

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C07
SUBCLASE C

P.- 40.617
25.89.089
Oestranes 10

363068

Memoria descriptiva

363068

16



para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad / ~~corporación~~ británica

con domicilio en Greenford, Middlesex, Inglaterra

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE GALFA-NO SUS-
TITUIDOS-11BETA-CLORO-19-NOR-ESTEROIDES"

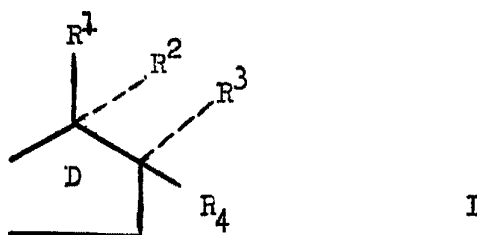
(Clase Internacional C07c)



Esta invención se refiere a nuevos 11beta-cloro-esteroides que tienen actividad hormonal.

En la Memoria descriptiva de la solicitud de Patente Número 349.900 se describe y reivindican 9alfa-no-sustituídos-11beta-cloro-19-nor-esteroides como nuevos compuestos que tienen propiedades hormonales útiles, por ejemplo actividad progestacional o anabólica.

Se ha confirmado ahora que varios compuestos de este tipo, que no habían sido descritos anteriormente, poseen actividad hormonal, y, en particular, tanto por vía oral como parenteral, actividad progestacional y antiestrogénica, con o sin actividad antiandrogénica. Estos nuevos 9 alfa-no sustituídos -11 beta-cloro-19-nor-esteroides tienen la estructura siguiente en el anillo D:



en la que R^1 es un grupo de acilo tal como un acetilo o un grupo de aciloxiacetilo;

R^2 es un grupo hidroxilo o aciloxi, o un átomo de hidrógeno;

R^3 es un grupo metoxi; ó

R^2 y R^3 , conjuntamente, constituyen un enlace carbono-carbono o un grupo epoxídico o metileno, o, juntamente con los átomos de carbono a los que están unidos, -

363068



foman un agrupamiento de 1'-pirazolino-(4',3':16 alfa, -
17 alfa)- ó 2'-pirazolino-(4',5':16 alfa, 17 alfa)-;

R⁴ es hidrógeno un grupo metilo; ó

R⁴ y R³, conjuntamente, forman un grupo de meti-

5 leno.

El grupo R¹ puede ser un grupo acilo alifático, que preferiblemente tiene de 2 a 8 átomos de carbono, y puede llevar sustituyentes tales como grupos aciloxi. -- El agrupamiento más preferido es el grupo de acilo, como en la serie del 20-oxo-pregnano.

10

Los nuevos 11 beta-cloro-esteroides según la -- presente invención pueden llevar otros varios sustituyentes en el anillo, por ejemplo un átomo de cloro o de -- flúor, o un grupo metilo en la posición 6, y/o un grupo -- oxo, un grupo oxo protegido, un grupo hidroxilo, o un gru -- po hidroxilo protegido en la posición 3. En el anillo A puede haber presentes dobles enlaces, anillo que puede -- ser completamente aromático, o poseer enlaces dobles en la posición 1,2- y/o en la posición 4,5-. El anillo B puede ser también no saturado, por ejemplo con un doble enlace en posición 5,6- ó 6,7-.

15

20

Si hay presentes grupos de aciloxilo, éstos pueden ser grupos alifáticos, cicloalifáticos, o aralifáticos sustituidos o no sustituidos, preferiblemente con 1 a 5 átomos de carbono en la parte alifática, o grupos aril aciloxi, siendo preferiblemente monocíclicos los grupos -- de arilo, por ejemplo grupos de acetoxi, propioniloxi, -- hexahidrobenczoiloxi, beta-fenilpropioniloxi, o benzoilo-- xi.

25

30

Otros grupos de hidroxilo protegidos incluyen --

363068



5 los ésteres, por ejemplo grupos de alcoxi que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, o grupos de aralcoxi o ariloxi, especialmente grupos de arilmetoxi, tales como el grupo benzoiloxi. Los grupos oxo protegidos incluyen los grupos cetales, por ejemplo grupos de etilenodioxi y grupos de éter de enol, tales como los grupos de éter metílico de enol o de éter etílico de enol.

10 Los esteroides particularmente útiles según la invención incluyen los esteroides que tienen un grupo 3-oxo y un doble enlace en 4,5-, o dobles enlaces, tanto en la posición 4,5- como en la 6,7-, o un grupo de 3-aciloxi ó 3-éter y dobles enlaces en las posiciones 3,4- y 5,6-. Generalmente se comprueba que los compuestos de 16-metileno poseen una actividad particularmente notable, tanto del tipo progestacional como antiestrogénico, mientras que los compuestos de 16,17-metileno demuestran tener una actividad antiestrogénica particularmente útil. Los compuestos de 17 alfa-aciloxi tienen una actividad progestacional oral particularmente buena, mientras que 20 los compuestos que no poseen un grupo de 17 alfa-aciloxi tienden a ser más útiles como antiestrogénicos.

Los esteroides que han mostrado actividad progestacional y/o antiestrogénica particularmente útil incluyen:

- 25 11 beta-cloro-19-norpregna-4,16-dieno-3,20-diona;
11 beta-cloro-16 alfa-metoxi-19-norpregna-4-eno-3,20-diona;
11-beta-cloro-1'-pirazolino-(4',3':16 alfa,17 alfa)-19-norpregna-4-eno-3,20-diona;
30 11 beta-cloro-16 alfa,17 alfa-epoxi-16 beta-metil-19-

363068



norpregna-4-eno-3,20-diona;

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

5

11 beta-cloro-16 alfa,17 alfa-metileno-19-norpregna-4-eno-3,20-diona;

11 beta-cloro-16-metileno-17 alfa-propioniloxi-19-norpregna-4-eno-3,20-diona;

3,17 alfa-diacetoxi-11 beta-cloro-16-metileno-19-norpregna-3,5-dien-20-ona;

10

17 alfa-acetoxi-6,11 beta-dicloro-16-metileno-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona; y

6,11 beta-dicloro-16 alfa,17 alfa-metileno-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona.

15

Los compuestos que tienen una actividad progestacional especialmente útil comprenden:

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

11 beta-cloro-16-metileno-17 alfa-propioniloxi-19-norpregna-4-eno-3,20-diona, y

20

17 alfa-acetoxi-6,11 beta-dicloro-16-metileno-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona.

Los compuestos que tienen una actividad antiestrogénica especialmente útil comprenden:

25

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

11 beta-cloro-16 alfa,17 alfa-metileno-19-norpregna-4-eno-3,20-diona;

3,17 alfa-diacetoxi-11 beta-cloro-16-metileno-19-norpregna-3,5-dien-20-ona;

30

17 alfa-acetoxi-6,11 beta-dicloro-16-metileno-19-norpregna-

363068



na-4,6-dieno-3,20-diona; y
6,11 beta-dicloro-16 alfa,17 alfa-metileno-19-norpregna-
4,6-dieno-3,20-diona.

5 Los compuestos progestacionales indicados ante-
riormente pueden ser empleados como anticonceptivos orales,
preferiblemente o bien en dosis diarias continuas de - -
0,01 a 0,5 mg., y ventajosamente 0,05 a 0,5 mg., o admi--
nistrados intermitentemente a dosis superiores mezclados
10 con un estrógeno (0,05 mg. de etinil estradiol más 0,1 a
5 mg., y ventajosamente 0,5-2 mg., de progestágeno). - -
Aparte de su empleo como anticonceptivos orales, estos --
progestágenos pueden ser empleados clínicamente en los si-
guientes casos: dismenorrea, hemorragia, uterina funcio-
nal, tensión pre-menstrual, diagnosis de embarazo, endome-
15 triosis y aborto habitual o conatos de aborto.

Los nuevos compuestos pueden ser puestos en for-
mulaciones con un vehículo o excipiente farmacéutico y/o
uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo hor-
monas. Los compuestos que tienen actividad progestacio-
202 nal pueden ser formulados ventajosamente en conjunción --
con una o más hormonas que tienen actividad estrogénica.

Las composiciones según la invención están des-
tinadas a la administración tanto a seres humanos como de
animales. La expresión "farmacéuticos", tal como se uti-
25 liza en la Memoria para describir las composiciones y los
vehículos, quiere decir por tanto que éstos son de utili-
zación tanto en medicina humana como en medicina veterina-
ria.

30 Las composiciones se encuentran, preferiblemen-
te, en forma de unidades de dosificación, y pueden ser --

363068



5 formuladas para su administración diaria por vía oral en formas tales como tabletas, cápsulas, sellos, etc, bien para ser ingeridas directamente, o con una bebida. Pueden emplearse también supositorios para su absorción por vía rectal. Pueden ser formuladas preparaciones en inyecciones, preferiblemente para conseguir una acción más prolongada, aunque pueden ser formuladas píldoras de injerto, que tienen la ventaja de requerir una administración con muy poco frecuencia.

10 Los excipientes farmacéuticos convencionales para preparaciones sólidas pueden comprender, por ejemplo, alcoholes de azúcar, azúcares, almidón, estearato de magnesio, gelatina, polietilenglicoles, y agentes colorantes adecuados. Las tabletas pueden ser revestidas para su protección, distinción por el color o simplemente por gusto por los métodos convencionales, tales como el revestimiento con una película o el revestimiento con azúcares o con azúcar perla. Pueden ser preparados supositorios, empleando bases o soportes convencionales tales como la glicogelatina, manteca de cacao, o bases dispersables en agua con un punto de fusión superior a la temperatura del cuerpo, tales como los poliglicoles.

