

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 437236	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 30 ABR. 1975	

(RAN 4104/122-001)

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 13762/73	32 FECHA 26-9-73	33 PAIS Suiza
--	---------------------	------------------

37 FECHA DE PUBLICIDAD	38 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07J/A61K	39 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 430.368
------------------------	---	---

44 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMOESTEROIDES"

51 SOLICITANTE (S) F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

52 DOMICILIO DEL SOLICITANTE BASILEA (Suiza)

53 INVENTOR (ES) Leo Alig, Marcel Müller, Andor Fürst, Ulrich Kerb. Peter Keller,
--

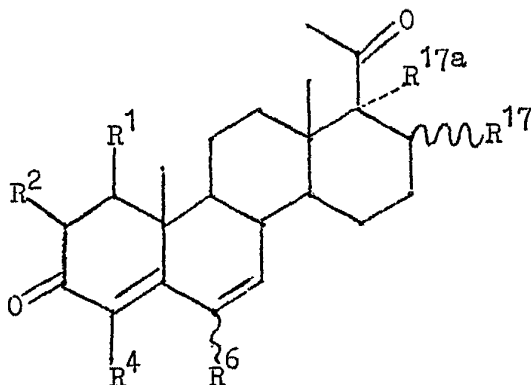
54 TITULAR (ES) F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.
--

55 REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.
--

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a esteroides. Más concretamente, el invento se refiere a un procedimiento para la preparación de D-homoesteroides de la fórmula general siguiente :

5.



(I)

10.

15.

en la que

R¹ y R²

representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o juntos representan un grupo de la familia, 2alfa-metileno o un enlace C-C,

20.

R⁴

representa un átomo de hidrógeno o de cloro,

R⁶

representa un átomo de hidrógeno, de flúor, de cloro o de bromo o un grupo de metilo,

R¹⁷

representa un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo, metileno, aciloxilo o alcoxilo y

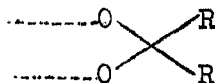
25.

R^{17a}

representa un grupo de metilo o aciloxilo o

R¹⁷ y R^{17a}

juntos representan un grupo de la fórmula



en la que cada R representa, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo

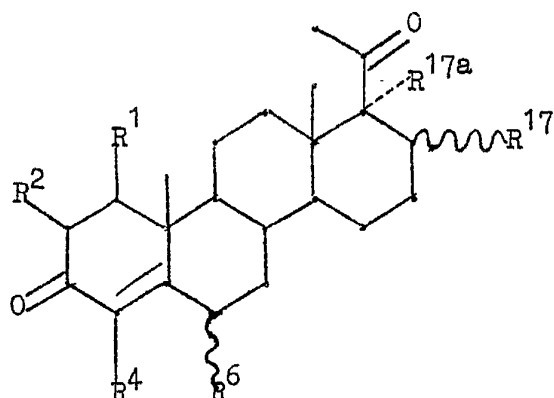
de alquilo inferior o fenilo o una R representa un grupo de alcoxilo inferior.

- 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 alcanoiloxílicos 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 alcoxilo inferior contienen, de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente el metilo y el etilo o el metoxilo y el etoxilo.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Un grupo alquílico presente en la posición 17 puede tener la configuración alfa o beta. Se prefieren los isómeros alfa.

25. Según el procedimiento proporcionado por el presente invento, los D-homoesteroides de la fórmula I antes expuesta se preparan deshidrogenando un D-homoesteroide de la fórmula general

5.



(II)

10.

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 en la posición 6,7 en el caso en que R^1 y R^2 representen, cada uno, un átomo de hidrógeno, o

15.

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 O-C, o deshidrogenando un derivado 6-dehidro de un D-homocesteroide de la fórmula II en donde R^1 y R^2 representan cada uno, un átomo de hidrógeno en la posición 1,2.

20.

La 1,2-deshidrogenación 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, clorani-
lo, triacetato de talio o tetraacetato de plomo. Los micro-
organismos apropiados para la 1,2-deshidrogenación son,
por ejemplo, Schizomycetes, especialmente aquellos del gé-
nero *Arthrobacter* (por ejemplo, *A. Simplex* ATCC 6946), *Ba-*
cillus (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. Brebis* IFO 3345) y *Nocardia* (por ejemplo, *N. opaca* ATCC 4276).

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

- 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.

