11\beta$ -óxido- $16\alpha, 17\alpha$ - $3', 1'$ -($3'$ -metil- $1'$ -pirazolin)-pregn-4-eno-21- α -3,20-diona acetato (1,1 g.).

El $9\beta, 11\beta$ -óxido- $16\alpha, 17\alpha$ -pirazolin-compuesto anterior (1,0 g.) disuelto en dioxano (50 ml.) se irradió en un matraz de cuarzo por medio de una lámpara de vapor de mercurio de media presión situada a 6 cm. de distancia durante 45 minutos. Se eliminó después el dioxano por destilación bajo presión reducida y se cristalizó el residuo en metanol para dar $9\beta, 11\beta$ -óxido- $16\alpha, 17\alpha$ -($1'$ -metilmetilén)-pregn-4-eno-21- α -3,20-diona acetato (0,6 g.).

El compuesto anterior (0,6 g.) se disolvió en cloruro de metileno (4 ml.) y se añadió a una solución de ácido fluorhídrico anhidro (1,2 ml.) en tetrahidrofurano (2,3 ml.) y cloruro de metileno (0,8 ml.) a -60°C . Se dejó después que se calentase la solución hasta -5°C y se mantuvo en tales condiciones durante 3 horas y media, lavándose seguidamente, en un exceso de solución saturada de bicarbonato sódico, con más cloruro de metileno. Se separó la capa de cloruro de metileno, se lavó con agua, se secó y se evaporó a presión reducida. Se disolvió el residuo en benceno/hexano y se cromatografió en gel de sílice. La eliminación del disolvente y la recristalización en metanol acuoso permitieron obtener 9α -fluoro- $16\alpha, 17\alpha$ -($1'$ -metil metilén)-pregna-4-eno- $11\beta, 21$ -diol-3,20-diona 21-acetato (0,4 g.).

De una manera similar se prepararon $16\alpha, 17\alpha$ -($1'$ -etil-metilén)-, $16\alpha, 17\alpha$ -($1'$ -n-propilmetilén)-, $16\alpha, 17\alpha$ -($1', 1'$ -dimetil metilén)-, $16\alpha, 17\alpha$ -($1', 1'$ -espirociclometilén)- y $16\alpha, 17\alpha$ -($1'$ -fenil metilén)- 9α -fluoro-pregna-4-eno- $11\beta, 21$ -diol, -3,20-diona 21-acetato.



Ejemplo XXII

Una solución de 16 α , 17 α -(1'-metilmetilén)-21-hidroxi- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregna-trieno-3,20-diona acetato (3,53 g.) en dimetilformamida (21,2 c.c.) se hizo reaccionar con ácido perclórico del 70% (0,6 c.c.) y N-bromo succinimida en ausencia de la luz como se describen un ejemplo anterior. La reacción dió 9 α -bromo-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -(1'-metilmetilén)- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona 11-formiato 21-acetato (4,24 g.), punto de fusión 160-166°C

5

10

[α]_D + 159° (c, 0,5 en cloroformo).

Se trató 9 α -bromo-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -(1'-metilmetilén)- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona 11-formiato 21-acetato (4,24 g.) disuelto en tetrahidrofurano (35 c.c.) y metanol (44 c.c.), con una solución de acetato de sodio (0,268 g.) en metanol (10,6 c.c.) a 15°C como se describe en un ejemplo anterior para dar 9 β , 11 β -óxido-16 α , 17 α -(1', metilmetilén)-21-hidroxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (2,37 g.) punto de fusión 166-168°C; [α]_D + 105° (C, 0,95) en cloroformo.

15

Una solución de 9 β , 11 β -óxido-16 α , 17 α -(1'-metilmetilén)-21-hidroxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (1,54 g) en cloroformo puro (8,6 c.c.) se añadió a una solución de fluoruro anhidro (4,16 g.) en cloroformo puro (2,88 c.c.) y tetrehidrofurano (6,4 c.c.) a -60°C y se lavó con cloroformo (8 c.c.). Después de una hora a 0°C y media hora a 15°C, se aisló el producto exactamente como se describe en un ejemplo anterior para dar 9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -(1'-metil-metilén)- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (1,5 g.) punto de fusión 224-23P°C; [α]_D + 154° (C, 0,95 en cloroformo); λ máx. (en etanol) 240 m μ (E 17.400).

20

25

30



Ejemplo XXIII

5 El tratamiento de 9α -fluoro- 11β ,21-dihidroxi-
16 α ,17 α -(1'-vinilmetilén)- Δ^4 -pregnen-3,20-diona 21-ace-
tato (2g.) en benceno a ebullición (20 c.c.) y ácido acé-
tico (2 c.c.) con diclorodicianobenzoquinona (1,81 g.)
durante 15 horas, seguido de la hidrólisis del producto
con 1,1 equivalentes-mol de hidróxido sódico en metanol
acuoso proporcionó 9α -fluoro- 11β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -
10 -(1'-vinilmetilén)- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (1,4 g.):
 λ máx. (en etanol) 240 m μ (ϵ 17.100).