20 Para inyecciones, pueden prepararse formulaciones para su administración por vía intramuscular o subcutánea en bases estériles convencionales, aceitosas, acuosas o de emulsión, en disolución y/o suspensión. Los vehículos comprenden preferiblemente los aceites vegetales fisiológicamente aceptables, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de coco fraccionado; ésteres aceitosos, por ejemplo miristato de isopropilo; disolventes no acuosos,

30 363068



5 por ejemplo propilenoglicol, vehículos acuosos, tales como agua estéril o disolución salina fisiológica; juntamente con agentes adecuados de formulación, tales como -- agentes de suspensión, por ejemplo estearato de aluminio
 10 para materiales aceitosos, carboximetil celulosa para preparaciones acuosas; agentes emulsionantes fisiológicamente aceptables, por ejemplo el "Tween 81", agentes tamponadores para el control o regulación del pH, antioxidantes, agentes estabilizantes y solubilizantes. Las inyecciones
 15 pueden ser formuladas para su empleo inmediato, o en forma de polvo seco para ser constituidas de nuevo antes de su empleo con un vehículo separado. Las inyecciones unitarias requeridas para conseguir una acción prolongada, -- por ejemplo una duración de mes, contendrían naturalmente una cantidad mayor de material activo.

20 Cada unidad de dosificación para su administración diaria a seres humanos contiene preferiblemente de 0,01 a 5,0, y ventajosamente de 0,05 a 5,0 mg. de material activo según la invención, por ejemplo de 0,05 a 2,0 mg.

25 Las píldoras de injerto contendrían, en general, dosis mucho mayores para comprender una actividad -- prolongada durante varios meses preferiblemente. Los injertos pueden ser preparados asépticamente a partir de un material estéril, por fusión o por compresión intensa, y preferiblemente sin adición de otras sustancias.

30 Para su empleo en veterinaria, en particular, -- pueden ser preparadas de forma convencional inserciones -- vaginales, tales como tapones y pesarios.

Los nuevos compuestos según la invención pueden

363068

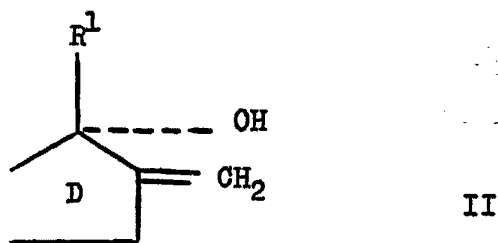


ser obtenidos, en general, a partir de los 9 alfa-no sustituidos 11 beta-cloro-19-nor-esteroides de la Memoria -- descriptiva citada solicitud número 349.900. Más adelante se describen métodos adecuados.

5

Pueden ser preparados 11 beta-cloro-esteroides según la invención, que poseen en el anillo D, la estructura parcial

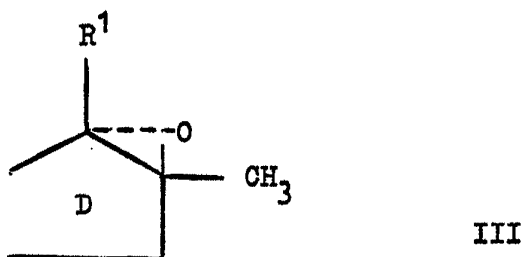
10



15

(en la que R¹ tiene el significado antes dicho), a partir de 11 beta-cloro-16 alfa,17 alfa-epóxidos que tienen la estructura parcial

20



25

por reacción con un ácido. La reacción transcurre fácilmente y es llevada a cabo preferiblemente en un medio no hidroxílico de bajo poder ionizante, tal como un éter anhidro cíclico o acíclico, por ejemplo dioxano, tetrahidro

30

363068



5 furano, éter dietílico o éter diisopropílico. El ácido --
es, preferiblemente, un ácido fuerte, por ejemplo un áci-
do mineral tal como el bromuro de hidrógeno, cloruro de --
hidrógeno, ácido sulfúrico o ácido perclórico, o un ácido
orgánico fuerte, tal como el ácido fórmico. Conveniente-
mente, puede haber presente un ácido alifático inferior, --
tal como el ácido acético o el ácido propiónico, con un --
ácido mineral, y el BrH y el ácido acético en dioxano es
un medio ácido preferido.

10 Los 17-ésteres del compuesto que tiene la es- --
tructura parcial II pueden ser preparados convenientemen-
te a partir, directamente, de los epóxidos que tienen la
estructura parcial III, por reacción con un anhídrido de
15 acilo bajo condiciones ácidas. La reacción puede ser --
efectuada selectivamente en presencia del agrupamiento --
3-oxo- Δ^4 - sin esterificación con enol. Para la forma-
ción de los compuestos de 17 alfa-aciloxi inferior, el --
epóxido que tiene la estructura parcial III puede ser he-
cho reaccionar, por ejemplo, con anhídrido trifluoroacéti-
20 co en el ácido apropiado, por ejemplo un ácido alifático
inferior tal como el ácido acético glacial o el ácido pro-
piónico, con lo que es generado el anhídrido mixto del --
ácido y el ácido trifluoroacético, y reacciona preferen-
temente.

25 Alternativamente, los compuestos de 17-hidroxi-
16-metileno pueden ser esterificados empleando, por ejem-
plo, un anhídrido de acilo bajo condiciones ácidas, por --
ejemplo, anhídrido acético y ácido acético en presencia --
de ácido p-toluensulfónico como catalizador, o la mezcla
30 anteriormente descrita de anhídrido trifluoroacético y un

363068

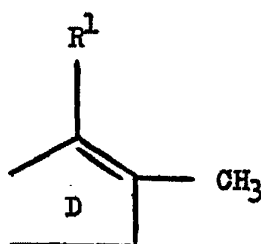


ácido tal como el ácido acético o el ácido propiónico, para proporcionar el correspondiente 17-éster.

Los epóxidos que tienen la estructura parcial - III pueden ser preparados por reacción de un 11 beta-cloro-16-metil- Δ^{16} -esteroide que tiene la estructura parcial

5

10



IV

15

20

25

30

(en la que R^1 tiene el significado antes citado) con peróxido de hidrógeno, bajo condiciones alcalinas, o con perácido, tal como los ácidos perbenzoico, m-cloroperbenzoico o monoperftálico, siendo el reactivo preferido el ácido peroxi-trifluoroacético. La reacción es llevada a cabo convenientemente en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo clorado, tal como el cloroformo o el cloruro de metileno, o un hidrocarburo tal como el benceno o el tolueno. Preferiblemente, hay presente un tamponador para impedir la formación de un pH indebidamente bajo, por ejemplo un fosfato de hidrógeno y di-metal alcalino. Cuando se someta a este procedimiento la 11 beta-cloro-16-metil-19-norpregna-4,16-dieno-3,20-diona, se forma también algo de 11 beta-cloro-16 alfa,17 alfa-epoxi-16 beta-metil-4-oxa-A-homo-19-norpregn-4a-eno-3,20-diona, y ésta puede ser sometida a la apertura con epóxido y este-

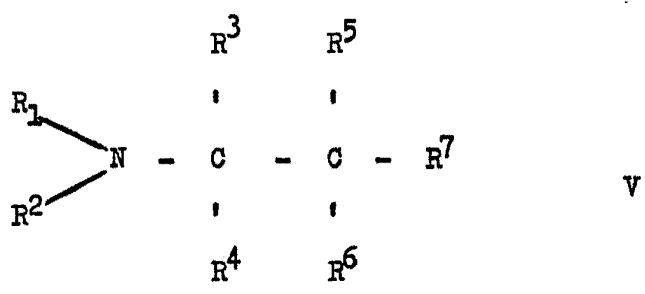
363068

14 FEB 1969

rificación, como se ha descrito anteriormente, para formar un compuesto do 16-metileno.

El 11 beta-cloro-16-metil- Δ^{16} -esteroide empleado como material de partida, puede ser preparado por los métodos siguientes. En el método preferido, el correspondiente compuesto de 11 alfa-hidroxi, que naturalmente también posee la estructura parcial IV, es hecho reaccionar con un reactivo de la fórmula general

10



15

en la que R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son grupos de alcohol que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, o grupos de aralcoholo o arilo, o, juntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, comprenden un radical heterocíclico que, si se desea, contiene otros heteroátomos;

20

25

- 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, ó R^4 y R^5 , conjuntamente, representan un enlace carbono-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

30

trifluorometilo, efectuándose la reacción en presencia --

363068



141

de iones de cloruro cuando ni R^3 ni R^4 son cloro.

La fuente de iones de cloruro en la variante de la reacción en que ni R^3 ni R^4 son cloro, es, preferiblemente, una sal soluble en disolvente orgánicos, pero -
5 la parte catiónica ha de ser inerte para el reactivo de -
la fórmula I, por ejemplo, el catión de una base de nitrógeno terciaria o cuaternaria, tal como trietilamina, trimetilamina, piridina, colidina, hidróxido de tetrabutil -
amonio, etc. En general, no obstante, la fuente preferi-
10 da de iones de cloruro es el cloruro de litio. El reacti-
vo de la fórmula V es preferiblemente N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-dietilamina.

Esta reacción es descrita y reivindicada en la citada Memoria descriptiva de la solicitud de Patente número 349.9000. El 11 beta-cloro-esteroide deseado, con
15 la estructura parcial IV, puede ser preparado también haciendo reaccionar el correspondiente 11 alfa-arilsulfonato u 11 alfa-alcohilsulfonato con una fuente productora -
de iones de cloruro, por ejemplo un cloruro de un metal -
20 alcalino, tal como el cloruro de litio, o un clorhidrato de una base orgánica terciaria, tal como la trietilamina, o un cloruro de una base orgánica cuaternaria, tal como -
el cloruro de tetrabutilamonio, y ventajosamente en un di-
solvente inerte tal como el tetrahidrofurano. Los 11 al-
25 fa-sulfonatos anteriores pueden ser preparados haciendo -
reaccionar el compuesto correspondiente de 11 alfa-hidroxi con un halogenuro de alcohol- o aril-sulfonilo.

