



ESPAÑA

3 FEB. 1978

11	10	ES	NUMERO	10	A1
21			451297		
22			FECHA DE PRESENTACION		

RAN 4104/134-001

PATENTE DE INVENCION

90 PRIORIDADES		
91 NUMERO	92 FECHA	93 PAIS
13424/74	7-10-74	Suiza
15950/74	2-12-74	Suiza
3195/75	13-3-75	Suiza

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J / A61K	441.522

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

71 SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)
72 INVENTOR (ES)
Leo Alig, Marcel Muller, Rudolf Wiechert.
Andor Furst, Ulrich Kerb,
73 TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.
74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

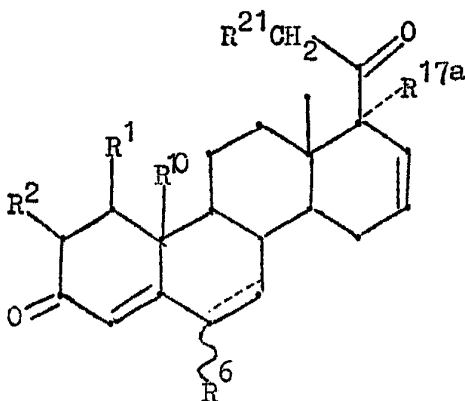
MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5.

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

10.



(I)

15.

en la que

R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o

R^1 y R^2 juntos representan un grupo 1Alfa,2Alfa-metilénico o un enlace carbono-carbono;

20.

R^6 representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o el grupo de metilo;

R^{17a} representa un grupo de hidroxilo, aciloxilo, alcoxilo o de alquilo inferior;

25.

R^{10} representa el grupo de metilo o cuando R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, R^{10} puede representar también un átomo de hidrógeno;

R^{21} representa un átomo de hidrógeno, flúor o

cloro y

la línea de trazos en la posición 6,7 denota un enlace carbono-carbono opcional, estando presente en la posición 1,2 o 6,7, por lo menos, un doble enlace carbono-carbono.

5.

Un grupo aciloxílico puede derivarse de un ácido carboxílico alifático saturado o insaturado, un ácido carboxílico cicloalifático, un ácido carboxílico aralifático o un ácido carboxílico aromático, conteniendo dichos

10.

ácidos, de preferencia, 15 átomos de carbono a lo sumo. Ejemplos de estos ácidos son ácido fórmico, ácido acético, ácido piválico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido caproico, ácido oenántico, ácido undecilénico, ácido oleico, ácido ciclopentilpropiónico, ácido ciclohexilpropiónico, ácido fenilacético y ácido benzoico. Se prefieren,

15.

en especial, los grupos alcaniloxílicos que contienen de 1 a 7 átomos de carbono. Los grupos alcoxílicos pueden ser grupos de cadena lineal o ramificada y contener, de preferencia, 15 átomos de carbono a lo sumo. Se prefieren, especialmente, los grupos alcoxílicos, particularmente los grupos de metoxilo y etoxilo. Los grupos alquílicos inferiores contienen, de preferencia, de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente los grupos de metilo y etilo.

20.

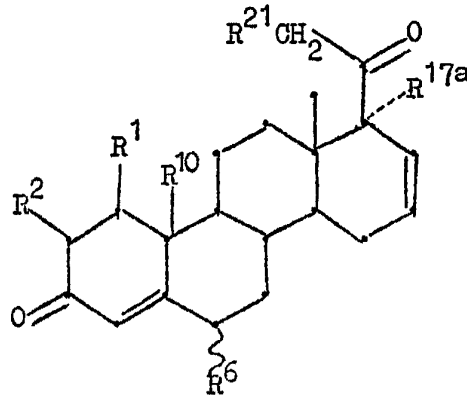
En los D-homoesteroides 6,7-saturados de la fórmula I, un substituyente en la posición 6 puede tener configuración alfa o beta, prefiriéndose los alfa-isómeros.

25.

Según el procedimiento proporcionado por el presente invento los D-homoesteroides de la fórmula I se

preparan deshidrogenando un D-homoesteroide de la fórmula general

5.



(III)

10.

en la que

R¹, R², R⁶, R¹⁰, R^{17a} y R²¹ tienen el significado antes indicado,

15.

en la posición 1,2 y/o en la posición 6,7 cuando R¹ y R² representan, cada uno, un átomo de hidrógeno y R¹⁰ representa el grupo de metilo, o en la posición 6,7 cuando R¹ y R² juntos representan un grupo 1Alfa,2Alfa-metilénico o un enlace carbono-carbono o R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno, o deshidrogenando en la posición 1,2 un derivado de 6-dehidro de un D-homoesteroide de la fórmula III en donde R¹ y R² representan, cada uno, un átomo de hidrógeno y R¹⁰ representa el grupo de metilo.