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

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

Una clase preferida de D-homosteroides de la fórmula I antes reicrida comprende aquella en donde R^1, R^2, R^4 y R^{17} representan, cada uno, un átomo de hidrógeno y

5. 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 aloanciloxílico conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono.

10. 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. (Véase también la patente belga nº 820.302).

15. 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.

20. 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 apto para administración enteral, percutánea o parenteral, como, 25. por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, poli-alquilenglicoles, vaselina y similares. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) semi-sólida

- (por ejemplo, de pomadas) o forma líquida (por ejemplo, disoluciones, 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 contener también otras materias de utilidad terapéutica aparte de los D-homosteroides proporcionados por el presente invento.
- 5.
10. Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

EJEMPLO 1

- 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^o; UV: $\epsilon_{284} = 27000$.
- 15.
- 20.

El material de partida puede prepararse como sigue:

25. 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^oC 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.
- 5.
- 10.
- 15.

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.

20.

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 tributil-estaño y 870 mg de alfa,alfa'-azo-isobutironitrilo y se agita la mezcla durante 1 hora y media a 60°C. Luego se concen-

25.

tra ampliamente en vacío la mezcla se trata el residuo con pentano, se separa el precipitado bajo succión y se re - cristaliza 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 208a-210,5aC.

5.

Se agitan a la temperatura del ambiente durante 18 horas 7,25 g de 17a-hidroxi-3beta-acetoxi-D-homo-5-pregnen-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 7,1 g de 3beta-17a-diacetoxi-D-homo-5-pregnen-20-ona de punto de fusión 126-127aC.

10.

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 184a-188aC.

20.

25.

EJEMPLO 2

De modo análogo al descrito en el ejemplo 1 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-preg-

nadien-3,20-diona en forma de un aceite; UV: $\epsilon_{284} = 25,200$.

EJEMPLO 3

5. Se trata 1,0 g de 17 α -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
10. 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 recristalización en éter diisopropílico/cloruro de metileno, se obtienen 500 mg de 17 α -acetoxi-D-homo-
15. -1,4,6-pregna-trien-3,20-diona de punto de fusión 183,5 $^{\circ}$ -185,5 $^{\circ}$ C; UV: $\epsilon_{220} = 11000$, $\epsilon_{252} = 9940$, $\epsilon_{300} = 10,600$.

EJEMPLO 4

20. 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 17 α ,17 α -(isopropilidendioxi)-D-homo-4-pregnen-3,20-diona en 50 cc de dioxano con un 6,5% de HCl al 6,5%. Después de completada la adición se agita
25. la mezcla durante 7 minutos más y se trata cuidadosamente con 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, des-

pues 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 -(isopropilidendioxi)-D-homo-4,6-pregnadien-3,20-diona pura de punto de fusión 168-170°C; $[\alpha]_D^{25} = -24^\circ$; $\epsilon_{286} = 26600$.

5.

EJEMPLO 5

Se tratan 6,15 g de 17 α -acetoxi-6-cloro-D-homo-4-pregnen-3,20-diona pura en 53 cc de dioxano y 14 cc de formato de ortoetilo con 360 mg de ácido p-toluen-sulfónico 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 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 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 228-229°C; UV: $\epsilon_{284} = 22500$; $[\alpha]_D = +16^\circ$ (c = 0,102 en dioxano).

10.

15.

20.

El material de partida puede prepararse como

25.

sigue :

Se disuelven 2,0 g de 17 α -acetoxi-D-homopregn-4-on-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 extrae 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 rocristaliza el residuo en acetona/hexano y se obtiene la 17a-hidroxi-D-homo-preg-4-en-3,20-diona pura, de punto de fusión 181-183°C; $\epsilon_{241} = 15800$; $[\alpha]_D^{25} = +66$ (c = 0,1 en dioxano).
5. Bajo argón, a la temperatura del ambiente y durante 3 horas se agitan 4,2 g de 17a-hidroxi-D-homo-4-pregnen-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 3,17a-diacetoxi-D-homo-3,5-pregnadien-20-ona de punto de fusión 165-168°C; $[\alpha]_D = -133$ (c = 0,1 en dioxano); UV: $\epsilon_{236} = 20000$.
10. Bajo argón se suspenden 5,6 g de 3,17a-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, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Después
- 15.
- 20.
- 25.

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; $[\alpha]_D = -25^{\circ}$ ($c = 0,102$ en dioxano); UV: $\epsilon_{239} = 14700$.