Otro método para obtener el 11 beta-cloro-esteroide con la estructura parcial IV consiste en la reac- -
30 ción del 11 alfa-hidroxi-19-nor-esteroide anterior con -

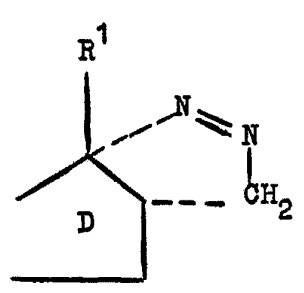
363068



una triaril-fosfina o un triaril-fosfito y cloro o un clo
 roalcano, por ejemplo trifenilfosfina en tetracloruro de
 carbono.

5 El 11 alfa-hidroxi-esteroide con la estructura
 parcial IV, empleado como material de partida en las reac
 ciones anteriores, puede ser preparado por pirólisis de
 un 11 alfa-hidroxi-1'-pirazolino-(4',3':16 alfa,17 alfa)-
 esteroide que tiene la estructura parcial

10



VI

16

(en la que R¹ tiene el significado antes citado). La pi-
 rólisis es efectuada preferiblemente a entre 120 y 220°C,
 y convenientemente en un medio inerte no ácido de alto
 20 punto de ebullición, por ejemplo una fracción parafínica
 de alto punto de ebullición tal como el Nujol, etilenoglic
 ol, o un disolvente de amida sustituida, tales como la
 dimetil formamida o dimetil acetamida.

25

Si el esteroide con la estructura parcial IV es
 hecho reaccionar en condiciones ácidas, por ejemplo con
 adición de un ácido orgánico o mineral fuerte o un ácido
 de Lewis, se producen compuestos que tiene el grupo 16,
 17-metileno. El empleo de ácido fórmico da frecuentemen-
 te el correspondiente compuesto de 11 alfa-formiloxi, --

30

363068



pero éste pueda ser hidrolizado fácilmente, empleando por ejemplo una base débil, tal como un bicarbonato, para regenerar el grupo de 11 alfa-hidroxi deseado.

5 El 11 alfa-hidroxi-pirazolino-esteroide anterior que tiene la estructura parcial IV, puede ser preparado por reacción de un 11 alfa-hidroxi- Δ^{16} -esteroide correspondiente, que tiene la estructura parcial:



VII

15 (en la que R¹ tiene el significado antes dicho), con diazometano en un disolvente inerte, por ejemplo una mezcla de éter y cloruro de metileno. El ataque en el doble enlace en 16,17 es selectivo en presencia de la agrupación

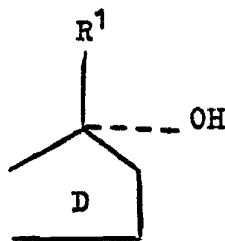
20 3-oxo- Δ^4 - , que es uno de los tipos preferidos de sustitución en el anillo A.

El 11 alfa-hidroxi- Δ^{16} -esteroide con la estructura parcial VII puede ser preparado por reacción de un 11 alfa,17 alfa-dihidroxi-esteroide que tiene la estructura parcial

25

363068

30



VIII

5

10

15

20

15

30

con una sal de semicarbazida, tal como el clorhidrato, bromhidrato, etc., seguida de la disociación o descomposición de la semicarbazona formada con el grupo carbonilo de la agrupación de acilo R¹, por ejemplo con ácido pirúvico, para formar el doble enlace en 16,17 deseado. Si está presente el agrupamiento 3-oxo- Δ^4 - se forma una 3-semicarbazona, pero el grupo 3-oxo es regenerado cuando es disociada la agrupación de semicarbazona en la cadena lateral de 17-beta-. Cuando se emplea metanol como disolvente, no obstante, esta reacción produce además los correspondientes compuestos de 16 alfa-metoxi-17 beta-acilo; éstos pueden ser separados fácilmente por métodos convencionales, tales como cromatografía preparativa en capa delgada.

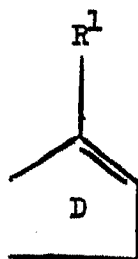
El 11 alfa,17 alfa-dihidroxi-esteroide con la estructura parcial VIII puede ser preparado por los métodos descritos en la Memoria descriptiva de la Patente ya citada.

Los compuestos de 11 beta-cloro según la invención en los que R¹ es un grupo acilo, R² y R³ forman un enlace carbono-carbono y R⁴ es hidrógeno, es decir los 11 beta-cloro-esteroides que tienen la estructura parcial:

363068



5

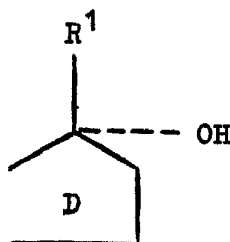


VII

10

pueden ser preparados por reacción de 11 beta-cloro-esteroides que tienen la estructura parcial

15

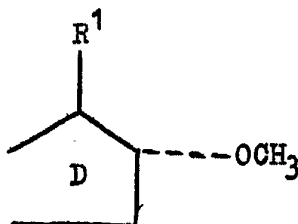


VIII

20

(en la que R^1 tiene el significado anterior) con sales de semicarbazida, como se ha descrito anteriormente para los correspondientes compuestos de 11 alfa-hidroxi. En esta reacción se forma algo de material de 16-metoxi, que tiene la estructura parcial

25



IX

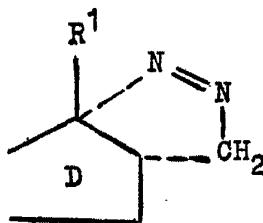
30

363068



y éste es también un producto activo según la invención. Los productos que tienen la estructura parcial VII pueden ser separados fácilmente de los productos que tienen la estructura parcial IX por medio de técnicas convencionales de separación, por ejemplo cromatografía preparativa de capa delgada. Los compuestos de 16-alfa-metoxi con la estructura parcial IX se encuentran en las fracciones más polares. El material con la estructura parcial VIII empleado como compuesto de partida, puede ser preparado por los métodos descritos en la solicitud de patente, también en tramitación número 349.900.

Los 11-beta-cloro-esteroides según la invención en los que R^1 es un grupo acilo, R^2 y R^3 , juntamente con los átomos de carbono 16- y 17-, forman un grupo de 1'-pirazolino-(4',3':16 alfa,-17 alfa), y R^4 es hidrógeno, o sea los 11 beta-cloro-esteroides que tienen la estructura parcial



VI

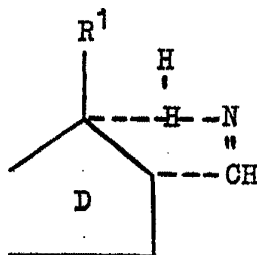
(donde R^1 tiene el mismo significado antes citado), pueden ser preparados a partir de los correspondientes 11-beta-cloro-esteroides que tienen la estructura parcial VII, por reacción con diazometano, como se ha descrito anteriormente para los correspondientes compuestos de 11-

363068



alfa-hidroxilo. Se ha comprobado que simultáneamente se forma algo de material de 11 beta-cloro-2'-pirazolina-(4',5':16 alfa,17 alfa), que tiene la estructura parcial

5



10

Este material es también activo según la invención. Las pirazolinas isómeras pueden ser separadas por técnicas -- convencionales de separación, por ejemplo por cromatografía preparativa de capa delgada; el material de 1'-pirazolina-(4',3':16 alfa,17 alfa) se encuentra normalmente -- en las fracciones menos polares.

15

El 11 beta-cloro-pirazolino-esteroide que tiene la estructura parcial VI puede ser convertido en el correspondiente 11 beta-cloro-16-metil- Δ^{16} -esteroide -- por pirólisis en un medio no ácido, como se ha explicado anteriormente para los correspondientes compuestos de -- 11 alfa-hidroxi. Si la pirólisis es llevada a cabo bajo condiciones ácidas, el producto resultante posee un grupo de 16,17-metileno, como se ha descrito anteriormente en -- relación con los compuestos de 11 alfa-hidroxi.

25

La reacción de un 11 beta-cloro-3-oxo- Δ^4 -esteroide que tiene la estructura parcial II con un agente esterificante de enol, y ventajosamente un acilato de isopropenilo, tal como el acetato de isopropenilo, dará un --

30

363068



compuesto de 17 alfa-aciloxilo que tiene el agrupamiento 3-aciloxi- $\Delta^{3,5}$. Estos diésteres pueden formarse también por esterificación con enol de 17-ésteres de 3-oxo- Δ^4 - esteroides que tienen la estructura parcial II.

5

Los 3,17-diésteres anteriores pueden ser sometidos después a cloración en la posición 6 beta- por el método explicado en la Memoria descriptiva de patente antes citada, de los mismos solicitantes, por ejemplo empleado una fuente de cloro positivo, tal como cloro molecular, preferiblemente en presencia de un ácido carboxílico tal como el ácido acético, propiónico o pivalico, y una base terciaria tal como la trimetilamina, trietilamina o piridina, o con una N-cloro-amida o -imida, por ejemplo N-clorosuccinimida o N-cloroacetamida, y preferiblemente en presencia de una base inorgánica u orgánica, por ejemplo un acetato de metal alcalino tal como el acetato de sodio o de potasio, o una amina terciaria tal como la trietilamina, trimetilamina o piridina, en presencia de un ácido carboxílico tal como el ácido acético, propiónico o pivalico.