20.

25.

La 1,2-deshidrogenación de un D-homoesteroide de la fórmula III puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo, en forma microbiológica o por medio de un agente de deshidrogenación tal como dióxido de selenio, 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona, cloranilo, triacetato de talio o tetraacetato de plomo. Los microorganismos apropiados para la 1,2-deshidrogenación son, por

- ejemplo, Schizomycetes, especialmente los del género *Arthrobacter* (por ejemplo *A. simplex* ATCC 6946), *Bacillus* (por ejemplo *B. lentus* ATCC 13805 y *B. sphaericus* ATCC 7055), *Pseudomonas* (por ejemplo *P. aeruginosa* IFO 3505),
5. *Flavobacterium* (por ejemplo *F. flavescens* IFO 3058), *Lactobacillus* (por ejemplo *L. brevis* 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

10. 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-diciano-benzoquinona o utilizando dióxido de manganeso [véase *J. Am. Chem. Soc.* 75, 5932 (1953)].

15. Con el empleo de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona o cloranilo puede obtenerse directamente un 1,4,6-trisdehidro-D-homoesteroide a partir de un compuesto de la fórmula III en donde R¹ y R² representan, ambos, un átomo de hidrógeno.

20. Una clase preferida de D-homoesteroides de la fórmula I comprende aquella en donde R¹ y R² representan, cada uno un átomo de hidrógeno o R¹ y R² juntos representan un grupo 1Alfa, 2Alfa-metilénico o un enlace carbono-carbono; R⁶ representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o el grupo metílico; R^{17a} representa un grupo de hidróxilo, aciloxilo o alcoxilo; R¹⁰ representa el grupo de metilo o, cuando R¹ y R² representan, cada uno un átomo de hidrógeno, R¹⁰ puede representar también un átomo de hidrógeno; R²¹ representa un átomo de hidrógeno, flúor o

25.

cloro y la línea de trazos en la posición 6,7 denota un enlace carbono-carbono.

- Además, existen D-homocosteroides preferidos de la fórmula I en donde R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, R^6 representa un átomo de hidrógeno o de cloro o el grupo metílico, R^{17a} representa un grupo de hidroxilo o C_{1-7} -alcanoiloxilo y R^{21} representa un átomo de hidrógeno o de cloro, especialmente, aquellos en donde R^1 , R^2 y R^{21} representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, R^6 representa un átomo de hidrógeno o de cloro o el grupo de metilo, R^{10} representa el grupo de metilo y R^{17a} representa un grupo de C_{1-7} -alcanoiloxilo y en donde se encuentra presente un doble enlace en la posición 6,7.
15. Ejemplos de D-homocosteroides de la fórmula general I son :
- la 17aAlfa-acetoxi-6alfa-cloro-D-homo-1,4,16-pregnatrien-3,20-diona,
20. la 17aAlfa-acetoxi-6alfa-fluoro-D-homo-1,4,16-pregnatrien-3,20-diona,
- la 17aAlfa-acetoxi-6alfa-metil-D-homo-1,4,16-pregnatrien-3,20-diona,
- la 17aAlfa-acetoxi-D-homo-1,4,16-pregnatrien-3,20-diona,
25. la 17aAlfa-acetoxi-6-cloro-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-diona,
- la 17aAlfa-acetoxi-6-fluoro-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-diona,
- la 17aAlfa-acetoxi-6-metil-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-diona,

- 1a 17aAlfa-acetoxi-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-diona,
1a 17aAlfa-acetoxi-6-cloro-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-
-3,20-diona,
1a 17aAlfa-acetoxi-6-fluoro-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-
5. -3,20-diona,
1a 17aAlfa-acetoxi-6-metil-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-
-3,20-diona,
1a 17aAlfa-acetoxi-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-3,20-dio-
na,
10. 1a 17aAlfa-acetoxi-6-cloro-12,2alfa-metilen-D-homo-4,6,16-
-pregnatrien-3,20-diona,
1a 17aAlfa-acetoxi-6-fluoro-1Alfa,2alfa-metilen-D-homo-4,
6,16-pregnatrien-3,20-diona,
1a 17aAlfa-acetoxi-6-metil-1Alfa,2alfa-metilen-D-homo-
15. 4,6,16-pregnatrien-3,20-diona,
1a 17aAlfa-acetoxi-1Alfa,2alfa-metilen-D-homo-4,6,16-preg-
natrien-3,20-diona,
1a 6alfa-cloro-17aAlfa-metil-D-homo-1,4,16-pregnatrien-
-3,20-diona,
20. 1a 6alfa-fluoro-17aAlfa-metil-D-homo-1,4,16-pregnatrien-
-3,20-diona,
1a 6alfa-17aAlfa-dimetil-D-homo-1,4,16-pregnatrien-3,20-
-diona,
1a 17aAlfa-metil-D-homo-1,4,16-pregnatrien-3,20-diona,
25. 1a 6-cloro-17aAlfa-metil-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-
-diona,
1a 6-fluoro-17a-metil-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-dio-
na,
1a 6,17aAlfa-dimetil-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-diona,

