

RAN 4104/122



30705

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMOESTEROIDES", a favor de la firma suiza F. HOFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

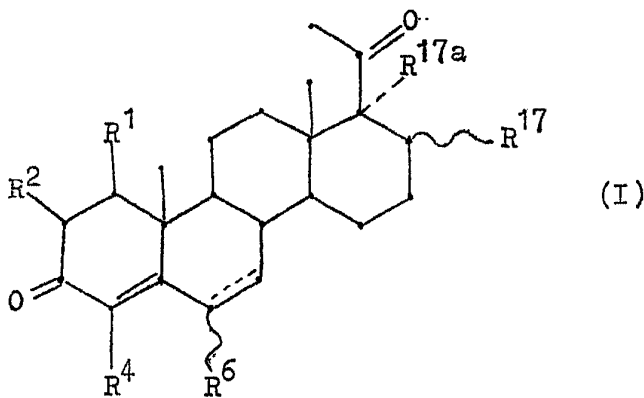
El presente invento se refiere a esteroides. Más concretamente, el invento se refiere a D-homoesteroides, a un procedimiento para su preparación y a las preparaciones farmacéuticas que los contienen.

5.

Los D-homoesteroides proporcionados por el presente invento tienen la fórmula general siguiente :



5.

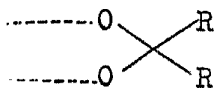


10. en la que R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o juntos representan un grupo de la alfa, 2 alfa-metileno o un enlace C-C,

15. R^4 representa un átomo de hidrógeno o de cloro, R^6 representa un átomo de hidrógeno, de flúor, de cloro o de bromo o un grupo de metilo,

R^{17} representa un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo, metileno, aciloxilo o alooxilo y

20. R^{17a} y R^{17} representan un grupo de metilo o aciloxilo o juntos representan un grupo de la fórmula



25. en la que cada R representa, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior o fenilo o una R representa un grupo de alcoxilo inferior y en donde de la línea de trazos en la posición 6,7 denota un enlace C-C opcional.

Un grupo aciloxílico puede derivarse de un ácido carboxílico alifático saturado o insaturado, un ácido



- carboxílico cicloalifático, aralifático o un ácido carboxílico aromático, de preferencia conteniendo 15 átomos de carbono a lo sumo. Ejemplos de estos ácidos son el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido pivalico, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido caproico, el ácido enántico, el ácido undecilénico, el ácido oleico, el ácido ciclopentilpropiónico, el ácido ciclohexilpropiónico, el ácido fenilacético y el ácido benzoico. Los grupos aciloxílicos preferidos son los grupos alcanoloxílicos que contienen de 1 a 7 átomos de carbono. Los grupos alcoxílicos pueden ser grupos de cadena lineal o ramificada, de preferencia conteniendo 15 átomos de carbono a lo sumo. En especial se prefieren los grupos alcoxílicos inferiores. Los grupos de alquilo inferior y de alquilo inferior contienen, de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente el metilo y el etilo o el metoxilo y el etoxilo.

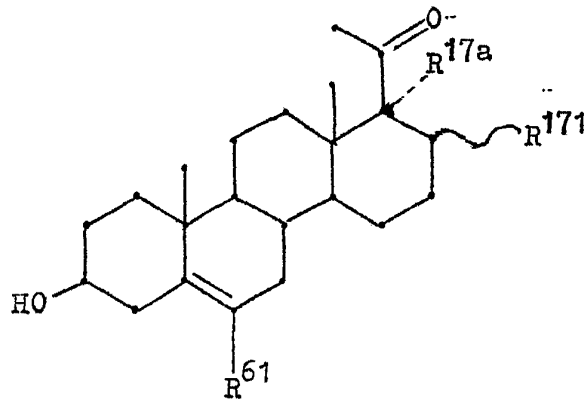
- Un grupo alquílico presente en la posición 17 y, en el caso de D-homosteroides 6,7-saturados, un sustituyente en la posición 6, pueden tener la configuración alfa o beta. Se prefieren los isómeros alfa.

- Según el procedimiento proporcionado por el presente invento, los D-homosteroides de la fórmula I antes expuesta se preparan
- a) oxidando la agrupación 3-hidroxi-delta⁵ en un D-homosteroide de la fórmula general



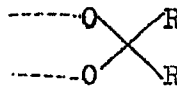
25

5.



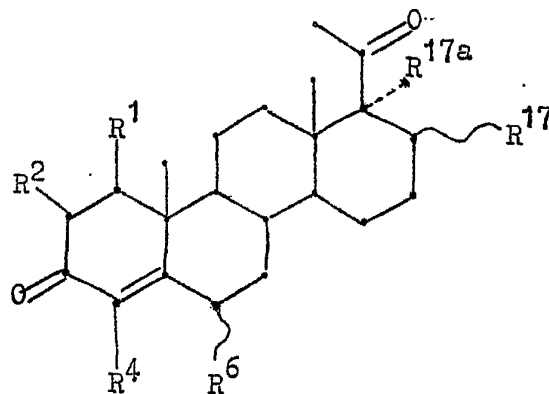
(II)

- en la que
10. R^{61} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metílico,
- R^{171} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metílico, aciloxílico o alcoxílico y
- R^{17a} representa un grupo metílico o aciloxílico
15. o bien
- R^{17a} y R^{171} juntos representan un grupo de la fórmula



- en la que R tiene el significado antes expuesto, para convertir la en la agrupación 3-ceto-delta⁴, 3-ceto-delta^{4,6} o 3-ceto-delta^{1,4,6}, o
20. b) deshidrogenando un D-homosteroide de la fórmula general

25.



(III)



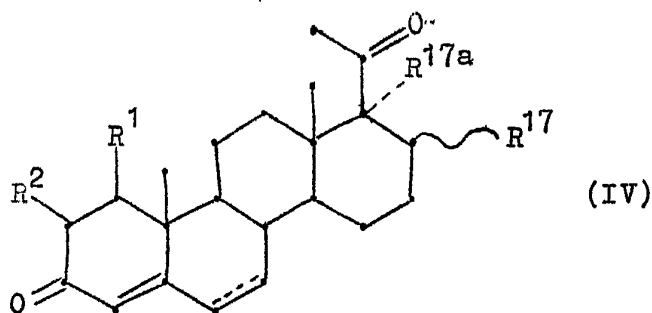
en la que

R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^{17} y R^{17a} tienen el significado expuesto antes,

en la posición 1,2 y/o en la posición 6,7 en el caso en que R^1 y R^2 representen, cada uno, un átomo de hidrógeno, o en la posición 6,7 en el caso en que R^1 y R^2 juntos representen un grupo alfa,2alfa-metilénico o un enlace C-C, o deshidrogenando un derivado 6-dehidro de un D-homosteroide de la fórmula III en donde R^1 y R^2 representan, cada uno,

10. un átomo de hidrógeno en la posición 1,2, o bien
c) fluorando, clorando o bromando un D-homosteroide de la fórmula general

15.



20.

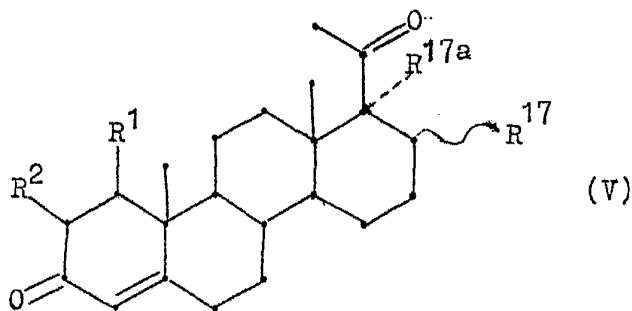
en la que

R^1 , R^2 , R^{17} , R^{17a} y la línea de trazos en la posición 6,7 tienen el significado antes indicado,

25. en la posición 6 y, si se desea, isomerizando un 6beta-isómero obtenido para convertirlo en el 6alfa-isómero,
o bien
d) metilando un D-homosteroide de la fórmula general



5.



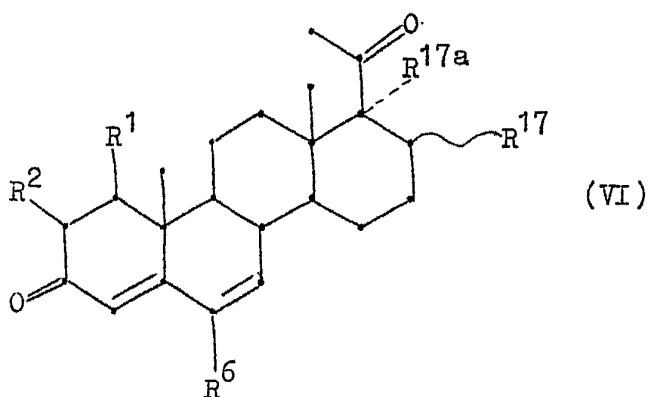
10. en la que
 R^1, R^2, R^{17} y R^{17a} tienen el significado expuesto
 antes,

en la posición 6,

o bien

e) clorando un D-homosteroide de la fórmula general

15.



20.

en la que
 R^1, R^2, R^6, R^{17} y R^{17a} tienen el significado antes
 expuesto,

25.

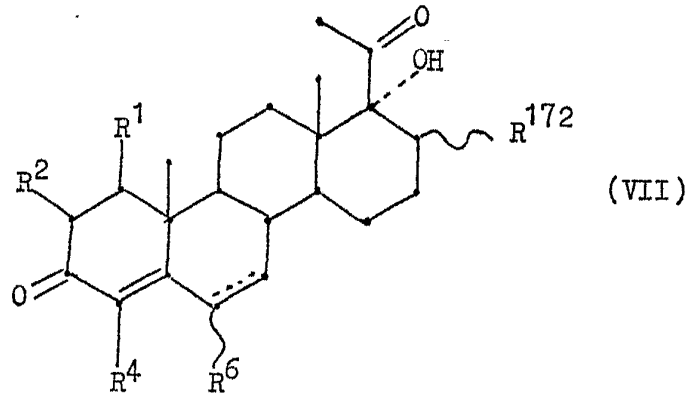
en la posición 4,

o bien

f) acilando el grupo (s) hidroxílico(s) en un D-homosteroide de la fórmula general



5.



en la que
10. R^1, R^2, R^4, R^6 y la línea de trazos en la posición 6,7 tienen el significado expuesto antes y

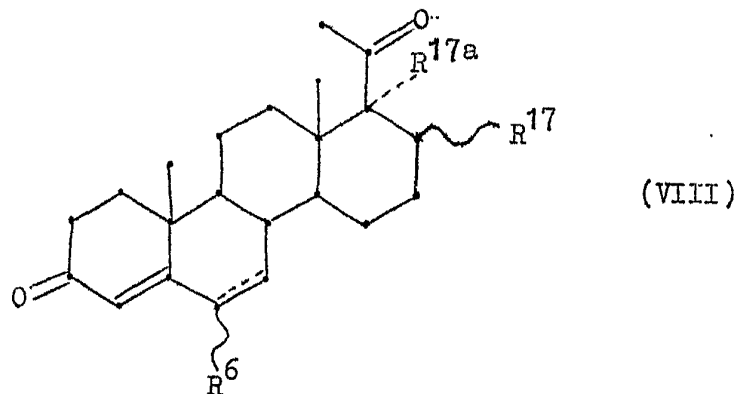
R^{172} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metílico, metilénico, hidroxílico, aciloxílico o alcoxílico,

15.

o bien

g) adicionando un grupo metilénico al doble enlace 1,2 de un D-homoesteroide de la fórmula general

20.