10

15

20

Los productos de la reacción de cloración son 6 beta-cloro-3-oxo- Δ^4 -esteroides. Si se requieren éteres o ésteres de dienol, pueden obtenerse, por ejemplo, por reacción con un ortoformato de trialcohol, por ejemplo, ortoformato de trietilo o de trimetilo, o un anhídrido de acilo, tal como el anhídrido acético o propiónico, en presencia de un ácido, por ejemplo ácido perclórico, toluen-p-sulfónico o sulfosalicílico.

25

30

Los éteres y ésteres de 6,11 beta-dicloro-dienol pueden ser convertidos en los correspondientes 3-oxo-

363068



5 $\Delta^{4,6}$ -esteroides por reacción con un agente oxidante, -
que sirve para convertir un éter o éster de dieno en una
cetona alfa,beta:gamma,delta-no saturada, por ejemplo el
dióxido de manganeso o el cloranilo, prefiriéndose el pri-
mero para la oxidación de los ésteres de dienol.

10 Los 6,11 beta-dicloro-3-oxo- $\Delta^{4,6}$ -esteroides
que tienen la estructura parcial II, y sus 17-ésteres, --
pueden ser obtenidos también por conversión de un 6,11 --
beta-cloro-3-oxo- $\Delta^{4,6}$ - esteroide con la estructura par-
cial VIII (que puede ser preparado por el procedimiento -
explicado en la memoria descriptiva citada, número - - -
349.900), a través de las estructuras parciales VII, VI,-
IV y III, permaneciendo inalterada la agrupación 3-oxo-
 $\Delta^{4,6}$ - en las reacciones implicadas.

15 Las 11 alfa,17 alfa-dihidroxi-19-norpregn-4-
eno-3,20-diona utilizada como material de partida en el -
Ejemplo 1 de los expuestos más adelante, puede ser prepa-
rada a partir de la 21-yodo-prednisolona, disponible de -
un modo relativamente fácil, por reducción, por ejemplo,-
20 con un agente reductor de sulfito, formándose 11 beta,
17 alfa-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona, que después
puede ser convertida, por tratamiento con una N-haloamida
o N-haloimida, por ejemplo N-bromosuccinimida o N-cloro--
succinimida, y en presencia de una base orgánica terciar-
25 ria tal como la piridina, quinoleína, etc., y tratamiento
posterior con dióxido de azufre para dar 17 alfa-hidroxi
-pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona que después es hecha aro-
mática, por ejemplo por reacción con cinz activado en pi-
ridina húmeda, en 3,17 alfa-dihidroxi-19-norpregna-1,3,5,
30 (10),9-tetraen-20-ona, que es hecha ~~reducional~~ con un - -

365068



agente de alcoholación, por ejemplo un halogenuro de alcohol o sulfato de dialcohol, tales como el yoduro de etilo o sulfato de dimetilo, para formar el correspondiente derivado de 3-alcoxi (por ejemplo el compuesto de 3-metoxi), que después es hecho reaccionar con reactivo protector de la cetona, por ejemplo un glicol, tal como el etilenglicol, para proteger el grupo 20-ceto-, y después reacción con diborano y subsiguiente tratamiento con peróxido de hidrógeno alcalino para formar el correspondiente compuesto de 11 alfa-hidroxi, que puede ser después reducido e hidrolizado, por ejemplo por reacción con un agente reductor de metal/amoniaco, tal como el litio en amoniaco líquido, y en presencia de una fuente de protones, tal como un alcohol, y terminando por una hidrólisis ácida para formar el producto deseado.

Para comprender mejor la invención se dan los Ejemplos siguientes, solamente como ilustración; todas las temperaturas son en ° C; a no ser que se indique de otro modo, las rotaciones ópticas fueron determinadas en disolución en cloroformo a una concentración de aproximadamente 1 % peso/volumen, y los espectros de U.V. fueron determinados en etanol.

Ejemplo 1.

11 alfa-hidroxi-19-norpregna-4,16-dieno-3,20-diona, y
11 alfa-hidroxi-16- alfa-metoxi-19-norpregn-4-eno-3,20-
diona.

Una disolución de 11 alfa-17 alfa-dihidroxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (2 g.) y clorhidrato de semicarbazida (2 g.) en metanol 4100 ml.) fué calentada bajo

363068



reflujo durante 2 horas. El metanol fué evaporado bajo -
presión reducida y al residuo le fué añadida agua. El sólido fué recogido por filtración.

5 Una disolución de este sólido, ácido pirúvico -
(2 ml.), agua (14 ml.) y ácido acético (40 ml.) fué ca-
lentada sobre un baño de vapor de agua durante 1 hora. -
La disolución fué concentrada después por evaporación ba-
jo presión reducida y distribuída entre acetato de etilo
y bicarbonato de sodio acuoso.

10 La capa orgánica fué lavada con agua, secada --
(SO₄Mg) y evaporada bajo presión reducida. El residuo --
(1,7 g.) fué dividido, por cromatografía preparativa de -
capa delgada, en dos fracciones; la cristalización de la
fracción menos polar (0,944 g.) a partir de acetona/éter
15 de petróleo (p. de ebullición 60-80° C) dió 11 alfa-hi-
droxi-19-norpregna-4,16-dieno-3,20-diona (0,57 g., 30 %),
de p. de f. 149-151° C, $[\alpha]_D^{25} + 21,9^\circ$ (c 0,8 en - -
CHCl₃), $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 238-9 mm (E 26.200).

20 La cristalización de la fracción más polar - -
(0,19 g.) a partir de acetona/éter de petróleo (p. de ebu-
llición 60-80° C) dió 11 alfa-hidroxi-16 alfa-metoxi-19-
norpregn-4-eno-3,20-diona (0,064 g., 3 %), de p. de f. -
172-176° C, $[\alpha]_D^{25} - 8,45^\circ$ (c 0,6, CHCl₃), $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH)
239 mm (E 15.750).

25

Ejemplo 2.

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

30

Una disolución de diazometano en éter, prepara-

363068



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

Pasadas 18 horas, los cristales que se habían depositado fueron separados por filtración (0,61 g.) y --recristalizados a partir de acetona, dando 11 alfa-hidroxi-1'-pirazolino-(4',3':16 alfa,17 alfa)-19-norpregna-4-eno-3,20-diona (0,455 g., 64 %), p. de f. 189-191° C --(con descomposición), $[\alpha]_D + 34,3^\circ$ (c 0,7, CHCl₃), λ máx. (EtOH) 239 nm (E 19.200).

Ejemplo 3.-

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

Una disolución de 11 alfa-hidroxi-1'-pirazolino-4',3':16 alfa,17 alfa)-19-norpregna-4-eno-3,20-diona --(0,36 g.) en dimetilformamida (12 ml..) fué calentada bajo reflujo durante 1 hora. La disolución fué concentrada después por evaporación a presión reducida, diluída con --agua y el sólido (0,285 g.) fué recogido por filtración.--La cristalización a partir de acetona dió 11 alfa-hidroxi-16-metil-19-norpregna-4,16-dieno-3,20-diona (0,218 g., 66 %), p. de f. 196-199° C $[\alpha]_D -38,8^\circ$ (c 1,0, CHCl₃), λ máx. (EtOH) 242 nm (E 24.600).

Ejemplo 4.-

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

363068



na.

11 alfa-hidroxi-16-metil-19-norpregna-4,16-dieno-3,20-diona (1 g., 0,003 moles) y cloruro de litio anhidro (1 g., 0,024 moles) en tetrahidrofurano seco agitado (18 ml.) fueron tratados a 0° C con N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)diethylamina (1 ml., 0,006 moles). La mezcla de reacción fué mantenida a 0° durante 10 minutos, y después distribuída entre acetato de etilo y agua. El residuo (1,07 g.) de la evaporación de la capa de acetato de etilo fué purificado por cromatografía preparativa y cristalización a partir de acetona/éter de petróleo (p. de ebullición 60-80° C), dando 11 beta-cloro-16-metil-19-norpregna-4,16-dieno-3,20-diona (0,169 g., 16 %), p. de f. 139-141° C, $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) 241 nm (ϵ 24.300).

Ejemplo 5.-

11 beta-cloro-19-norpregna-4,16-dieno-3,20-diona, y
11 beta-cloro-16 alfa-metoxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona.

Una disolución de 11 beta-cloro-17 alfa-hidroxi-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (0,8 g.) y clorhidrato de semicarbazida (0,8 g.) en metanol (40 ml.) fué calentada bajo reflujo durante 2 horas. La disolución fué concentrada después por evaporación bajo presión reducida y diluída con agua. El sólido fué recogido por filtración. Una disolución de este sólido, ácido pirúvico (2,5 ml.), agua (5 ml.) y ácido acético (16 ml.) fué calentada sobre un baño de vapor durante 1 hora.

La mezcla de reacción fué concentrada después por evaporación bajo presión reducida, y distribuída en--

363068



tre acetato de etilo y disolución de hidrogenocarbonato -
sódico acuoso. La capa orgánica fué lavada con agua, se-
cada (SO_4Mg) y evaporada bajo presión reducida. El resi-
duo (0,67 g.) fué dividido, por cromatografía preparativa
5 de capa delgada, en dos fracciones. La cristalización
de la fracción menos polar (0,38 g.) a partir de acetato
de metilo/éter de petróleo (p. de ebullición 60-80° C) --
dió 11 beta-cloro-19-norpregna-4,16-dieno-3,20-diona - -
(0,246 g., 32 %), p. de f. 183-184° C, $[\alpha]_D^{25} + 219^\circ$ --
10 (c 0,8, CHCl_3), $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) 237-8 nm (ϵ 31.500).

La cristalización de la fracción más polar - -
(0,124 g.) dió 11 beta-cloro-16 alfa-metoxi-19-norpregn-
4-eno-3,20-diona (0,047 g., 6 %), p. de f. 172-173° C, -
 $[\alpha]_D^{25} + 135^\circ$ (c 0,8, CHCl_3), $\lambda_{\text{máx.}}$ 238 nm (ϵ 18.350).