15 Esta solicitud que corresponde a las presentadas
en Gran Bretaña el 25 de agosto de 1.967, bajo el número
39.169 y 1 de septiembre de 1.967, bajo el número 40.116,
se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Es-
tatuto sobre Propiedad Industrial.

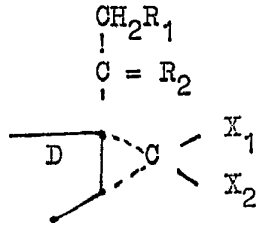
N O T A

25 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 si-
guientes:

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos
26 16,17-(metileno-sustituídos)-esteroides que tienen la fór-
mula parcial:

30

23 OCT 1968



5

, en la que

$\text{R}_1 = \text{H}, \text{OH}, \text{OAcilo}$ ó halógeno,

$\text{R}_2 = \text{O}, \text{H(OH)}$ ó H(OAcilo) ,

$\text{X}_1 = \text{hidrógeno}$ o un hidrocarburo saturado o insaturado,

$\text{X}_2 = \text{un hidrocarburo saturado o insaturado, o}$

10

$\text{X}_1 + \text{X}_2 = \text{junto con el átomo de carbono metilénico, un radical cicloalifático saturado o insaturado,}$

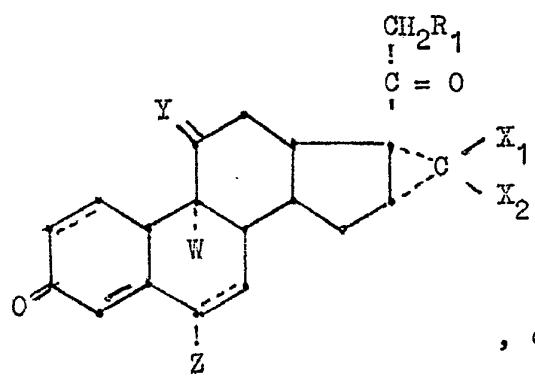
caracterizado por el hecho de que a partir de los correspondientes compuestos 16, 17-(pirazolin-sustituído) se separa nitrógeno de un modo usual.

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la separación de nitrógeno se realiza por tratamiento térmico, por fotólisis o por tratamiento con un catalizador ácido.

20

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se preparan nuevos compuestos que tienen la fórmula:



25

, en la que

30

$\text{C}_1\text{-C}_2$ y/o $\text{C}_6\text{-C}_7$ puede ser un enlace simple o doble,



Y = H(OH), H(OAcilo) ó O,

W = H ó halógeno,

Z = H, CH₃ ó halógeno,

R₁ = H, OH, OAcilo ó halógeno,

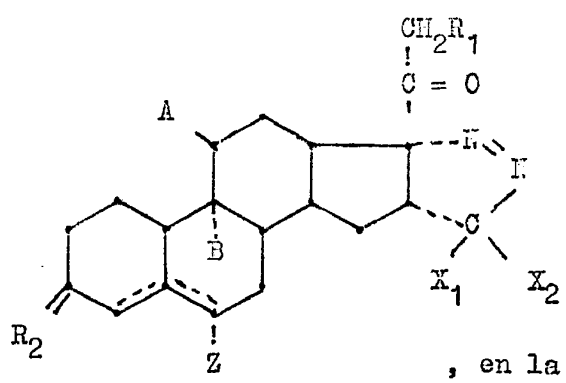
5 X₁ = hidrógeno o un hidrocarburo saturado o insaturado,

X₂ = un hidrocarburo saturado o insaturado, o

X₁ + X₂ = junto con el átomo de carbono metilénico, un radical cicloalifático saturado o insaturado,

partiendo de un compuesto de la fórmula:

10



15

, en la que

R₂ = H(OH) ó H(OAcilo) en el caso de que C₅-C₆ sea insaturado, y un grupo cetona en el caso de que C₄-C₅ sea insaturado,

20

A = H₂, H(OH), H(OAcilo) ó O,

B = H ó halógeno, ó

A + B = juntos, un enlace insaturado C₉-C₁₁, y

Z, R₁, X₁ y X₂ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, viniendo seguida la separación de nitrógeno, si se desea, por la conversión de un grupo Δ⁵-3-

25

hidroxilo, o aciloxi en un grupo Δ⁴-3-cetona, la introducción de un sustituyente 11-oxígeno y/o de un grupo 9α-halógeno, la introducción de un grupo 21-hidroxilo, aciloxi,

o halógeno, y/o la introducción de un doble enlace

30

C₁-C₂ y/o C₆-C₇ por métodos conocidos per se.



23

4.- Procedimiento para la preparación de nuevos
16,17-(metileno sustituidos)-esteroides.

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

5

Esta Memoria consta de veintiocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

23 OCT.

P.A.

[Handwritten signature]