25.

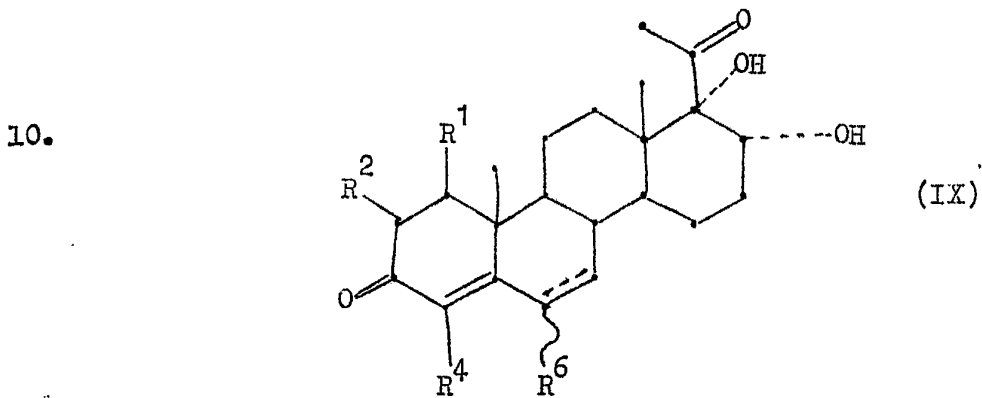


en la que

R^6 , R^{17} , R^{17a} y la línea de trazos en la posición 6,7 tienen el significado antes expuesto,

5. o bien

h) convirtiendo la agrupación 17,17a-dihidroxílica en un D-homosteroide de la fórmula general



en la que

R^1 , R^2 , R^4 , R^6 y la línea de trazos en la posición 6,7 tienen el significado antes expuesto, en un grupo cetálico de la fórmula

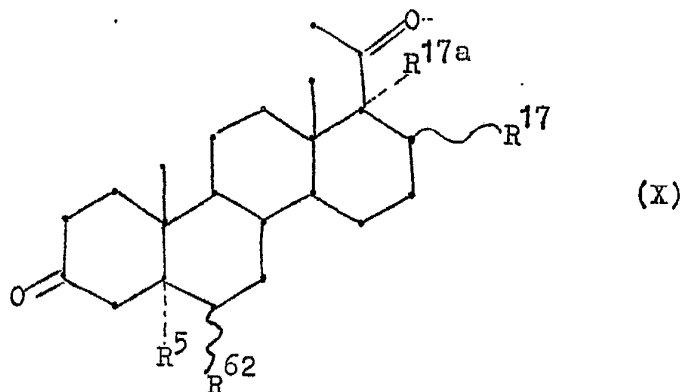


en la que

R tiene el significado antes indicado,

o bien

25. i) sometiendo un D-homosteroide de la fórmula general





en la que

- R^{17} y R^{17a} tienen el significado antes indicado,
 R^5 representa un átomo de flúor, cloro o bromo o un grupo hidroxílico y
5. R^{62} representa un átomo de flúor, cloro o bromo o un grupo metílico,
a una disociación de HR^5 .

- La oxidación de un D-homoesteroide de la fórmula II de conformidad con la modalidad a) del presente procedimiento puede llevarse a cabo según el procedimiento de Oppenauer (por ejemplo, mediante isopropilato de aluminio), o con un agente oxidante tal como trióxido de cromo (por ejemplo, reactivo de Jones), o según el procedimiento de Pfitzner-Moffatt por medio de sulfóxido de dimetilo/diciclohexilcarbodiimida (la delta⁵-3-cetona inicialmente obtenida requiere subsiguiente isomerización para formar la delta⁴-3-cetona), o utilizando piridina/trióxido de azufre. Cuando se utiliza uno de los agentes de oxidación antes citados se obtiene un D-homoesteroide que contiene una agrupación 3-ceto-delta⁴. Cuando se utiliza un agente de oxidación tal como $Br_2/Id.Br/Id_2CO_3$ en dimetilformamida o cuando la oxidación se lleva a cabo según el procedimiento de Oppenauer en presencia de benzoquinona, la oxidación da un D-homoesteroide que contiene una agrupación 3-ceto-delta^{4,6}. La 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona es apropiada, por ejemplo, para la oxidación a un D-homoesteroide que contenga una agrupación 3-ceto-delta^{1,4,6}.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

La 1,2-deshidrogenación de un D-homoesteroide de la fórmula III según la modalidad b) del presente procedi-



miento puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo en forma microbiológica o utilizando un agente deshidratante tal como dióxido de selenio, 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona, cloranilo, triacetato de talio

5. o tetraacetato de plomo. Los microorganismos apropiados para la 1,2-deshidrogenación son, por ejemplo, Schizomyces, especialmente aquellos del género Arthrobacter (por ejemplo, A. simplex ATCC 5946), Bacillus (por ejemplo, B. lentus ATCC 13805 y B. sphaericus ATCC 7055). Pseudomonas (por ejemplo P. aeruginosa IFO 3505), Flavobacterium (por ejemplo F. flavescens IFO 3058), Lactobacillus (por ejemplo, L. brevis IFO 3345) y Nocardia (por ejemplo, N. opaca ATCC 4276).

15. La introducción de un doble enlace delta⁶ en un D-homoesteroide de la fórmula III puede llevarse a cabo, por ejemplo, utilizando una benzoquinona substituida tal como cloranilo [véase J. Am. Chem. Soc. 82, 4293 (1960); 81, 5951 (1959)] o utilizando 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona o utilizando dióxido de manganeso [véase J. Am. Chem. Soc. 75, 5932 (1953)].

20. Un 1,4,6-trisdehidro-D-homoesteroide puede obtenerse directamente a partir de un D-homoesteroide de la fórmula III, en donde R¹ y R² representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, utilizando 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona o cloranilo.

25. La halogenación de un D-homoesteroide de la fórmula IV en la posición 6, de conformidad con la modalidad c) del presente procedimiento, puede llevarse a cabo de forma de por sí conocida. Un D-homoesteroide 6,7-



- saturado de la fórmula IV puede halogenarse mediante tratamiento con un agente halogenante tal como una N-haloamida o imida (por ejemplo, N-bromoacetamida, N-bromosuccinimida o N-cloro succinimida) o con bromo o cloro elementales
5. [véase J. Am. Chem. Soc. 72, 4534 (1950)]. La halogenación en la posición 6 se lleva a cabo, de preferencia, convirtiendo un D-homoesteroide 6,7-saturado de la fórmula IV en un éster 3-enólico o éter 3-enólico (por ejemplo, el acetato 3-enólico) seguido por tratamiento con cloro o bromo
10. [véase J. Am. Chem. Soc. 82, 1230 (1960)], con una N-haloimida [véase J. Am. Chem. Soc. 82, 1230 (1960); 77, 3827 (1955)] o con fluoruro de perclorilo [véase J. Am. Chem. Soc. 81, 5259 (1959); Chem. and Ind. 1959, 1317]. El hipofluorito de trifluorometilo puede utilizarse también en calidad de agente fluorante.
- 15.

- La halogenación en la posición 6 puede llevarse a cabo convirtiendo un 4,6-bisdehidro- o 1,4,6-trisdehidro-D-homoesteroide de la fórmula IV en un 6alfa,7alfa-epóxido (por ejemplo, mediante tratamiento con perácido tal como el ácido perftálico, ácido m-cloro-perbenzoico o ácido p-nitroperbenzoico), tratando el 6alfa,7alfa-epóxido con un haluro de hidrógeno apropiado y disociando agua del 7-hidroxi-6-halo-D-homoesteroide resultante con la eliminación del grupo 7-hidroxílico y la introducción de un
20. doble enlace 6,7. Además, la cloración puede llevarse a cabo utilizando cloruro de cromilo en cloruro de metileno o éteres.
- 25.

Siempre que la halogenación antes expuesta proporcione mezclas de isómeros (por ejemplo, mezclas de



6alfa- y 6beta-halo-D -homoesteroides), estas mezclas pueden separarse en isómeros puros según métodos de por sí conocidos, tal como la cromatografía.

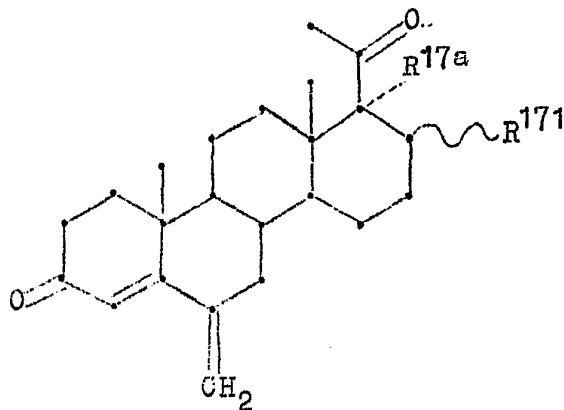
5. La isomerización de un 6beta-halo-D-homoesteroides, especialmente 6beta-(fluoro o cloro)-D-homoesteroides, obtenido, puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un ácido, especialmente un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o ácido bromhídrico en un disolvente tal como dioxano o ácido acético glacial.
10. La metilación, de conformidad con la modalidad d) del presente procedimiento, puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante conversión de un D-homoesteroides de la fórmula V en un éter 3-enólico (por ejemplo, mediante tratamiento con un éster de ácido fórmico tal como ortofor - mato de etilo en presencia de un ácido tal como ácido p-toluensulfónico, si se desea con la adición del alcohol correspondiente, o mediante tratamiento con un dialcoxi - propano, tal como 2,2-dimetoxipropano en metanol/dimetil - formamida en presencia de ácido p-toluensulfónico) y ha -
15. ciendo reaccionar el éter enólico con un tetrahalometano (por ejemplo, CBr_4 , CCl_2Br_2 o CCl_3Br) para obtener una trihalometil-delta⁴-3-cetona. Con una base, tal como co - lidina, puede deshidrohalogenarse una trihalometil-delta⁴ -3-cetona para obtener una dihalometilen-delta⁴-3-cetona
20. que, a su vez, puede convertirse en una 6alfa-metil-del - ta⁴-3-cetona mediante hidrogenación catalítica bajo con - diciones suaves (por ejemplo, en presencia de un catali - zador de paladio/carbonato de estroncio).
- 25.