15 Ejemplo 6.-

11 beta-cloro-1'-pirazolino-(4',3':16 alfa, 17 alfa)-19-
norpregn-4-eno-3,20-diona, y 11 beta-cloro-2'-pirazolino
-(4',5':16 alfa, 17 alfa)-19-norpregn-4-eno-3,20-diona.

20 Una disolución de diazometano en éter, prepara-
da a partir de nitrosometilurea (1 g.), disolución de hi-
dróxido de potasio al 40 % (3 ml.) y éter (10 ml.) fué --
añadida a una disolución de 11 beta-cloro-19-norpregna-
25 4,16-dieno-3,20-diona (0,5 g.) en cloruro de metileno - -
(5 ml.). 18 horas después fué añadida agua, y la mezcla
de reacción fué agitada durante 30 minutos. Fué añadido
cloruro de metileno, y después la capa orgánica fué sepa-
rada, secada (SO_4Mg), y evaporada bajo presión reducida.--
30 El residuo fué dividido, por cromatografía preparativa --

363068



de capa delgada, en dos fracciones. La fracción menos po-
lar (0,38 g.) fué cristalizada a partir de acetato de me-
tilo/éter de petróleo (p. de ebullición 60-80° C), dando
11 beta-cloro-1'-pirazolino-(4',3':16 alfa,17 alfa)-19-
5 norpregn-4-eno-3,20-diona (0,24 g., 42 %), p. de f. 176-
177° C (descomposición), $[\alpha]_D^{240} + 240$ (c 0,8, CHCl₃), -
 $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) 237 nm (E 19,100).

La cristalización de la fracción más polar - -
(0,182 g.) a partir de acetato de metilo/éter de petróleo
10 (p. de ebullición 60-80° C) dió 11 beta-cloro-2'-pirazoli-
no-(4',5':16 alfa,17 alfa)-19-norpregn-4-eno-3,20-diona -
(0,12 g., 21 %), p. de f. 197° (descomp.), $[\alpha]_D =$
 $+ 389$ (c 0,6, CHCl₃), $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) 238 nm (E 20,700).

15 Ejemplo 7.-

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

11 beta-cloro-1'-pirazolino-(4',3':16 alfa,17
alfa)-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (0,375 g.) fué añadida
20 a Nujol (3,7 ml.) a 195° C. Después de 3 minutos a esta
temperatura, la mezcla de reacción fué enfriada y diluída
con éter de petróleo (p. de ebullición 40-60° C) deposi-
tándose una goma. El líquido sobrenadante fué decantado,
y la goma residual (0,29 g.) fué purificada por cromato-
25 grafía preparativa de capa delgada y cristalización a par-
tir de acetato de metilo/éter de petróleo (p. de ebulli-
ción 60-80° C), dando 11 beta-cloro-16-metil-19-norpreg-
na-4,16-dieno-3,20-diona (0,11 g., 32 %), p. de f. 138 -
140°, $[\alpha]_D^{157} + 157$ (c 0,5, CHCl₃), $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) 240 nm -
30 (E 26,100).

363068



Ejemplo 8.-

11 beta-cloro-16 alfa,17-alfa-epoxi-16 beta-metil-19-
norpregn-4-eno-3,20-diona, y 11 beta-cloro-16 alfa,17
alfa-epoxi-16 beta-metil-4-oxa-A-homo-19-norpregn-4a-eno
-3,20-diona.

Una disolución de ácido peroxitrifluoroacético, preparada a partir de anhídrido trifluoroacético (0,45 ml.), peróxido de hidrógeno de 90 % (0,075 ml.) y cloruro de metileno (1,5 ml.), fué añadida en cuatro porciones, durante 1 hora, con enfriamiento con hielo y agitación, a una mezcla de 11 beta-cloro-16-metil-19-norpregna-4,16-dieno-3,20-diona (0,5 g.), hidrógeno fosfato disódico en polvo (3,5 g.) y cloruro de metileno (10 ml.). Se separó luego el baño de enfriamiento y, después de un tiempo total de 2½ horas, la mezcla de reacción fué distribuída entre cloruro de metileno y una disolución acuosa de hidrógeno carbonato sódico. La capa orgánica fué lavada con agua, secada (SO₄Mg) y evaporada bajo presión reducida. El residuo (0,55 g.) fué dividido en dos fracciones por cromatografía preparativa de capa delgada. La cristalización de la fracción más polar (0,218 g.) a partir de acetato de metilo/éter de petróleo (p. de ebullición 60-80° C) dió 11 beta-cloro-16- alfa,17 alfa-epoxi-16 beta-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, CHCl₃), $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) 237 nm (ϵ 16.800).

La cristalización de la fracción menos polar (0,1 g.) a partir de metanol dió 11 beta-cloro-16-alfa, 17 alfa-epoxi-16 beta-metil-4-ox-A-homo-19-norpregn-4a-

363068



eno-3,20-diona (0,05 g., 9 %), p. de f. 174 - 176° C, $[\alpha]_D + 43,2^{\circ}$ (c 1,0, CHCl_3).

Ejemplo 9.-

5 11 beta-cloro-17- alfa-hidroxi-16-metileno-19-norpregn-4-eno-3,20-diona.

10 Una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético (0,1 ml. de disolución al 50 %) fué añadida a dioxano 4 7 ml.). Esta mezcla (0,3 ml.) fué añadida después a una disolución de 11 beta-cloro-16 alfa,17 alfa-epoxi-16 beta-metil-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (0,1 g.) en dioxano (3 ml.). Pasados 20 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fué distribuída entre cloruro de metileno y disolución acuosa de hidrógeno carbonato sódico. La capa orgánica fué lavada con agua, secada (SO₄Mg) y evaporada bajo presión reducida. La cristalización del residuo (0,1 g.) a partir de acetato de metilo/éter de petróleo (p. de ebullición 60-80° C) dió 11 beta-20 -cloro-17 alfa-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 CHCl_3), $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) 238 nm (ϵ 17.350).

Ejemplo 10.-

25 17 alfa-acetoxi-11 beta-cloro-16-metileno-19-norpregn-4-eno-3,20-diona.

30 Fué añadido anhídrido trifluoroacético (0,6 ml.) a una suspensión de 11 beta-cloro-17 alfa-hidroxi-16-metileno-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (0,3 g.) en ácido acético (3 ml.) a 60° C, bajo atmósfera de nitrógeno. La --

363068



mezcla fué calentada a 80° C durante 1½ horas, y después fué distribuída entre éter y disolución acuosa de hidrógeno carbonato sódico. La capa orgánica fué lavada con --
 5 agua, secada (SO₄Mg) y evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo (0,353 g.) fué purificado por cromatografía preparativa de capa delgada y cristaliza--
 ción a partir de éter, dando el compuesto del título --
 (0,176 g., 53 %), p. de f. 160-162° C, $[\alpha]_D^{25} = 39,8^{\circ}$ (c, 0,5), $\lambda_{máx.}$ 237 nm (ϵ 19.200).

10

Ejemplo 11.-

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

Una disolución de 11 beta-cloro-17-alfa-hidroxi-
 15 -16-metileno-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (0,363 g.) y --
 ácido p-toluensulfónico (0,363 g.) en ácido acético gla--
 cial (16 ml.) y anhídrido acético (8 ml.) fué dejada repo--
 20 sar a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla --
 de reacción fué vertida después sobre agua, y agitada has--
 ta que hubo sido hidrolizado el anhídrido acético en exce--
 so. El producto fué aislado por extracción con cloruro --
 de metileno, y purificado por cromatografía preparativa --
 de capa delgada, dando 17 alfa-acetoxi-11 beta-cloro-16-
 25 metileno-19-norpregn-4-eno-3,20-diona; $\lambda_{máx.}$ (EtOH) --
 236 nm (ϵ 14.300), con un valor del R_F en la cromatogra--
 fía de capa delgada idéntico al del producto del Ejemplo
 10.

25

Ejemplo 12.-

30

363068



11 alfa-formiloxi-16 alfa,17 alfa-metileno-19-norpregn-4-eno-3,20-diona.

10 Fué añadida 11 alfa-hidroxi-1'-pirazolino-(4', 3':16 alfa,17 alfa)-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (0,18 g., 0,5mmoles), a ácido fórmico (1,8 ml.) a 95° C. El calentamiento fué continuado durante 10 minutos. La mezcla de reacción fué distribuída después entre cloroformo y di- solución acuosa de hidrógeno carbonato sódico.

10 La capa orgánica fué lavada con agua y evaporada bajo presión reducida. El residuo (0,22 g.) fué purificado por cromatografía preparativa de capa delgada y -- cristalización a partir de acetona/éter de petróleo (p. de ebullición 60-80° C) dando el compuesto del título (42 mg., 23 %), p. de f. 180-184° C, $[\alpha]_D^{25} + 67^{\circ}$ (c 0,5), 15 $\lambda_{\text{máx.}}$ 237 nm (ϵ 18.200).

Ejemplo 13.--

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

20 330 mg. (0,93 m.moles) de 11 alfa-formiloxi-16 alfa,17 alfa-metileno-19-norpregn-4-eno-3,20-diona en metanol (10 ml.) fueron tratados con bicarbonato de potasio (100 mg.). La mezcla fué calentada hasta 50° C durante 2 25 horas. La mezcla de reacción fué vertida después en agua, sometida a extracción con cloroformo, lavada con bicarbonato de sodio acuoso y con agua, y secada (SO_4MG). El residuo (360 mg), después de la evaporación, fué cristalizado a partir de acetato de metilo/éter de petróleo (p. de ebullición 60-80° C) para dar el compuesto del título -- 30

363068



(229 mg., 75 %). La recristalización a partir de acetato de metilo/éter de petróleo (p. de ebullición 60-80° C) dió 210 mg (69 %), de p. de f. 151-154° C, $[\alpha]_D + 49^\circ$, $\lambda_{\text{máx.}} 239 \text{ nm}$ ($\epsilon 17.100$).