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; $[\alpha]_D = +33^{\circ}$ ($c = 0,101$ en dioxano); UV: $\epsilon_{235} = 14500$.

10.

EJEMPLO 6

Bajo argón y a 0 $^{\circ}$ C se agitan durante 6 horas 500 mg de 17 α -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

15.

de hidrógeno gaseoso al 0,2%. Se adicionan luego 2,5 g de carbonato 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

20.

evapora. La cromatografía del producto bruto sobre gel de sílice da 17 α -acetoxi-6-cloro-D-homo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona; UV: $\epsilon_{229} = 11300$; $\epsilon_{253} = 10200$; $\epsilon_{302} = 10400$.

25

EJEMPLO 7

Se calienta en reflujo, durante 24 horas, una solución de 2,0 g de 17 α -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 evapora

- la mozola 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 evaporan hasta sequedad en vacío. Se cromatografía el residuo 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°C (en acetona/hexano); $\epsilon_{243} = 16000$; $[\alpha]_D^{25} = +25$ (c = 0,1 en dioxano).

10.

EJEMPLO 8

Formulación para pastillas:

17a-acetoxi-6-cloro-D-homo-4,6-

pregnadien-3,20-diona 1 mg

Lactosa 60 mg

15.

Almidón 37 mg

Talco 1,8 mg

Estearato de magnesio 0,2 mg

100,0 mg

REIVINDICACIONES

20.

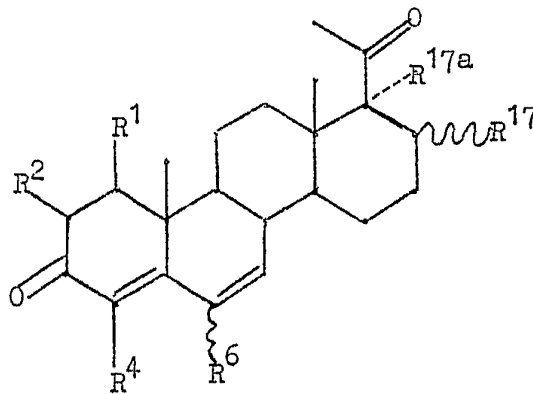
Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisionales de la solicitud de patente de invención núm. 430,368 del 25 de septiembre de 1974, con prioridad de la solicitud de patente suiza núm.

25.

13762/73 del 26 de septiembre de 1973.

1.- Un procedimiento para la preparación de D-homosteroides de la fórmula general

5.



(I)

en la que

10.

R¹ y R²

representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, o juntos representan un grupo laífa, 2alfa-metilénico o un enlace C-C,

R⁴

representa un átomo de hidrógeno o de cloro,

15.

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 alcoxílico y

20.

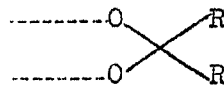
R^{17a}

representa un grupo metílico o aciloxílico o

R¹⁷ y R^{17a}

juntos representan un grupo de la fórmula

25.



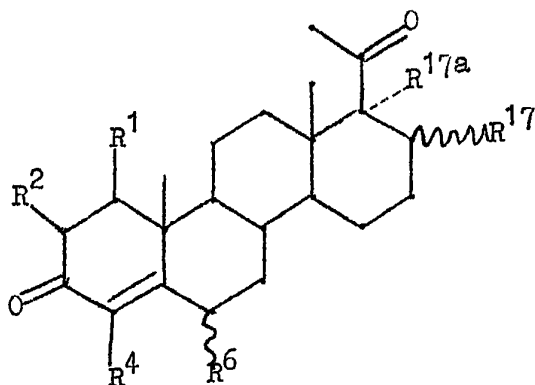
en donde

cada R representa, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior o fenilo o una R representa un grupo de alcoxilo in -

ferior,

caracterizado por deshidrogenar en la posición 1,2 y/o 6,7 un D-homocesteroide de la fórmula general

5.



(II)

10.

en la que

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

15.

cuando R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o en la posición 6,7 cuando R^1 y R^2 juntos representan un grupo alfa,2alfa-metilénico o un enlace C-C, o deshidrogenar en la posición 1,2 un derivado 6-dehidro de un D-homocesteroide de la fórmula II en donde R^1 y R^2 re-

20.

presentan, cada uno, un átomo de hidrógeno.

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.

25.

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 alcanciloxílico que contiene de 1 a 7 átomos de carbono.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 30 Abril 1975

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE L. MCRA

MLA.