Un procedimiento ventajoso para la metilación



- de D-homoesteroides de la fórmula V en donde R^1 y R^2 re -
presentan, cada uno, un átomo de hidrógeno, comprende con-
vertir un D-homoesteroide de la fórmula V en un éter 3-enó-
lico en la forma antes expuesta, convertir el éter 3-enó-
lico en forma de por sí conocida en un derivado 6-formíli-
co respectivo, reducir el grupo formílico al grupo hidro-
ximetílico utilizando borohidruro sódico y luego deshidra-
tar el producto de reducción con disociación del éter enó-
lico para obtener un 6-metilen-D-homoesteroide de la fór-
mula general
- 5.
- 10.

15.

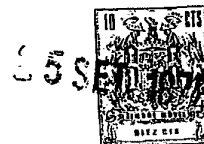


(XI)

- en la que
20. R^{171} y R^{17a} tienen el significado antes indicado.

- Los 6-metilen-D-homoesteroides de la fórmula XI
pueden prepararse también convirtiendo un D-homoesteroide
de la fórmula V en una 3-enamina (por ejemplo, la 3-pirro-
lidino-enamina), mediante hidroximetilación con formalde-
hido y deshidratación con un ácido tal como el ácido p-to-
luensulfónico.
- 25.

La isomerización de un 6-metilen-D-homoesteroi-
do de la fórmula XI para obtener un D-homoesteroide con -
teniendo una agrupación 6-metil-delta⁶ puede llevarse a



- cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo, catalíticamente. Los catalizadores apropiados de isomerización son, por ejemplo, catalizadores metálicos que se utilizan también, por ejemplo, en las hidrogenaciones, especialmente paladio en etanol. Es conveniente añadir también un donador de hidrógeno, tal como ciclohexeno, en calidad de activador para el catalizador. Pueden evitarse las reacciones secundarias indeseadas tales como las hidrogenaciones por el donador de hidrógeno mediante el tamponado de las mezclas. Además, los 6-metilo-D-homoesteroides pueden hidrogenarse en la forma usual utilizando catalizadores de hidrogenación conocidos para obtener los 6-metil-D-homoesteroides deseados.
- 5.
- 10.

- La cloración, de conformidad con la modalidad e) del presente procedimiento, se lleva a cabo, convenientemente, introduciendo cloro o cloruro de sulfurilo en un medio que contenga un D-homoesteroide de la fórmula VI. La cloración puede, llevarse a cabo en presencia de un aceptor de protones; por ejemplo, una N,N-di(alquilo inferior)-(alcancilo inferior)amida tal como dimetilformamida o dimetilacetamida o un óxido de alquileo inferior tal como óxido de etileno u óxido de propileno en un disolvente tal como un ácido alcancarboxílico inferior (por ejemplo, ácido propiónico o ácido acético). Alternativamente, la cloración puede llevarse a cabo en ausencia de un aceptor de protones. En este caso, se trata a continuación el producto de cloración inicial con uno de los aceptores de protones antes citados o con una base heterocíclica que contenga nitrógeno tal como picolina o piridina.
- 15.
- 20.
- 25.



- La acilación del grupo 17a-hidroxílico en un D-homoesteroide de la fórmula VII, de conformidad con la modalidad f) del presente procedimiento, puede llevarse a cabo, en forma de por sí conocida, mediante tratamiento con un derivado de ácido reactivo tal como un haluro de acilo o un anhídrido de ácido, en presencia del ácido respectivo al agente acilante y de un ácido fuerte tal como el ácido p-toluensulfónico, el ácido perclórico o un ácido mineral (por ejemplo, ácido clorhídrico). Cuando el
5. D-homoesteroide de la fórmula VII contiene un grupo hidroxílico en la posición 17, se acila éste de forma concomitante bajo las condiciones antes indicadas. Sin embargo, también es posible acilar el grupo hidroxílico presente en la posición 17 antes que el grupo hidroxílico presente en la posición 17a, en forma de por sí conocida, utilizando un agente de acilación suave (por ejemplo, utilizando piridina/anhídrido de ácido a la temperatura del ambiente).
10. 15.

- La 1,2-metilenación, de conformidad con la modalidad g) del presente procedimiento, puede llevarse a cabo siguiendo métodos de por sí conocidos para la adición de un grupo metilénico a un doble enlace con la formación de un sistema de ciclopropilo-anillo condensado. Se puede realizar, por ejemplo, según el procedimiento de Corey utilizando metiluro de dimetilsulfoxonio. En este procedimiento se hace reaccionar un D-homoesteroide de la fórmula VIII, por ejemplo, con una solución preparada a partir de yoduro de trimetilsulfoxonio e hidruro sódico en sulfóxido de dimetilo. La 1,2-metilenación puede llevarse a cabo también, por ejemplo, tratando un D-homoesteroide de
20. 25.



la fórmula VIII con diazometano y descomponiendo térmicamente el intermediario obtenido.

- La cetalización de la agrupación 17,17a-dihidroxiánica en un D-homoesteroide de la fórmula IX, según la modalidad h) del presente procedimiento, puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida haciendo reaccionar un D-homoesteroide de la fórmula IX con un aldehído, cetona, u ortoéster apropiados, acetaldehído, acetona, metil-etil-cetona, benzofenona, acetofenona, ortoformato de metilo u ortoformato de etilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido perclórico o ácido p-toluensulfónico.
- 5.
- 10.

- La disociación de HR⁵ de un D-homoesteroide de la fórmula X, según la variante i) del presente procedimiento, o sea una deshidratación o una deshidrohalogenación puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida. La deshidratación puede efectuarse mediante tratamiento con un ácido (por ejemplo, un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico) o con una base. La deshidrohalogenación puede llevarse a cabo utilizando una base (por ejemplo, una base orgánica tal como piridina).
- 15.
- 20.

Ejemplos de D-homoesteroides de la fórmula I antes expuestos son :

- la 17a-acetoxi-6alfa-cloro-D-homo-4-pregnen-3,20-diona,
25. la 17a-acetoxi-6alfa-fluoro-D-homo-4-pregnen-3,20-diona;
- la 17a-acetoxi-6-alfa-bromo-D-homo-4-pregnen-3,20-diona,
- la 17a-acetoxi-6alfa-metil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona,
- la 17a-acetoxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona,
- la 17a-acetoxi-6alfa-cloro-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona,



- 17a-acetoxi-6alfa-fluoro-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona,
1a 17a-acetoxi-6alfa-bromo-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-
diona,
1a 17a-acetoxi-6alfa-metil-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-
5. di ona,
1a 17a-acetoxi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona
1a 17a-acetoxi-6-cloro-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona,
1a 17a-acetoxi-6-fluoro-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona,
1a 17a-acetoxi-6-bromo-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona,
10. 1a 17a-acetoxi-6-metil-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona,
1a 17a-acetoxi-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona
1a 17a-acetoxi-6-cloro-D-homo-1,4,6-pregnatrien-3,20-
diona,
1a 17a-acetoxi-6-fluoro-D-homo-1,4,6-pregnatrien-3,20-
15. di ona
1a 17a-acetoxi-6-bromo-D-homo-1,4,6-pregnatrien-3,20-
diona,
1a 17a-acetoxi-6-metil-D-homo-1,4,6-pregnatrien-3,20-
diona,
20. 1a 17a-acetoxi-D-homo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona
1a 17a-acetoxi-6alfa-cloro-1,2-metilen-D-homo-4-pregnen-
-3,20-diona,
1a 17a-acetoxi-6alfa-fluoro-1,2-metilen-D-homo-4-pregnen-
-3,20-diona,
25. 1a 17a-acetoxi-6alfa-bromo-1,2-metilen-D-homo-4-pregnen-
-3,20-diona,
1a 17a-acetoxi-6alfa-metil-1,2-metilen-D-homo-4-pregnen-
-3,20-diona,
1a 17a-acetoxi-1,2-metilen-D-homo-4-pregnen-3,20-diona,



- la 17a-acetoxi-6-cloro-1,2-metilen-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona,
- la 17a-acetoxi-6-bromo-1,2-metilen-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona,
- 5. la 17a-acetoxi-6-fluoro-1,2-metilen-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona,
- la 17a-acetoxi-6-metil-1,2-metilen-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona,
- la 17a-acetoxi-1,2-metilen-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-
- 10. -diona,
- la 6alfa-cloro-17a-metil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona,
- la 6alfa-bromo-17a-metil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona
- la 6alfa-fluoro-17a-metil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona,
- la 6alfa-17a-dimetil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona
- 15. la 17a-metil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona,
- la 6-cloro-17a-metil-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona,
- la 6-bromo-17a-metil-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona,
- la 6-fluoro-17a-metil-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona,
- la 6,17a-dimetil-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona,
- 20. la 17a-metil-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona,
- la 6-cloro-17a-metil-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona,
- la 6-bromo-17a-metil-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona,
- la 6-fluoro-17a-metil-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona,
- la 6,17a-dimetil-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona,
- 25. la 17a-metil-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona
- la 6alfa-cloro-17a-metil-D-homo-1,4,6-pregnatrien-3,20-
- diona,
- la 6alfa-bromo-17a-metil-D-homo-1,4,6-pregnatrien-3,20-
- diona,