5

Ejemplo 14.-

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

10

11 beta-cloro-1'-pirazolino-(4',3':16 alfa,17 - alfa)-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (1,18 g., 0,003 moles) fué añadida a ácido fórmico (12 ml.) a 95° C. Se desprendió nitrógeno inmediatamente. La disolución fué calentada durante otros 10 minutos más y después fué sometida a extracción con cloroformo, lavada con bicarbonato de sodio acuoso y con agua, después secada (SO_4Mg). El residuo (1,9 g.), después de su evaporación, fué purificado por cromatografía preparativa de capa delgada y cristalización a partir de acetona/éter de petróleo (p. de ebullición 60-80° C) para dar el compuesto del título (0,26 g., 24 %), de p. de f. 156-159° C, $[\alpha]_D + 222^\circ$, $\lambda_{\text{máx.}} 238 \text{ nm}$ ($\epsilon 18.300$).

15

20

Ejemplo 15.-

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

25

11 alfa-hidroxi-16 alfa,17 alfa-metileno-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (90 mg., 0,27 m.moles) y cloruro de litio anhidro (90 mg, 2 m.moles) en tetrahidrofurano seco agitado (1,8 ml.), fueron tratados a 0° C con N-(2-cloro

30

363068



5 -1,1,2-trifluoroetil)-dietilamina (0,09 ml., 0,55 m.moles). La reacción fué mantenida a 0° C durante 4 horas, y después vertida en agua de hielo (20 ml.). La mezcla fué sometida a extracción con cloruro de metileno, lavada con agua, y secada (SO₄Mg). El residuo (0,2 g.), después de la evaporación, fué purificado por cromatografía preparativa de capa delgada y cristalización a partir de acetona/éter de petróleo (p. de ebullición 60-80° C), dando el compuesto del título (17 mg., 18 %), de p. de f. 156-10 158° C.

Ejemplo 16.-

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

15 Fué añadido anhídrido trifluoroacético (0,5 - ml.) a una suspensión de 11 beta-cloro-17 alfa-hidroxi-16-metileno-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (0,25 g.) en ácido propiónico (2,5 ml.), a 80° C y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fué mantenida a 80° C durante 20 2 horas, y después fué enfriada y distribuída entre agua y éter. La capa orgánica fué lavada con disolución acuosa de hidrógeno carbonato sódico, y después con agua. Fué secada (SO₄Mg) y evaporada bajo presión reducida. El residuo (0.295 g.) fué purificado por cromatografía preparativa de capa delgada, dando el compuesto del título --- 25 (0,2 g., 70 %), $[\alpha]_D - 41,9^\circ$ (c 0,6), $\lambda_{\text{máx.}} 236 \text{ nm}$ (E 18.300).

30 Ejemplo 17.-

363068



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

5 Una disolución de 11 beta-cloro-16- alfa,17 alfa-epoxi-16 beta-metil-4-oxa-A-homo-19-norpregn-4a-eno-3,20-diona (0,15 g.) en dioxano seco (4,5 ml.), fué tratada con una disolución de bromuro de hidrógeno (0,45 ml.), preparada a partir de ácido bromhídrico en ácido acético (0,1 ml. de disolución al 50 %) en diocano (7 ml.).

10 Después de $\frac{1}{2}$ hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fué distribuída entre cloruro de metileno y disolución acuosa de hidrógeno carbonato sódico. La capa orgánica fué lavada con agua, secada (SO_4Mg) y evaporada bajo presión reducida. El residuo fué purificado por cromatografía preparativa de capa delgada y cristalización a partir de éter, dando el compuesto del título (0,06 g., 40 %), p. de f. 181 - 187° C, $[\alpha]_D^{25} -44,7^{\circ}$ (c, 0,7).

20 Ejemplo 18.-

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

25 11 beta-cloro-17 alfa-hidroxi-16-metileno-4-oxa-A-homo-19-norpregn-4a-eno-3,20-diona (0,3 g.) en ácido acético, a 80° C y bajo atmósfera de nitrógeno, fué tratada con anhídrido trifluoroacético (0,6 ml.). La mezcla de reacción fué calentada a 80° C durante 2 $\frac{1}{2}$ horas. Después fué enfriada y distribuída entre agua y éter. La capa orgánica fué lavada con agua, secada (SO_4Mg) y evaporada bajo presión reducida. El residuo (0,33 g.) fué puri-

363068



5 ficado por cromatografía preparativa de capa delgada y --
cristalización a partir de acetato de metilo/éter de pe--
tróleo (P. de ebullición 60-80° C), dando el compuesto --
buscado (0,09 g., 27 %), p. de f. 204-205° C, $[\alpha]_D^{25}$ -
-92,5° (c, 0,6).

Ejemplo 19.-

3,17 alfa-diacetoxi-11 beta-cloro-16-metileno-19-nororeg-
na-3,5-dien-20-ona.

10 11 beta-cloro-17 alfa-hidroxi-16-metileno-19-
norpregna-4-eno-3,20-diona (0,363 g., 0,001 moles) en ben-
ceno seco a reflujo (20 ml.) fué tratada, bajo una co- -
rriente de nitrógeno seco, con acetato de isopropenilo --
15 (3 ml., 0,027 moles) y ácido p-toluensulfónico (0,02 g.).
La disolución fué sometida a reflujo con lenta destila- -
ción durante 7 horas; se fué añadiendo benceno/acetato -
de isopropenilo (10:1) para mantener el volumen constante.
Después de 3 horas fué añadida una cantidad adicional de
20 ácido p-toluensulfónico (20 mg.). Cuando llegó a ser com-
pleta la reacción, fué añadida piridina (0,3 ml.), y la -
mezcla de reacción fué repartida entre benceno y agua. -
La capa orgánica fué secada (SO_4Mg) y el residuo, después
de la evaporación, fué purificado por cromatografía prepa-
25 rativa de capa delgada y cristalización a partir de aceta-
to de metilo, dando el compuesto del título (191 mg., --
43 %), p. de f. 220-224° C, $[\alpha]_D^{25}$ -164° (c 0,5), $\lambda_{m\acute{a}x.}$
234 nm (ϵ 19.100).

30 Ejemplo 20.-

363068



17 alfa-acetoxi-6 beta,11 beta-dicloro-16-metileno-19-norpregna-4-eno-3,20-diona.

5 3,17 alfa-diacetoxi-11 beta-cloro-16-metileno-19-norpregna-3,5-dien-20-ona (1,1 g., 2,4 mmoles) en cloroformo seco y libre de etanol (22 ml.), trietilamina seca (4,5 ml.) y ácido acético glacial seco (6,6 ml.), a 0° C, fueron tratados con cloro en tetracloruro de carbono seco (22,5 ml. de 0,219 molar). La disolución fué agitada a 0° C durante 1 hora, después vertida en éter, lavada con agua (x 3), secada (SO₄Mg), filtrada y evaporada. El residuo (1,5 g.) fué tomado en ácido acético glacial (25 ml.) y calentado bajo atmósfera de nitrógeno, sobre un baño de vapor de agua, durante 30 minutos. El ácido acético fué separado a presión reducida para dar 17 alfa-acetoxi-6 beta,11 beta-dicloro-16-metileno-19-norpregna-4-eno-3,20-diona cruda (1 g.).

Ejemplo 21.-

20 17 alfa-acetoxi-6,11 beta-dicloro-3-etoxi-16-metileno-19-norpregna-3,5-dien-20-ona.

25 17 alfa-acetoxi-6 beta,11 beta-dicloro-16-metileno-19-norpregna-4-eno-3,20-diona (338 mg, 0,77 m.moles) y ortoformato de trietilo (2,5 ml.) en dioxano seco (6,3 ml.), fueron tratados con ácido sulfosalicílico (32 mg.) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. 2 horas después fué añadida una cantidad adicional de ácido sulfosalicílico (10 mg.). Después de una hora más, fué añadida priridina (6 gotas) y la mezcla de reacción fué dividida entre éter y agua. La capa de éter fué lavada -

363068



5 con agua (dos veces), secada (SO_4Na_2) y evaporada. El residuo (380 mg.) fué purificado por cromatografía preparativa de capas y cristalización a partir de acetato de metilo/éter de petróleo (p. de ebullición 60-80° C) que contenía una gota de piridina, para dar el compuesto del título (70 mg., 19 %). de p. de f. 158-159° C (descomposición), $[\alpha]_D -164^\circ$ (c 0,5), $\lambda_{\text{máx.}}$ 251 (ϵ 19.400).

Ejemplo 22.--

10 17 alfa-acetoxi-6,11 beta-dicloro-16-metileno-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona.

15 17 alfa-acetoxi-6,11 beta-dicloro-etoxi-16-metileno-19-norpregna-3,5-dien-20-ona (0,555 g., 1,19 mmoles) y dióxido de manganeso (2,7 g.), fueron agitados conjuntamente a temperatura ambiente, y se añadió ácido acético (20 ml.) que contenía agua (2 ml.). Pasados 15 minutos, la disolución fué filtrada a través de tierra de diatomas. El dióxido de manganeso fué lavado con acetona, y los líquidos de lavado combinados, y el de filtrado, fueron evaporados bajo presión reducida. El residuo fué purificado por cromatografía preparativa de capa delgada y cristalización a partir de acetato de metilo/éter de petróleo (p. de ebullición 60-80° C), dando el compuesto del título (0,222 g., 43 %), p. de f. 197-199° C (con descomposición), $[\alpha]_D - 51^\circ$ (c 0,5), $\lambda_{\text{máx.}}$ 279 nm (ϵ 22.900).