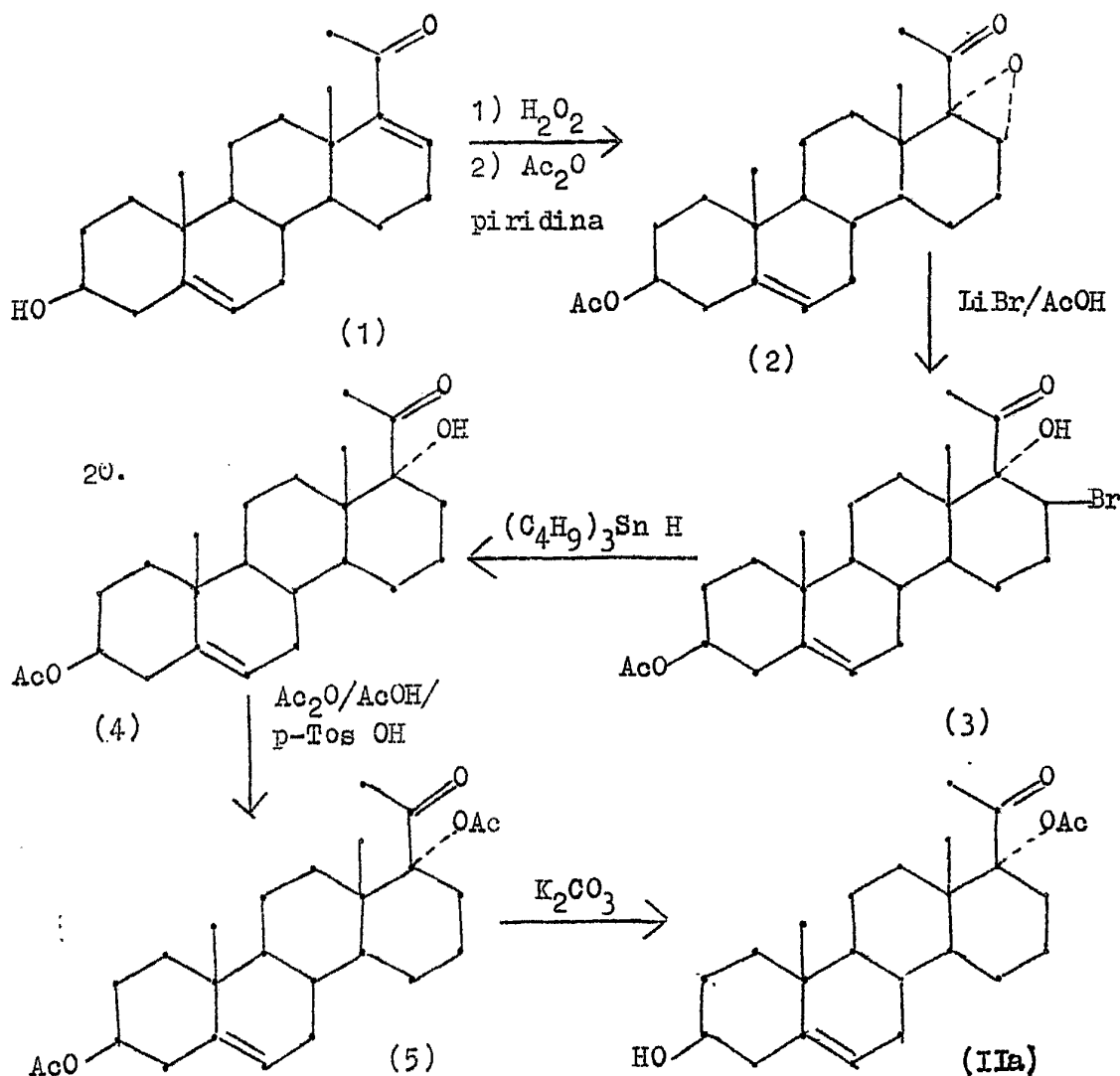
- 1a 6alfa-fluoro-17a-metil-D-homo-1,4,6-pregnatrien-3,20--
-diona,
- 1a 6alfa,17a-dimetil-D-homo-1,4,6-pregnatrien-3,20-di ona,
- 1a 17a-metil-D-homo-1,4,6-pregnatrien-3,20-di ona,
5. 1a 6alfa-cloro-17a-metil-1,2-metilen-D-homo-4-pregnen-
-3,20-di ona,
- 1a 6alfa-bromo-17a-metil-1,2-metilen-D-homo-4-pregnen-
-3,20-di ona,
- 1a 6alfa-fluoro-17a-metil-1,2-metilen-D-homo-4-pregnen-
-3,20-di ona,
10. 1a 6alfa-17a-dimetil-1,2-metilen-D-homo-4-pregnen-3,20-
diona,
- 1a 17a-metil-1,2-metilen-D-homo-4-pregnen-3,20-di ona,
- 1a 6-cloro-17a-metil-1,2-metilen-D-homo-4,6-pregnadien-
-3,20-di ona,
15. 1a 6-bromo-17a-metil-1,2-metilen-D-homo-4,6-pregnadien-
-3,20-di ona,
- 1a 6-fluoro-17a-metil-1,2-metilen-D-homo-4,6-pregnadien-
-3,20-di ona,
20. 1a 6,17a-dimetil-1,2-metilen-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-
-diona y
- 1a 17a-metil-1,2-metilen-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-di o-
na.

25. Una clase preferida de D-homoesteroides de la
fórmula I antes referida comprende aquella en donde
 R^1 , R^2 , R^4 y R^{17} representan, cada uno, un átomo de hi-
drógeno y R^{17a} representa un grupo aciloxílico. Además,
se prefieren también aquellos D-homoesteroides de la
fórmula I en donde R^6 representa un átomo de cloro o un



grupo metílico y R^{17a} representa un grupo alcoiloiloxílico conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono.

- Los materiales de partida de D-homoesteroides utilizados en el presente procedimiento, siempre que su preparación no haya sido todavía descrita, pueden prepararse de modo análogo al descrito en los ejemplos que siguen. La preparación de los materiales de partida de D-homoesteroides de la fórmula II puede llevarse a cabo en la forma que se ilustra en el esquema reaccional que sigue, a título de ejemplo, de la 17 α -acetoxi-3-hidroxi-
10. -D-homo-5-pregnen-20ona (IIa) :





- Un material de partida de 17-metil-D-homoesteroide de la fórmula II puede prepararse, por ejemplo, acetylado un compuesto de la fórmula (I) del esquema reaccional anterior, haciendo reaccionar el producto acetylado
5. con un reactivo metílico de Grignard en presencia de cloruro de cobre (I) y acetylado el enolato de magnesio resultante. La epoxidación consecutiva del enlace doble 17,20 con un perácido, la hidrólisis básica y la acilación dan el derivado 17-metílico de un compuesto de la fórmula (5),
10. cuyo grupo 3-acetoxílico puede saponificarse de forma conocida.

- Un material de partida de 6-metil-D-homoesteroide de la fórmula II puede prepararse, por ejemplo, como sigue: Se cataliza en la posición 20 una 3,17a-dihidroxi-
15. -D-homopregn-5-en-20-ona, obtenida por saponificación del grupo 3-aciloxílico en un compuesto de la fórmula (4), luego se convierte el grupo 3-hidroxílico, por solvolisis del 3-mesilato o 3-tosilato (por ejemplo en acetona en presencia de acetato de potasio) en el i-D-homoesteroide respectivo, cuyo grupo 6-hidroxílico se oxida luego por medio de un reactivo de Jones para obtener la 6-cetona. La reacción de esta cetona con un reactivo metílico de Grignard seguido de hidrólisis ácida da una 3,17a-dihidroxi-
20. -6-metil-D-homopregn-5-en-20-ona, de la que se obtiene el derivado 6-metílico de un compuesto de la fórmula (IIa)
25. mediante acilación y parcial hidrólisis, tal como se representa en las etapas (4) → (5) → (IIa) del esquema reaccional que precede.

Alternativamente, puede introducirse un grupo



6-metílico en un material de partida de D-homoesteroide de la fórmula II del modo siguiente:

5. Se cataliza un compuesto de la fórmula (5) en la posición 20 y se adiciona HOBr al doble enlace 5,6. El 3,17a-diacetoxi-20,20-etilendioksi-5alfa-bromo-6-hidroxi-pregnan-20-ona resultante puede oxidarse con reactivo de Jones para obtener la 6-cetona y ésta puede reducirse por medio de níquel Raney para obtener la 3,17a-diacetoxi-20,20-etilendioksi-pregnan-6-ona que da el material de partida de 6-metil-D-homoesteroide deseado mediante reacción con un compuesto metílico de Grignard y disociación de agua.

10. Un grupo 17a-metílico puede introducirse en un compuesto (1) en forma de por sí conocida mediante reacción con litio en amoníaco y reacción subsiguiente con yoduro metílico.

15. Los grupos metílicos pueden introducirse también en la posición 6 y 17 de un D-homoesteroide de la fórmula IIIa del modo siguiente:

20. Se trata un compuesto de la fórmula (1) con un perácido, se hace reaccionar el 5alfa,6beta-epóxido resultante con reactivo metílico de Grignard en presencia de cloruro de cobre (I) y se acetila el enolato de magnesio resultante. El tratamiento del acetato enólico con un perácido, la hidrólisis básica, la oxidación de la 3beta,5alfa,17alfa-trihidroxi-6,17-dimetil-pregnan-20-ona resultante con reactivo de Jones y la deshidratación dan la 17-alfa-hidroxi-6,17alfa-dimetil-pregn-4-en-3,20-diona que puede convertirse, mediante acilación, en un material de partida de D-homoesteroide de la fórmula III en donde



R^1 , R^2 y R^4 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, R^6 y R^{17} representan, cada uno, un grupo metílico y R^{17a} representa un grupo aciloxílico.

5. Los materiales de partida de D-homoesteroides de la fórmula X, en donde R^5 representa un grupo hidroxílico, pueden prepararse convirtiendo un 3-ceto-delta⁴-D-homoesteroide respectivo en el cetal 3,3-etilénico, epoxidando este cetal con un perácido (por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico), separando cromatográficamente el 5alfa,6alfa-epóxido de la mezcla reaccional y abriendo el epóxido mediante tratamiento con un haluro de boro tal como trifluoruro de boro (para introducir un átomo de halógeno en la posición 6) o con un reactivo metílico de Grignard (para introducir un grupo metílico en la posición 6) y, por último, hidrolizando el grupo 3-cetálico. Los materiales de
10. partida de D-homoesteroides de la fórmula X, en donde R^5 representa un átomo de halógeno, pueden prepararse convirtiendo un 3-ceto-delta⁴-D-homoesteroide respectivo en el cetal 3,3-etilénico y tratando este cetal con cloro, bromo o bromofluor.
15. 20.

25. Los D-homoesteroides de la fórmula I antes expuesta poseen actividad hormonal, especialmente sobre el sistema endocrino. Su actividad es selectiva. Por consiguiente pueden utilizarse como agentes hormonalmente activos (por ejemplo, como agentes progestativos) y pueden administrarse por vía oral o parenteral. Las dosis típicas pueden oscilar, por ejemplo, de 0,005 mg/kg a 0,15 mg/kg por día.

Los D-homoesteroides de la fórmula I pueden



utilizarse como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico compatible. Este vehículo puede ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico

5. apto para administración enteral, percutánea o parenteral, como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina y similares. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de
10. pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), semi-sólida (por ejemplo, de pomadas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes tales como preservativos, estabilizadores, agentes humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Los preparados farmacéuticos pueden
15. contener también otras materias de utilidad terapéutica aparte de los D-homoesteroides proporcionados por el presente invento.

20. Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

EJEMPLO 1

25. Se calientan hasta ebullición 25,4 g de 3beta-hidroxi-17a-acetoxi-D-homo-5-pregnen-20-ona en 508 cc de tolueno y 50,8 cc de ciclohexanona y se trata con una solución de 11,6 g de isopropilato de aluminio en 100 cc de tolueno. A continuación se prosigue el calentamiento durante dos horas, con destilación lenta. Se diluye con benceno la solución enfriada, se lava con ácido sulfúrico diluido



y con agua y se evapora. Cromatografiando el residuo en gel de sílice, se obtienen 22,3 g de 17a-acetoxi-D-homo-4--pregnen-3,20-diona bruta. Una muestra recristalizada en éter diisopropílico/cloruro de metileno funde a 221,5-

5. 223,5°C. UV: $\epsilon_{240} = 1.300$.

El material de partida pueden prepararse como sigue:

- Se disuelven 50,0 g de 3beta-hidroxi-D-homo-5,17(17a)-pregnadien-20-ona en 500 cc de cloruro de metileno, 750 cc de etanol y 3,5 litros de metanol y se trata la solución a 35°C con 40 cc de hidróxido sódico 4-N y 50 cc de peróxido de hidrógeno al 30%. Se hace reaccionar la mezcla a 35°C durante 4 días (adicionándose dos veces cada día 40 cc de peróxido de hidrógeno al 30%), luego se concentra ampliamente la solución en vacío a 35°C, a continuación se diluye con cloruro de metileno y se lava con agua para eliminar el peróxido de hidrógeno. Después de secado sobre sulfato sódico, se evapora la solución hasta sequedad en vacío y se agita el residuo en 200 cc de piridina y 100 cc de anhídrido acético durante 30 minutos a 60°C. Se separa por filtración bajo succión el precipitado obtenido después de la precipitación con agua helada, se lava bien con agua, se recoge en cloruro de metileno y se seca. Después de cromatografía sobre gel de sílice y después de recristalización en éter diisopropílico, se obtienen 21,3 g de 3beta-acetoxi-17alfa,17a-epoxi-D-homo-5-pregnen-20-ona de punto de fusión 161°-163°C.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Se tratan 14,0 g de 3beta-acetoxi-17alfa,17a-epoxi-D-homo-5-pregnen-20-ona en 140 cc de ácido acético con



42 g de bromuro de litio y se agita a la temperatura del ambiente durante 2 días. Se agita la mezcla en agua helada, se separa por filtración el precipitado, se lava bien con agua, se recoge en cloruro de metileno y se seca. Después de la evaporación, se obtienen 17,4 g de 17-bromo-17a-hidroxi-3beta-acetoxi-D-homo-5-pregnen-20-ona bruta.

5. Se disuelven 17,4 g de 17beta-bromo-17a-hidroxi-3beta-acetoxi-D-homo-5-pregnen-20-ona bruta en 174 cc de benceno y 174 cc de tetrahidrofurano. Bajo corriente de nitrógeno se añaden 17,4 cc de hidruro de tributyl-estaño y 870 mg de alfa, alfa'-azo-isobutironitrilo y se agita la mezcla durante 1 hora y media a 60°C. Luego se concentra ampliamente en vacío la mezcla, se trata el residuo con pentano, se separa el precipitado bajo succión y se recristaliza en acetato de etilo. De este modo se obtienen 11,6 g de 17a-hidroxi-3beta-acetoxi-D-homo-5-pregnen-20-ona de punto de fusión 208^o-210,5^oC.

10. Se agitan a la temperatura del ambiente durante 18 horas 7,25 g de 17a-hidroxi-3beta-acetoxi-D-homo-5-pregnon-20-ona en 36 cc de ácido acético, 11 cc de anhídrido acético y 1,45 g de ácido p-toluensulfónico. El precipitado obtenido, después de precipitación con agua helada y filtración, se recoge en cloruro de metileno, se seca y se evapora. Después de recristalización en metanol se obtienen 7,1g de 3beta-17a-diacetoxi-D-homo-5-pregnen-20-ona de punto de fusión 126-127^oC.

15. Se tratan 7,0 g de 3beta-17a-diacetoxi-D-homo-5-pregnen-20-ona en 70 cc de metanol y 7 cc de agua con 3,5 g de carbonato potásico y se calienta bajo reflujo



- durante 15 minutos. Después de precipitación en agua helada débilmente acidificada con ácido acético, se separa por filtración el precipitado, se recoge en cloruro de metileno, se seca y se evapora. Después de recristalización en éter diisopropílico/cloruro de metileno, se obtienen 6,7 g de 3beta-hidroxi-17a-acetoxi-D-homo-5-pregnen-20-ona de punto de fusión 184^a-188^aC.
- 5.

EJEMPLO 2

- De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de 17a-hexanoiloxi-3beta-hidroxi-D-homo-5-pregnen-20-ona se obtiene 17a-hexanoiloxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona; UV: $\epsilon_{240} = 16500$.
- 10.

EJEMPLO 3

- Se calienta en reflujo durante 7 horas 1,0 g de 17a-acetoxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona en 30 cc de butanol terciario con 1,1 g de cloranilo. Luego se concentra ampliamente en vacío la mezcla, se recoge el residuo en éter, se lava con hidróxido sódico diluido y con agua, se seca y se evapora. Después de cromatografía sobre gel de sílice y después de recristalización en éter diisopropílico/cloruro de metileno, se obtienen 650 mg de 17a-acetoxi-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 207,5-209^aC; UV: $\epsilon_{284} = 27000$.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 4

- De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 y 3, a partir de 17a-decanoiloxi-3beta-hidroxi-D-homo-5-pregnen-20-ona se obtiene, a través de 17a-decanoiloxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona, la 17a-decanoiloxi-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona en forma de un aceite; UV: $\epsilon_{284} = 27000$.
- 25.



$1.6n_{284} = 25200.$

EJEMPLO 5

Se tratan 3,4 g de 17a-acetoxi-D-homo-4,6-pregna-
dien-3,20-diona en 34 cc de butanol terciario y 8 cc de
5. cloruro de metileno con 6,8 g de ácido m-cloro perbenzoico
al 70% y se deja reposar la mezcla a la temperatura del am-
biente durante 44 horas. Luego se concentra la mezcla en
vacío, se recoge el residuo en éter y se lava con solución
de bisulfito sódico, solución de bicarbonato sódico y agua.
10. El residuo obtenido, después de evaporación, se cromatogra-
fía sobre gel de sílice y, después de recristalización en
éter diisopropílico/acetona, se obtienen 950 mg de 17a-aco-
toxi-6alfa,7alfa-epoxi-D-homo-4-pregnon-3,20-diona de pun-
to de fusión 254,5°-259°C; UV: $\epsilon_{240} = 15000.$

15. Se adicionan 200 cc de 17a-acetoxi-6alfa,7alfa-
-epoxi-D-homo-4-pregnon-3,20-diona a una solución (enfriada
a -75°C) de 2,5 cc de fluoruro de hidrógeno en 2,5 cc de
dimetilformamida y se agita la mezcla a la temperatura del
ambiente durante 2 horas. Luego se agita la mezcla en un
20. exceso de solución de bicarbonato potásico y se extrae con
cloruro de metileno. El residuo obtenido, después de evapo-
ración, se cromatografía sobre gel de sílice, con lo que
se obtienen 170 mg de 6beta-fluoro-7alfa-hidroxi-17a-aceto-
xi-D-homo-4-pregnon-3,20-diona.

Se tratan 170 mg de 6beta-fluoro-7alfa-hidroxi-
-17a-acetoxi-D-homo-4-pregnon-3,20-diona pura en 2 cc de
piridina con 0,2 cc de cloruro de ácido metansulfónico y
se agita a la temperatura del ambiente durante 3 horas y me-
dia. Luego se agita la mezcla en agua helada, se separa por fil



- tracción el precipitado, se lava con agua y se recoge en cloruro de metileno. Después de evaporación se obtienen 170 mg de 6beta-fluoro-7alfa-acetoxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona
5. bruta que se agitan en 5 cc de dimetilformamida con 800 mg de acetato sódico anhidro durante 8 horas a 100°C. Luego se agita la mezcla en agua helada, se separa por filtración el precipitado y se recoge en cloruro de metileno. El residuo obtenido, después de evaporación, se cromatografía sobre gel de sílice. Después de recristalización en éter diisopropílico/acetona, se obtienen 50 mg de 6-fluoro-17a-acetoxi-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 243,5°-244,5°; UV: $\epsilon_{283} = 24200$.
- 10.

EJEMPLO 6

- De modo análogo al descrito en el ejemplo 4 y 5,
15. a partir de 17a-hexanoiloxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona se obtiene la 17a-hexanoiloxi-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona y de este último D-homosteroides se obtiene la 6-fluoro-17a-hexanoiloxi-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona en forma de un aceite.

EJEMPLO 7

20. Se trata 1,0 g de 17a-acetoxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona en 30 cc de dioxano con 2,2 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona, se introduce en la solución cloruro de hidrógeno gaseoso y seco durante 1 minuto, aproximadamente, y luego se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 18 horas. A continuación se agita la mezcla en una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrae con cloroformo y se evapora hasta sequedad en vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y, después de
- 25.



recristalización en éter diisopropílico/cloruro de metileno, se obtienen 500 mg de 17 α -acetoxi-D-homo-1,4,6-pregna-
-trien-3,20-diona de punto de fusión 183,5 $^{\circ}$ -185,5 $^{\circ}$ C; UV:
epsilon₂₂₀ = 11000, epsilon₂₅₂ = 9940, epsilon₃₀₀ = 10600.

5.

EJEMPLO 8

Se disuelven 19,25 g de yoduro de trimetilsulfonio en 300 de sulfóxido de dimetilo, se tratan con 1,375 g de hidróxido sódico en polvo y se agita a la temperatura del ambiente durante 45 minutos. Se adicionan a esta solu-

10.

ción 5,5 g de 17 α -acetoxi-D-homo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona y se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 5 horas más. Luego se agita la mezcla en agua helada débilmente acidificada con ácido acético, se separa por filtración el precipitado, se recoge en cloruro de me-

15.

tileno, se seca y se evapora. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y, después de recristalización en acetato de etilo, se obtienen 2,5 g de 17 α -acetoxi-lalfa,2alfa-metilen-D-homo-4,6-pregnatrien-3,20-diona, de punto de fusión 217,5 $^{\circ}$ -225 $^{\circ}$ C; UV: epsilon₂₈₂ = 16500.

20.

EJEMPLO 9

Se agitan 2,1 g de 17 α -acetoxi-lalfa,2alfa-metilen-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona en 2lcc de butanol terciario y 7 cc de cloruro de metileno con 4,2 g de ácido m-cloroperbenzoico al 70% a la temperatura del ambiente y durante 2 días y medio. Luego se concentra ampliamente la mezcla en vacío, se recoge el residuo en éter, se lava

25.

con solución de bisulfito sódico, solución de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice, con lo que se obtiene 1,1 g



de 17 α -acetoxi-6 α fa,7 α fa-epoxi-1 α fa,2 α fa-metilen-D-homo-4-pregnen-3,20-diona bruta. Una muestra purificada mediante recristalización en éter diisopropílico/acetona funde a 235^o-240,5^o; UV: epsilon₂₃₇ = 12700.

5. Se agita 1,1 g de 17 α -acetoxi-6 α fa,7 α fa-epoxi-1 α fa,2 α fa-metilen-D-homo-4-pregnen-3,20-diona bruta en 22 cc de ácido acético con 3,3 g de cloruro de litio a la temperatura del ambiente durante 18 horas. Después de la precipitación con agua helada, se separa por filtración el precipitado, se recoge en cloruro de metileno y se seca.
10. Después de la evaporación se obtiene 1,0 g de 6beta-cloro-7 α fa-hidroxi-17 α -acetoxi-1 α fa,2 α fa-metilen-D-homo-4-pregnen-3,20-diona bruta; UV: epsilon₂₃₇ = 11000.

- Se trata 1,0 g de 6 α fa-cloro-7 α fa-hidroxi-17 α -acetoxi-1 α fa,2 α fa-metilen-D-homo-4-pregnen-3,20-diona bruta en 10 cc de piridina con 1,1 cc de cloruro de ácido metansulfónico y se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 3 horas. Luego se agita la mezcla en agua helada, se separa por filtración el precipitado, se recoge en cloruro de metileno, se seca y se evapora. Se obtiene 1,0 g de 6beta-cloro-7 α fa-mesiloxi-17 α -acetoxi-1 α fa,2 α fa-metilen-D-homo-4-pregnen-3,20-diona bruta.
- 15.
- 20.

- Se agita durante 4 horas a 100^oC 1,0 g de 6beta-cloro-7 α fa-mesiloxi-17 α -acetoxi-1 α fa,2 α fa-metilen-D-homo-4-pregnen-3,20-diona bruta en 20 cc de dimetilformamida con 5 g de acetato sódico anhidro. Después de precipitación con agua helada, se separa por filtración el precipitado, se recoge en cloruro de metileno y se seca. Después de evaporación, se cromatografía el residuo sobre gel de
- 25.

430368



sílice y, después de recristalización en éter diisopropílico/acetona, se obtienen 350 mg de 6-cloro-17a-acetoxi-1alfa, 2alfa-metilen-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 207-208,5°C; UV: $\epsilon_{283} = 17100$.

5.

EJEMPLO 10

Se disuelven en 100 cc de metanol 10,0 g de 17a-acetoxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona y se calienta la solución con 5,4 cc de pirrolidina durante 10 minutos, en reflujo. Luego se enfría la solución hasta -10°C, con lo cual se precipitan 9,6 g de 17a-acetoxi-3-pirrolidino-D-homo-3,5-pregnadien-20-ona pura, de punto de fusión 260°C.

10.

A una solución de 9,7 g de 17a-acetoxi-3-pirrolidino-D-homo-3,5-pregnadien-20-ona en 680 cc de benceno y 1360 cc de etanol se añaden, agitando y en el curso de 5 minutos, 17,8 cc de una solución acuosa de formaldehído al 40%. Se agita la mezcla durante una hora a la temperatura del ambiente y luego se la evapora en vacío y a 40°C hasta sequedad. Se cromatografía el residuo en 500 g de gel de sílice. Primero se eluyen 2,2 g del material de partida con

15.

cloruro de metileno/acetona (98:2). Luego la elución con cloruro de metileno/acetona (95:5) da 0,3 g de 17a-acetoxi-beta-hidroxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona y, a continuación 2,9 g de 17a-acetoxi-6beta-hidroximetil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona. Este último D-homoesteroide, después de recristalización en acetona/hexano, funde a 188°C-191°C;

20.

$[\alpha]_{589}^{25} = +31^{\circ}$ ($c = 0,1$ en dioxano); $\epsilon_{243} = 15400$.

25.

Se trata con 6 cc de ácido clorhídrico 5-N una solución de 1,90 g de 17a-acetoxi-6beta-hidroximetil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona en 160 cc de dioxano.



- Se mantiene la solución a la temperatura del ambiente durante 2 horas y luego se trata con 9,2 g de bicarbonato sódico. Después de agitar durante 15 minutos, se separa por filtración el precipitado y se evapora el filtrado en vacío. Se obtiene 1,8 g de un producto cristalino que, después de recristalización en acetona, da 1,3 g de 17a-acetoxi-6-metilen-D-homo-4-pregnen-3,20-diona pura de punto de fusión 242^o-243^o C; $[\alpha]_{589}^{25^{\circ}\text{C}} = +203^{\circ}$ (c = 0,1 en dioxano); $\epsilon_{252} = 11600$.
10. Se calienta bajo reflujo, durante 19 horas, una solución de 1,20 g de 17a-acetoxi-6-metilen-D-homo-4-pregnen-3,20-diona en 40 cc de etanol absoluto con 0,60 g de acetato sódico anhidro y 90 mg de catalizador de carbón paladiado al 5%, instilándose cada hora 2 cc de una solución de ciclohexeno etanólico al 0,5%. Para la elaboración final, se filtra la mezola y se evapora el filtrado hasta sequedad en vacío. Se cromatografía el residuo sobre 50 g de gel de sílice. La elución con éter/hexano (1:1) da 0,7 g de 17a-acetoxi-6-metil-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona pura de punto de fusión 220-221^oC (en acetona/hexano); $[\alpha]_{\text{D}}^{25^{\circ}\text{C}} = +31^{\circ}$ (c = 0,1 en dioxano) $\epsilon_{289} = 25000$.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 11

- Se agita a la temperatura del ambiente, durante 4 horas, una mezcla de 386 mg de 17a-acetoxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona, 20 cc de dioxano, 20 mg de ácido p-toluen-sulfónico, 0,4 cc de ortoformato de metilo y una gota de metanol. Se adicionan luego otros 20 mg de ácido p-toluen-sulfónico, 0,4 cc de ortoformato de metilo y una gota de metanol y se agita la mezcla durante 3 horas más. Para la
- 25.



- elaboración final, se vierte la mezcla sobre una solución de bicarbonato sódico enfriado por hielo y se extrae con éter. Se lava el extracto etéreo con agua y se seca sobre carbonato potásico. Después de la evaporación del residuo
5. se obtienen 400 mg de un producto bruto del que se aislan, después de filtración a través de gel de sílice (hexano/éter 9:1), 320 mg de 17 α -acetoxi-3-metoxi-D-homo-3,5-pregnadien-20-ona pura de punto de fusión 172 $^{\circ}$ -173 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D^{25} = -133^{\circ}$ ($c = 0,1$ en dioxano); $\epsilon_{236} = 20000$.
10. Se adicionan 18,0 g de tetrabromometano a una solución de 6,5 g de 17 α -acetoxi-3-metoxi-D-homo-3,5-pregnadien-20-ona en 80 cc de dioxano y 3 cc de 2,4,6-colidina. La solución se mantiene a la temperatura del ambiente durante 80 horas. Se separa por filtración el precipitado y
15. se vierte el filtrado, al tiempo que se agita, sobre una mezcla de agua helada y ácido clorhídrico diluido. Se extrae el producto precipitado con cloruro de metileno, se lavan los extractos orgánicos con solución de bicarbonato sódico y agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El residuo
20. 17 α -acetoxi-6-tribromometil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona, se recristaliza en acetona/hexano = $\epsilon_{237} = 12700$.
- Se calienta a 100 $^{\circ}$ C durante 45 minutos una solución de 3,2 g de 17 α -acetoxi-6-tribromometil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona en 50 cc de piridina. Después del enfriamiento,
25. se diluye la solución con agua, se separa por filtración el precipitado separado y se recristaliza en etanol. Se obtienen 2,1 g de 17 α -acetoxi-6-dibromometil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona; $\epsilon_{250} = 10300$.
- Se hidrogena una solución de 3,2 g de 17 α -acetoxi



- 6-dibromometilen-D-homo-4-pregnen-3,20-diona en 60 cc de dioxano y 2,5 cc de trietilenamina en presencia de 5 g de catalizador de paladio/carbonato de estroncio al 2% hasta que se absorben 3 equivalentes de hidrógeno. Se separa por filtración el catalizador y se acidifica el filtrado hasta pH 1 con ácido clorhídrico 2-N, con lo que se isomeriza la 17a-acetoxi-6beta-metil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona obtenida para formar el isómero 6alfa-metílico respectivo. Se deja reposar la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2 horas, se trata con agua y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos orgánicos hasta neutralidad con solución de bicarbonato sódico y agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan en vacío. Se cromatografía el residuo en 100 g de gel de sílice. Se combinan las fracciones, que son uniformes según cromatografía de capa delgada, y se recristalizan en acetona/hexano. Se obtiene 1,4 g de 17a-acetoxi-6alfa-metil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona pura de punto de fusión 202^a-203^a; $\epsilon_{241} = 16300$.

EJEMPLO 12

20. Se trata una solución de 0,80 g de D-homo-4,17-pregnadien-3,20-diona en 80 cc de benceno y 8 cc de piridina con una solución de 0,78 g de tetróxido de osmio en 20 cc de benceno. Se mantiene la mezcla a la temperatura del ambiente durante 1 hora y media y luego se evapora a 40^aC en vacío. Se disuelve el residuo en 150 cc de dioxano, se adicionan 50 cc de solución saturada de bisulfito sódico y se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 30 minutos. Para la elaboración final se vierte la mezcla sobre solución de cloruro sódico enfriada por hielo



- y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Se combinan los extractos de cloruro de metileno, se lavan con solución de carbonato sódico y agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan en vacío. Se obtiene 1,1 g de un producto bruto que se cromatografía sobre 60 g de gel de sílice. La elución con cloruro de metileno/acetona (98:2) da 0,45 g de 17alfa,17a-dihidroxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 196^o-197^oC (en acetona/éter isopropílico); $[\alpha]_D^{25} = +66^{\circ}$; $\epsilon_{240} = 15900$.
5. Se trata una solución de 5,6 g de 17alfa-17a-dihidroxi-D-homo-pregn-4-en-3,20-diona en 150 cc de acetona con 1,1 cc de ácido perclórico al 70% y se calienta la mezcla a 40^o C durante 4 horas. Para la elaboración final se vierte la mezcla sobre agua helada y se extrae tres veces con éter. Se lavan los extractos etéreos con solución de carbonato sódico y agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan en vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice. La elución con cloruro de metileno/acetona(98:2) da 3,2 g de 17alfa,17a-(isopropilidendioksi)-D-homo-pregn-4-en-3,20-diona pura de punto de fusión 170-171^oC (en acetona/hexano); $[\alpha]_D^{25} = +25^{\circ}$; $\epsilon_{240} = 17100$.
10. 15. 20.