Ejemplo 23.--

30 6,11 beta-dicloro-19-norpregna-4,6,16-trieno-3,20-diona.

363068



y 6,11 beta-dicloro-16 alfa-metoxi-19-norpregna-4,6-dieno
-3,20-diona.

5 Una disolución de 6,11 beta-dicloro-17 alfa-hi-
droxi-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona (0,38 g., 1 mmol)
(preparada por el procedimiento del Ejemplo 28 de la Memo-
ria descriptiva de la solicitud de patente ya citada núme-
ro 349.900, seguido de hidrólisis del grupo 17 alfa-aceto-
xi con bicarbonato de potasio en metanol) y clorhidrato -
10 de semicarbazida (0,38 g.) en metanol (20 ml.) fué calen-
tada bajo reflujo durante 2 horas. La disolución fué con-
centrada después bajo presión reducida, y diluída con - -
agua. El sólido fué recogido por filtración. Una disolu-
ción de este sólido, ácido pirúvico (0,4 ml.), agua (2 --
15 ml.) y ácido acético (7 ml.) fué calentada sobre un baño
de vapor durante 1 hora. La mezcla de reacción fué con-
centrada después por evaporación bajo presión reducida, -
y distribuída entre acetato de etilo y disolución de hi-
drogenocarbonato sódico. La capa orgánica fué lavada con
20 agua, secada (SO_4Mg) y evaporada bajo presión reducida, -
El residuo (0,35 g.) fué dividido en dos fracciones por -
cromatografía preparativa de capa delgada. La cristaliza-
ción de las fracciones menos polares (0,15 g.) a partir de
acetato de metilo/éter de petróleo (p. de ebullición 60-
25 80° C) dió 6,11 beta-dicloro-19-norpregna-4,6,16-trieno-
3,20-diona (0,12 g., 33 %), p. de f. 158-160° C, $[\alpha]_D$
+ 270° (c, 0,5), $\lambda_{\text{máx.}}$ 238, 280 nm (ϵ 13.700, 23.500).

30 A partir de otra preparación a una escala de 7
g., la cristalización de la fracción más polar (0,49 g.)
a partir de acetato de metilo, dió 6,11 beta-dicloro-16 al-

363068



5 fa-metoxi-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona (0,365 g., -
5 %), p. de f. 160-162° C (con descomposición) $[\alpha]_D^{25} +$
150°, $\lambda_{\text{máx.}}$ 280 nm. (Encontrado: C, 63,2; H, 6,6; -
Cl, 17,7; $C_{21}H_{26}Cl_2O_3$ requiere: C, 63,5; H, 6,6; Cl
17,8 %).

Ejemplo 24.-

6,11 beta-dicloro-1'-pirazolino-(4',3':16 alfa,17 alfa)-
19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona.

10

15

Una disolución de diazometano en éter, prepara-
da a partir de nitrosometilurea (0,5 g.) fué añadida a una
disolución de 6,11 beta-dicloro-19-norpregna-4,6,16--
trieno-3,20-diona (0,25 g.) en cloruro de metileno (2,5 -
ml.). Pasadas 18 horas, los cristales que se habían depo-
sitado fueron separados por filtración, dando el compues-
to del título (0,227 g., 82 %), de p. de f. 169-170° C --
(con descomposición), $[\alpha]_D^{25} + 241^\circ$ (c, 0,8), $\lambda_{\text{máx.}}$ --
278 nm (ϵ 11.300).

20

Ejemplo 25.-

6,11 beta-dicloro-16 alfa,17 alfa-metileno-19-norpregna-
4,6-dieno-3,20-diona.

25

30

A ácido fórmico (4 ml.) a 100° C se añadió 6,11
beta-dicloro-1'-pirazolino-(4',3':16 alfa,17 alfa)-19-nor-
pregna-4,6-dieno-3,20-diona (0,407 g.). La mezcla de --
reacción fué calentada sobre un baño de vapor de agua du-
rante 15 minutos, y después fué concentrada en vacío. El
residuo fué dividido entre disolución acuoso de hidrógeno
carbonato sódico y cloruro de metileno. La capa orgánica

363068



fué lavada con agua, secada (SO_4Mg) y evaporada bajo presión reducida. El residuo (0,39 g.) fué purificado por cromatografía preparativa de capa delgada y cristalización a partir de acetato de metilo/éter de petróleo (p. de ebullición 60-80° C), dando el compuesto del título (0,172 g., 45 %), p. de f. 202-204° C, $[\alpha]_D + 265^\circ$ (c, 0,8), $\lambda_{m\acute{a}x.}$ 280 nm (ϵ 22.700).

Ejemplo 26.-

6,11 beta-dicloro-1'-pirazolino-(4',5':16 alfa,17 alfa)-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona.

6,11 beta-dicloro-1'-pirazolino-(4',3':16 alfa, 17 alfa)-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona (0,25 g.) en metanol (40 ml.) que contenía ácido clorhídrico concentrado (0,025 ml.), fué hecha hervir durante 5 minutos, y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fué concentrada después en vacío y el residuo fué distribuído entre cloruro de metileno y disolución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica fué lavada con agua, secada (SO_4Mg) y evaporada bajo presión reducida. El residuo (0,215 g.) fué purificado por cromatografía preparativa de capa delgada y cristalización a partir de metanol, dando el compuesto buscado (0,077 g., 31 %), p. de f. 192° C (con descomposición), $[\alpha]_D + 386^\circ$ (c 0,5), $\lambda_{m\acute{a}x.}$ 280 nm (ϵ 23.800).

Los siguientes Ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas según la invención:

A. Tabletas o comprimidos por vía oral.- (administra

363068



B. Comprimidos o tabletas para administración oral. (para administración intermitente).

5	(b) 17 alfa-acetoxi-11 beta-cloro-16-metileno-19-norpregn-4-eno-3,20-diona (microfina)	0,5 mg.
	(c) Etinil estradiol (microfino)	0,05 mg.
	Almidón (malla de 251 micras)	10,5 mg.
10	Lactosa (malla de 251 micras)	67,15 mg.
	Estearato de magnesio (malla de 152 micras)	0,8 mg.

(b) y (c) son molidos en molino de bolas separadamente -- con cantidades muy pequeñas de lactosa, son mezclados, y se procede como en el Ejemplo A, tratando la mezcla de (b) y (c) como (a) en el Ejemplo citado. Naturalmente, los comprimidos han de ser sometidos a presión en diferentes troqueles, con 80 mg. por tableta, y si es necesario, pueden ser recubiertos después.

20

C. Inyección de acción prolongada. (Intramuscular profunda).

25	(d) 17 alfa-acetoxi-6,11 beta-dicloro-16-metileno-19-norpregna-4,6-dieno-3,20-diona. (Estéril)	10,0 mg.
	Estearato de aluminio, 1,5 % peso/peso, gelificado en aceite de cacahuete winterizado para dar	0,5 ml.

30 La base es preparada calentando conjuntamente el estearato

363068



14 FEB 1969

to de aluminio dispersado en el aceite de cacahuete hasta que se efectúa la disolución y el espesamiento tiene lugar a 90° C aproximadamente. Es cerrado el recipiente, y, con agitación continua, la base es esterilizada por calentamiento a 150° C durante 1 hora. Se enfría rápidamente a 55° C. Se tritura asépticamente el (d) con la base y se hace pasar a través de un molino de refino y se mezcla para obtener una dispersión homogénea. Se envasa en cápsulas unitarias.

10

D. Inyección acuosa (acción prolongada)

- (e) 3,17 alfa-diacetoxi-11 beta-cloro-16-metileno-19-norpregna-3,5-dieno-20-ona 10,0 mg.
- (f) Carboximetil celulosa de sodio 10 mg.
- (g) Nonex, 52 (un oleato de polietilenglicol, suministrado por la Union Carbide de Grafton St., Londres, W.1) 0,01% (peso/volumen) en la inyección final.
- (h) Almidón formalinado 20 mg.
- Vehículo (en recipiente separado), una disolución estéril de sorbitol, al 10 % (peso/peso) 1 ml.

25

30

(f) y (h) son esterilizados separadamente por medio de calor seco. Es disuelto (g) en un poco de cloroformo, es esterilizado por filtración y dispersado en los polvos (f) y (h) esterilizados y mezclados. Se separa el cloroformo

363068



y se mezclan los polvos en un molino de bolas, dando una mezcla homogénea.

5 Son preparados cristales estériles de (e) en 2 intervalos de tamaños de partículas, aproximadamente, 15-25 micras y 30-40 micras, tomando porciones aproximadamente iguales de cada uno de ellos. Estos cristales son mezclados con la base, y se distribuyen asépticamente 55 mg. de la mezcla seca resultante en ampollas estériles y se cierran herméticamente. La inyección se prepara de nuevo
10 antes de su empleo, añadiendo 1 ml. del vehículo de sorbitol a la mezcla seca, y agitándola para obtener una suspensión.

15 E. Injerto (de absorción) en comprimidos.

(j) 17 alfa-acetoxi-11 beta-cloro-16-
metileno-19-norpregn-4-eno-3,20-
diona (microfina) 30 mg.

20 Pueden ser preparados injertos en comprimidos por métodos convencionales, tales como compresión vigorosa del material estéril puro o por fusión, fundiéndolos y dándolos forma por colada en un molde. Los injertos son envasados en recipientes estériles impermeables a la humedad.

25 La cantidad de ingrediente activo en un injerto está relacionada con la duración requerida; con la forma, con el área superficial y la absorción media requerida de la formulación.

30 F. Pesario intravaginal para uso veterinario (Para ovejás)

363068



1A

(k) 17 alfa-acetoxi-6,11 beta-dicloro
-16-etileno-19-norpregna-4,6-die
no-3,20-diona

20,0 mg.