EJEMPLO 13

- Durante un período de 3 minutos se adiciona, con agitación, una solución de 0,75 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona en 30 cc de dioxano/HCl al 6,5% a una solución de 1,0 g de 17alfa,17a-(isopropilidendioksi)-D-homo-4-pregnen-3,20-diona en 50 cc de dioxano conteniendo HCl al 6,5%. Después de completada la adición se agita la mezcla durante 7 minutos más y se trata cuidadosamente con
- 25.



- 15 g de bicarbonato sódico. Luego se agita la mezcla durante 30 minutos a la temperatura del ambiente y por último se calienta bajo reflujo durante 30 minutos. A continuación se enfría la mezcla, se filtra y el filtrado, después de dilución con 50 cc de benceno, se filtra a través de 20 g de Alox III. Se evaporan los eluatos y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice. La elución con hexano/éter (4:1) da 17 α ,17 α -(isopropilidendióxido)-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona pura de punto de fusión 168 $^{\circ}$ -170 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D^{25}$ = -24 $^{\circ}$; ϵ_{286} = 26600.

EJEMPLO 14

- Bajo argón, a la temperatura del ambiente y durante 3 horas se agitan 4,2 g de 17 α -hidróxido-D-homo-4-pregnadien-3,20-diona en 85 cc de acetato de etilo (secado sobre carbonato potásico), 12,6 cc de anhídrido acético y 1,7 cc de una solución de 0,05 cc de ácido perclórico al 70% en 5 cc de acetato de etilo. Después de la adición de 2 cc de piridina, se vierte la mezcla en 1 litro de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan dos veces las soluciones de acetato de etilo con solución diluida de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. A partir de cloruro de metileno/metanol se obtienen 3,9 g de 3,17 α -diacetoxi-D-homo-3,5-pregnadien-20-ona de punto de fusión 165 $^{\circ}$ -168 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D^{25}$ = -133 $^{\circ}$ (c = 0,1 en dioxano); UV: ϵ_{236} = 20000.

Bajo argón se suspenden 5,6 g de 3,17 α -diacetoxi-D-homo-3,5-pregnadien-20-ona en 125 cc de éter. A esta suspensión se adiciona una mezcla de 8,1 g de acetato potásico, 8,1 cc de agua y 73 cc de ácido acético y luego se



- introduce 1,2 g de cloro gaseoso. Se agita la mezcla durante unos 15 minutos a la temperatura del ambiente, se vierte sobre agua helada, se extrae con cloruro de metileno, se lava con solución diluida de bicarbonato sódico y agua,
5. se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Después de cromatografía sobre gel de sílice, se obtienen, a partir de acetato de etilo, 2,5 g de 17 α -acetoxi-6 β -cloro-D-homo-4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 215 $^{\circ}$ -216 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D^{25} = -25^{\circ}$ (c = 0,102 en dioxano); UV: $\epsilon_{239} = 14700$.
10. Asimismo, a partir de acetona/hexano se obtiene 0,15 g de 17 α -acetoxi-6 α -cloro-D-homo-4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 215 $^{\circ}$ -216 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D^{25} = +33^{\circ}$ (c = 0,101 en dioxano) = UV: $\epsilon_{235} = 14500$.
- Se tratan 6,15 g de 17 α -acetoxi-6-cloro-D-homo-
15. 4-pregnen-3,20-diona pura en 53 cc de dioxano y 14 cc de formato de ortooctilo con 360 mg de ácido p-toluensulfónico y se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2 horas y media. Luego se adiciona la mezcla, durante un período de 5 minutos, a una suspensión vigorosamente agitada
20. de 27 g de dióxido de manganeso en 420 cc de ácido acético glacial y 37 cc de agua, agitándose la mezcla resultante a la temperatura del ambiente durante 2 horas y media más. A continuación se filtra la mezcla y se elabora el filtrado con agua y cloruro de metileno en la forma usual. Después de
25. cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 900 mg de 17 α -acetoxi-6-cloro-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 228 $^{\circ}$ -229 $^{\circ}$ C; UV: $\epsilon_{284} = 22500$; $[\alpha]_D^{25} = +16^{\circ}$ (c = 0,102 en dioxano).

El material de partida puede prepararse como

430368



sigue :

5. Se disuelven 2,0 g de 17 α -acetoxi-D-homopregn-4--
-en-3,20-diona en 100 cc de hidróxido potásico metanólico
al 5% y se agita la solución a la temperatura del ambiente
durante 5 horas. Se vierte luego sobre agua helada y se ex-
trae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos de
cloruro de metileno con agua, se secan sobre sulfato sódico
y se evaporan en vacío. Se recristaliza el residuo en ace-
tona/hexano y se obtiene la 17 α -hidroxi-D-homo-pregn-4-en-
10. 3,20-diona pura, de punto de fusión 181-183°C; $\epsilon_{241} =$
15800; $[\alpha]_D^{25} = +66^{\circ}$ (c = 0,1 en dioxano).

EJEMPLO 15

15. A la temperatura del ambiente se satura una solu-
ción de 300 mg de 17 α -acetoxi-6 α ,7 α -epoxi-D-homo-4-
-pregnen-3,20-diona en 12 cc de ácido acético con cloruro
de hidrógeno gaseoso y se deja reposar durante 4 horas. Se
evapora la mezcla en vacío, se recoge el residuo en tolu-
eno y se evapora de nuevo la solución en vacío. La cromato-
grafía sobre gel de sílice da 150 mg de 17 α -acetoxi-6-clo-
20. ro-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 228-
229°C (en acetona/hexano); $[\alpha]_D = +16^{\circ}$ (c = 0,102 en
dioxano); UV: $\epsilon_{284} = 22500$.

EJEMPLO 16

25. Se trata una solución de 400 mg de 17 α -acetoxi-
6 α ,7 α -epoxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona en 10 cc
de ácido acético glacial con 0,425 cc de bromuro de hidró-
geno al 30% en ácido acético glacial y se agita la mezcla
a la temperatura del ambiente bajo argón durante 4 horas.
Se evapora la mezcla en vacío, se recoge el residuo en



25

tolueno y se evapora de nuevo la solución en vacío. Después de cromatografía sobre gel de sílice, se obtiene, a partir de acetona/hexano, 235 mg de 17a-acetoxi-6-bromo-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 165°-166°C (descomposición); $[\alpha]_D^{25} = +47^{\circ}$ (c = 0,103 en dioxano); UV: $\epsilon_{287} = 19900$.

EJEMPLO 17

Se trata a 0°C una solución de 840 mg de 17a-acetoxi-6-cloro-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona en 10 cc de cloroformo exento de alcohol con 2,0 cc de una solución 1,1 molar de cloro en tetracloruro de carbono y se agita la mezcla durante 1 hora a 0°C. Luego se evapora la mezcla, se recoge el residuo en hexano y se vuelve a evaporar la solución turbia. Se deja reposar durante 2 horas y a la temperatura del ambiente el aceite obtenido en 10 cc de piridina. Luego se vierte la mezcla en ácido clorhídrico 2-N y se extrae tres veces con cloruro de metileno. Se lavan dos veces los extractos de cloruro de metileno con solución diluida de cloruro sódico, se secan y se evaporan. La cromatografía del producto bruto sobre gel de sílice da 255 mg de 17a-acetoxi-4,6-dicloro-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 254°-255°C; $[\alpha]_D^{25} = +153^{\circ}$ (c = 0,104 en dioxano); UV: $\epsilon_{298} = 15500$.

EJEMPLO 18

Bajo argón y a 0°C se agitan durante 6 horas 500 mg de 17a-acetoxi-6-cloro-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona y 340 mg de 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto que contiene cloruro de hidrógeno gaseoso al 0,2%. Se adicionan luego 2,5 g de car



- bonato sódico anhidro y se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 16 horas. Luego se calienta la mezcla hasta ebullición durante un corto período de tiempo, se enfría y se filtra. Se decolora el filtrado sobre óxido de aluminio neutro (Actividad II) y luego se evapora. La cromatografía del producto bruto sobre gel de sílice da 17 alfa-acetoxi-6-cloro-D-homo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona;
5. UV: $\epsilon_{229} = 11300$; $\epsilon_{253} = 10200$; $\epsilon_{302} = 10400$.

10.

EJEMPLO 19

- Se disuelven 3,3 g de D-homopregna-4,17-dien-3,20-diona en 50 cc de tolueno absoluto y se enfría la solución a 10°C. Luego se adiciona, al tiempo que se agita a 10°C y durante un período de 20 minutos, 65 cc de una suspensión 0,4 molar de un complejo de yoduro de metilmagnesio en tetrahidrofurano conteniendo 125 mg de cloruro de cobre. Después de la adición de la suspensión Grignard, se agita la mezcla durante 15 minutos más a 10°C y luego se trata durante un período de un minuto a 10-15°C con 1,5 cc de cloruro de acetilo en 12 cc de tetrahidrofurano. Después de 15 minutos más se enfría la mezcla a 10°C y se descompone con la adición de una mezcla de 20 cc de solución de cloruro amónico al 25% y 6 cc de solución de tiosulfato sódico al 25%. Se extrae la fase acuosa con benceno, se lavan los extractos orgánicos con solución de cloruro amónico y agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan en vacío. Se disuelve el residuo en 120 cc de éter y se trata con una solución de 2,5 g de ácido m-cloroparbenzoico en 50 cc de éter. Se mantiene la mezcla a la
- 15.
- 20.
- 25.



- temperatura del ambiente durante 6 horas, se lava luego sucesivamente con solución de tiosulfato sódico, solución de carbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Se disuelve el residuo en 100 cc de metanol y, después de la adición de 1,5 g de carbonato potásico en 30 cc de agua, se saponifica mediante ebullición durante 3 horas en argón. Luego se trata la solución con 500 cc de agua helada y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos de cloruro de metileno con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan en vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice con cloruro de metileno/acetona. Se combinan las fracciones, que son uniformes según cromatografía de capa delgada, y después de recristalización en acetona/hexano se obtiene la 17 α -metil-17 α -hidroxi-D-homopreg-4-en-3,20-diona; $\epsilon_{240} = 16400$.

EJEMPLO 20

- Se calienta en reflujo, durante 30 minutos, una mezcla de 2,0 g de 17 α -acetoxi-5 α -bromo-6 β -fluoro-D-homopregnen-3,20-diona, 2,0 g de acetato sódico anhidro y 100 cc de etanol al 95%. Se evapora el disolvente en vacío a 40°C, se trata el residuo con agua y se extrae con éter. Se lava el extracto etéreo con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. La cristalización del residuo en acetona/hexano da la 17 α -acetoxi-6 β -fluoro-D-homopreg-4-en-3,20-diona pura; $\epsilon_{233} = 12800$.

El material de partida se prepara como sigue:

Se convierte 17 α -acetoxi-3 β -hidroxi-D-homopreg-5-en-3,20-diona, utilizando N-bromoacetamida y fluo-



5. ruro de hidrógeno anhidro en cloruro de metileno/tetra-
hidrofurano a -70°C , en 17a-acetoxi-5alfa-bromo-6beta-
-fluoro-3beta-hidroxi-D-homopregnan-20-ona que, mediante
oxidación con trióxido de cromo, da 17a-acetoxi-5alfa-
-bromo-6beta-fluoro-D-homopregnan-3,20-diona.

EJEMPLO 21

10. Se calienta en reflujo, durante 24 horas, una
solución de 2,0 g de 17a-acetoxi-D-homopregn-4-en-3,20-
-diona y 1,40 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona
en 100 cc de dioxano. Para la elaboración final se eva-
pora la mezcla en vacío, se trata con agua y se extrae
con éter. Se lavan dos veces los extractos orgánicos
con solución diluida de hidróxido sódico y luego tres
veces con agua, se secan sobre sulfato sódico y se eva-
poran hasta sequedad en vacío. Se cromatografía el re-
siduo sobre 50 g de gel de sílice. La elución con éter/
hexano (3:1) da la 17a-acetoxi-D-homopregna-1,4-dien-
-3,20-diona pura, de punto de fusión $209-210^{\circ}\text{C}$ (en ace-
tona/hexano); $\epsilon_{243} = 16000$; $\alpha_{\text{D}}^{25} = + 25^{\circ}\text{C}$
20. ($c = 0,1$ en dioxano).

EJEMPLO 22

25. Se calienta bajo reflujo, durante 30 minutos,
una solución de 1,5 g de 20,20-etilendi oxo-5alfa-hidroxi-
-6beta,17a-dimetil-D-homopregnan-3-ona y 1,0 g de ácido
p-toluensulfónico en 45 cc de acetona y 5 cc de agua.
Se enfría la mezcla, se vierte sobre agua helada y se
extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extrac-
tos de cloruro de metileno hasta neutralidad con solu-
ción de carbonato sódico y agua, se secan sobre sulfato



- sódico y se evapora en vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice utilizando cloruro de metileno/hexano. Se combinan las fracciones, que son uniformes según cromatografía de capa delgada, y se evaporan,
5. lo que da 6alfa,17a-dimetil-D-homopregn-4-en-3,20-diona, que se recristaliza en acetona/hexano; $\epsilon_{241} = 15600$.

El material de partida se prepara como sigue:

10. Se trata 3beta-hidroxi-D-homopregna-5,17-dien-20-ona con litio en amoníaco y se hace reaccionar a continuación con yoduro de metilo para obtener 3beta-hidroxi-17a-metil-D-homopregna-5-en-20-ona. El tratamiento de ésta con etilenglicol en tolueno, al tiempo que se calienta, da 20,20-etilendioxi-3beta-hidroxi-17a-metil-D-homopregn-5-eno que se hace reaccionar con ácido m-cloroperbenzoico para obtener 20,20-etilendioxi-5alfa,6alfa-epoxi-3beta-hidroxi-17a-metil-D-homopregnano. La reacción de éste con yoduro de metil-magnesio
15. da 20,20-etilendioxi-3beta,5alfa-dihidroxi-6beta,17a-dimetil-D-homopregnano que se oxida con trióxido de cromo según el procedimiento de Jones para obtener la 20,20-etilendioxi-5alfa-hidroxi-6beta,17a-dimetil-D-homopregn-3-ona.
- 20.

25.

EJEMPLO 23

Se calienta a 40°C durante 3 horas una solución de 2,50 g de ácido p-toluensulfónico y 2,0 g de 17a-hidroxi-D-homopregn-4-en-3,20-diona en 70 cc de anhídrido de ácido caproico. Luego se trata la solución



- con una mezcla de 2,8 cc de ácido clorhídrico concentrado y 280 cc de metanol y se calienta en reflujo durante una hora. Se evapora la mezcla en vacío hasta la mitad de su volumen, luego se vierte sobre agua helada y se extrae con cloruro de metileno. Se lava hasta neutralidad el extracto de cloruro de metileno con solución de carbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Se recristaliza el residuo, la 17a-caproil-D-homopregn-4-en-3,20-diona, en éter isopropílico; $\epsilon_{240} = 16700$.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 24

- Se disuelven 1,4 g de 17a-acetoxi-6beta-fluoro-D-homopregn-4-en-3,20-diona en 50 cc de ácido acético glacial y se trata la solución con 0,5 cc de bromuro de hidrógeno al 30% en ácido acético glacial. Se mantiene la solución a la temperatura del ambiente durante una hora, se trata luego con 3 cc de piridina, se vierte sobre agua helada y se extrae con cloruro de metileno. Se lava el extracto de cloruro de metileno hasta neutralidad con solución diluida de hidróxido sódico enfriada por hielo y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. La recristalización del residuo en acetona/hexano da 17a-acetoxi-6alfa-fluoro-D-homopregn-4-en-3,20-diona pura; $\epsilon_{236} = 14400$.
- 15.
- 20.

25.

EJEMPLO 25

Formulación para pastillas:

17a-acetoxi-6-cloro-D-homo-
-4,6-pregnadien-3,20-diona 1 mg

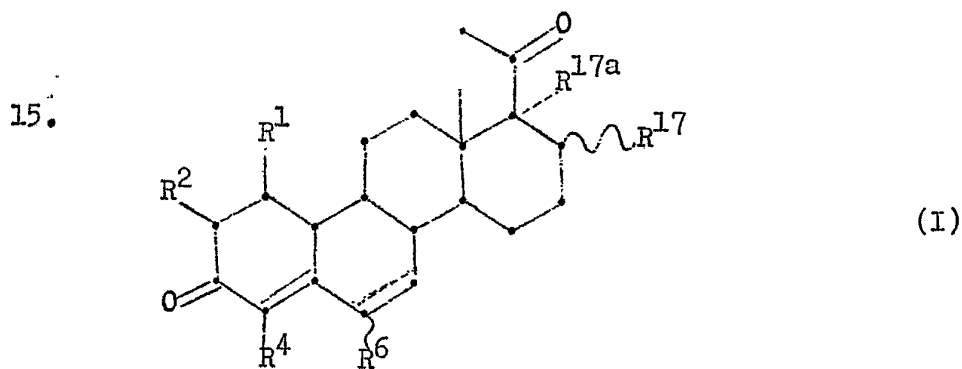
	Lactosa	60 mg
	Almidón	37 "
	Talco	1,8 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,2 mg</u>
5.		100,0 mg

- . . -

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza numero 13762/73 del 26 de septiembre de 1973.

10. 1. Un procedimiento para la preparación de D-homoesteroides, de la fórmula general



20. en la que

- R¹ y R² representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o juntos representan un grupo de 1alfa,2alfa-metileno o un enlace C-C
25. R⁴ representa un átomo de hidrógeno o de cloro,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o de cloro,
R⁶ representa un átomo de hidrógeno, flúor,
cloro o bromo o un grupo metílico.

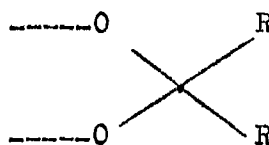
R¹⁷ representa un átomo de hidrógeno o un
grupo metílico, metilénico, aciloxílico
o alcoílico y

R^{17a} representa un grupo metílico o aciloxi-
lico o

R¹⁷ y R^{17a} juntos representan un grupo de la
fórmula

5.

10.



15.

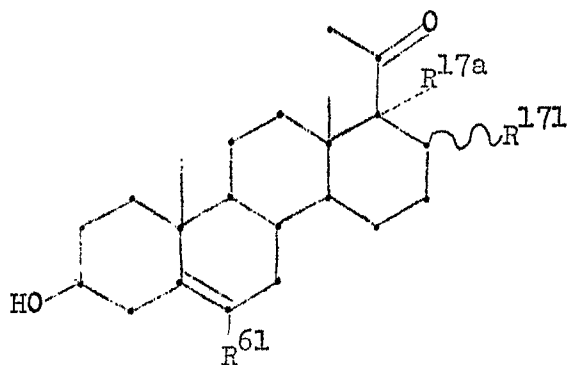
en donde

cada R representa, independientemente, un átomo
de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior
o fenilo o una R representa un grupo de al-
coxilo inferior y en donde la línea en la

20.

posición 6,7 denota un enlace C-C. opcional,
caracterizado por oxidar la agrupación 3-hidroxi-delta⁵ en
un D-homoeesteroide de la fórmula general

25.



(II)

en la que

R^{61} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metílico,

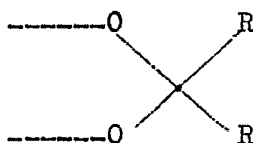
R^{171} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metílico, aciloxílico o alcoxílico y

5.

R^{17a} representa un grupo metílico o aciloxílico o

R^{17a} y R^{171} juntos representan un grupo de la fórmula

10.



en donde

R tiene el significado antes indicado,

para obtener la agrupación 3-ceto⁴, 3-ceto^{4,6} o 3-ceto-1,4,6.

15.

2. Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en el compuesto de la fórmula I, R^1 , R^2 , R^4 y R^{17} son cada uno hidrógeno y R^{17a} representa un grupo aciloxílico.

20.

3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque en el compuesto de la fórmula I R^6 representa un átomo de cloro o un grupo metílico y R^{17a} es un grupo alcanoiloxílico que contiene de 1 a 7 átomos de carbono.

25.

4. Un procedimiento para la preparación de D-homoesteroides.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 48 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 25 Septiembre 1974

p.a.

JOSÉ L. MORA
a. B.
Firmado: JOSÉ L. MORA