5

Se disuelve (k) en etanol suficiente y se esteriliza por
filtración. Los pesarios o tapones pueden ser preparados
de forma convencional absorbiendo la cantidad requerida -
de disolución en etanol sobre rollos de gasa estéril o es
ponjas plásticas de poro fino, evaporando el etanol bajo
vacío, y protegiendo el inserto vaginal en un envase esté
ril, adecuado para su administración. La dosis necesaria
para las preparaciones veterinarias depende, naturalmen--
te, del animal de que se trate.

10

15

Esta solicitud que corresponde a la presentada
en Gran Bretaña, el 29 de enero de 1.968, bajo el número
4570/68 provisional, se acoge a los beneficios del artícu
lo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

- REIVINDICACIONES -

25

30

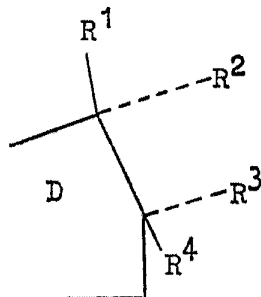
Los puntos de Invención propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten

363068



te de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

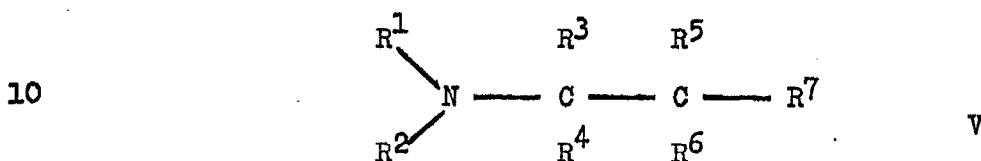
1.- Un procedimiento para la preparación de 9alfa-no sustituidos-11beta-cloro-19-nor-esteroides que tienen la siguiente estructura en el anillo de mayúscula,



en la que R^1 es un grupo acilo, tal como un grupo acetilo o aciloxiacetilo; R^2 es un grupo hidroxilo o aciloxi o un átomo de hidrógeno; R^3 es un grupo metoxi ó R^2 y R^3 constituyen conjuntamente un enlace carbono-carbono o un grupo epoxi o metileno, o, juntamente con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un agrupamiento 1'-pirazolino-(4',3':16alfa,17alfa)- ó 2'-pirazolino-(4',5':16alfa,17alfa)-: R^4 es hidrógeno o un grupo metilo; o R^4 y R^3 pueden formar conjuntamente un grupo metileno; en el que un 16-no sustituido-17alfa-hidroxi-17beta-acil-11beta-cloro-19-nor-esteroide es hecho reaccionar con una sal de semicarbazida, seguida por disociación de la semicarbazona formada con el grupo carbonilo del agrupamiento de acilo, para formar un 16-no sustituido-17beta-acil- Δ^{16} -esteroide, siendo separado cualquier 16alfa-metoxi-esteroide formado; seguido, cuando es requerido un 1'-pirazolino-(4',3':16alfa,17alfa)- ó 2'-pirazolino-(4',5':16alfa,17alfa)-esteroides no sustituidos, por reacción con diazometano es un disolvente inerte; seguido, cuando es requerido un 17beta-acil-16,17-metile-



no esteroide, por reacción del 1'-pirazolino esteroide,
 en un medio ácido, ó, cuando es requerido un 16-metil-17
 beta-acil- Δ^{16} -esteroide, por pirolisis de el 1'-pirazo-
 lino-(4',3': 16alfa,17alfa)-esteroide en un medio no áci
 do, o dicho 16-metil-17beta-acil- Δ^{16} -esteroide o dicho
 17beta-acil-16,17-metileno esteroide es preparado por --
 reacción del correspondiente 11alfa-hidroxiesteroide con
 un reactivo de la fórmula general



15 en la que R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son grupos alcohol o grupos aralcohol o arilo, o juntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, comprenden un radical heterocíclico que, si se desean, contiene más hetero-átomos;
 20 R^3 es un átomo de cloro o un átomo de fluor; R^4 es un átomo de cloro o un átomo de fluor y R^5 es hidrógeno o R^4 y R^5 representan conjuntamente un enlace carbono-carbono;
 25 R^6 es un átomo de cloro o un átomo de fluor y R^7 es un átomo de cloro o de fluor o un grupo trifluoro-metilo, siendo efectuada la reacción en presencia de iones cloruro cuando ninguno de los R^3 y R^4 es cloro, o con una fosfina de triarilo o fosfito de triarilo y cloro o un cloroalcano, o por reacción del correspondiente 11alfa-arilsulfonato u 11alfa-alcohilsulfonato con un manantial de iones cloruro; seguido, cuando es requerido un 16beta-metil-16alfa,17alfa-epoxi-17beta-acil-esteroide, por reacción del 16-metil- Δ^{16} -esteroide con peróxido de hidrógeno bajo condiciones alcalinas

30

363068



o con un per-ácido, que se separa de cualesquiera de las
11beta-cloro-16alfa,17alfa-epoxi-16beta-metil-4-oxa-4-ho-
mo-4a-ene-3,20-diona que pueden ser formadas, seguido, -
cuando es requerido un 16-metilen-17alfa-hidroxi o -acilo
5 -xisteroides, por reacción del 16alfa,17alfa-epoxi este-
roide con un ácido en presencia o ausencia de un anhídri-
do de acilo, seguido cuando es producido un 17alfa-hidro-
xi esteroide y es requerido un 17alfa-aciloxi esteroide,
por esterificación; seguido, cuando es requerido un 3,17
10 alfa-diaciloxi- $\Delta^{3,5}$ -16-metileno esteroide, por reacción
del correspondiente 3-oxo Δ^4 -16-metileno-17alfa-hidroxi-
ó 17alfa-aciloxi esteroide con un reactivo de esterifica-
ción de enoles; seguido, cuando es requerido el corres-
pondiente 17alfa-aciloxi-6beta,11beta-dicloro-16-metile-
15 no-3-oxo Δ^4 -esteroide, por reacción de éster de enol con
un agente de cloración; seguido, cuando es requerido el
correspondiente 16-metileno-17alfa-aciloxi-6,11beta-diclo-
ro- $\Delta^{3,5}$ -esteroide 3-éter o éster, por esterificación o -
eterificación del enol; seguido, cuando es requerida la
20 correspondiente cetona alfa,beta:gamma,delta-no saturada
por reacción con un reactivo de oxidación que sirve para
convertir un éter o éster de dienol en una cetona alfa,be-
ta:gamma,delta-no saturada.

25 2.- Un procedimiento según la reivindicación
1, en el cual R^1 es, en el esteroide preparado, un grupo
acilo alifático con 2 a 8 átomos de carbono.

3.- Un procedimiento según la reivindicación
2, en el cual el grupo acilo en el esteroide preparado es
un grupo acetilo.

30 4.- Un procedimiento según cualquiera de - -

363068



las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de esteroides que tienen un átomo de cloro ó flúor ó un grupo metilo en posición 6; un grupo oxo, oxo protegido, hidroxilo ó hidroxilo protegido en la posición 3; y/o enlaces dobles en una ó más de las posiciones 1-2, 3-4, 4-5, 5-6, 5-10- y/o 6-7-.

5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual el esteroide preparado tiene uno ó más grupos, sustituidos ó no sustituidos, alifáticos, cicloalifáticos, aralifáticos ó aril aciloxi.

6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual el esteroide preparado tiene uno o más grupos acetoxi, propioniloxi, hexa-hidrobenzoiloxi, beta-fenilpropioniloxi o benzoiloxi.

7.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el esteroide preparado tiene uno o más grupos alcoxi que tienen de uno a 5 átomos de carbono, grupos aralcoxi ó ariloxi, grupos cetál ó grupos éter de enol.

8.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el esteroide preparado tienen un grupo 3-oxo y un enlace doble 4,5 ó enlaces dobles en las posiciones 4-5 y 6-7; ó un grupo 3-aciloxi ó 3-éter, y enlaces dobles en las posiciones 3-4 y 5-6.

9.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en el cual la pirolisis de la semicarbazona es efectuada por reacción con ácido piruvico.

10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el manantial de iones cloruro utiliza-

16 JI



do con el reactivo de fórmula 5 ó con el 11-alfa-arilsulfonato ó -alcohol sulfonato es un cloruro de un metal alcalino ó un hidroccloruro de una base orgánica terciaria ó un cloruro de una base orgánica cuaternaria.

5 11.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el reactivo de fórmula V es N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-dietilamina.

10 12.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el perácido, cuando es usado, es ácido peroxitri-fluoroacético.

13.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el reactivo de oxidación es cloroanil ó dióxido de manganeso.

15 14.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el reactivo de cloración utilizado para la introducción de un sustituyente 6beta-cloro es cloruro molecular ó una N-cloro-amida-imida ó -idantoina.

20 15.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el agente de esterificación de enol es acetato de isopropenilo.

16.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el ácido usado para hidrolizar el 16,17-epoxi esteroide es bromuro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno, ó ácido sulfúrico, perclórico ó fórmico.

25 17.- Un procedimiento según la reivindicación 16, en el cual cualquier anhídrido usado en combinación con el ácido es el anhídrido de un ácido alifático inferior, que es añadido directamente ó es producido en la mezcla de reacción por adición de anhídrido trifluoroacético y el citado ácido alifático inferior.

30

15-6-70



16 JUN

18.- Un procedimiento para la preparación
de 9alfa-no-sustituidos-11beta-cloro-19-nor-esteroides.

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

5. Esta Memoria consta de cincuenta y una ho-
jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 JUN. 1970

P.A.

Alberto de ~~Alarcón~~

Por Poder,

363068