- la 17aAlfa-metil-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-diona,
la 6-cloro-17aAlfa-metil-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-
-3,20-diona,
la 6-fluoro-17aAlfa-metil-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-
5. -3,20-diona,
la 6,17aAlfa-dimetil-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-3,20-
-diona,
la 17aAlfa-metil-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-3,20-diona,
la 6-cloro-17aAlfa-metil-1Alfa,2Alfa-metilen-D-homo-4,6,16-
10. -pregnatrien-3,20-diona,
la 6-fluoro-17aAlfa-metil-1Alfa,2Alfa-metilen-D-homo-4,6,
16-pregnatrien-3,20-diona,
la 6,17aAlfa-dimetil-1,2-metilen-D-homo-4,6,16-pregna -
trien-3,20-diona,
15. la 17aAlfa-metil-1Alfa,2Alfa-metilen-D-homo-4,6,16-pregna-
trien-3,20-diona,

Los D-homoesteroides empleados como materiales
de partida en el procedimiento precedente pueden, siempre
que su preparación no haya sido ya descrita, prepararse
20. en analogía con los métodos indicados en los ejemplos.

Los D-homoesteroides de la fórmula I tienen una
actividad hormonal, especialmente sobre el sistema endo-
crino y se caracterizan por una selectividad de la acción.
Por consiguiente pueden utilizarse como agentes hormonal-
25. mente activos (por ejemplo como progestativos). Pueden ad-
ministrarse por vía oral o parenteral. Las dosis apropia-
das pueden hallarse entre 0,005 mg/kg y 0.15 mg/kg por
día.

Los D-homoesteroides de la fórmula I pueden uti-

- lizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico compatible que pueden ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apto para administración entoral, percutánea o parenteral como agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), forma semi-sólida (por ejemplo de pomadas) o forma líquida (por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes tal como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Los preparados farmacéuticos pueden contener también sustancias de valor terapéutico aparte de los D-homocorticoides proporcionados por este invento.

EJEMPLO 1

20. Se dejan reposar a la temperatura del ambiente durante 18 horas 620 mg de 17 α -Alfa-acetoxi-6-cloro-D-homopregna-4,16-dien-3,20-diona y 30 mg de ácido p-toluensulfónico en 10 cc de dioxano y 0,6 cc de éster etílico de ácido ortofórmico. Luego se instila esta solución, en el curso de 10 minutos, a una suspensión de 3,0 g de dióxido de manganeso en 30 cc de ácido acético glacial y 2,4 cc de agua y se agita durante 60 minutos a la temperatura del ambiente, bajo argón. Se filtra la mezcla y se elabora el filtrado con agua y cloruro de metileno. Después

de cromatografía en gel de sílice, se obtiene 17aAlfa-acetoxi-6-cloro-D-homopregna-4,6,16-trien-3,20-diona, de punto de fusión 225-226°C (a partir de éter); UV: ϵ_{285} = 22300 $[\alpha]_D = -183^\circ$ (c = 0,1 % en dioxano).

5. El material de partida puede prepararse como sigue :

- Se hacen reaccionar la 3beta-17aAlfa-dihidroxi-D-homopregna-5,16-dien-20-ona, en anhídrido acético y trietilamina y en presencia de p-N,N-dimetilaminopiridina, lo que da 3beta-17aAlfa-diacetoxi-D-homopregna-5,16-dien-20-ona (punto de fusión: 179-180°C $[\alpha]_D = -273^\circ$; c = 0,1 % en dioxano) y a continuación se saponifica ésta parcialmente con carbonato potásico en metanol para obtener la 17aAlfa-acetoxi-3-beta-hidroxi-D-homopregna-5,16-dien-20-ona.

15. Se tratan con 0,55 cc de reactivo de Jones 440 mg de 17aAlfa-acetoxi-3beta-hidroxi-D-homopregna-5,16-dien-20-ona en 30 cc de acetona, se agita durante 5 minutos, se vierte en agua y se extrae con cloruro de metileno. Las soluciones de cloruro de metileno se lavan con agua, se secan y se evaporan. El aceite resultante se agita a la temperatura del ambiente en 8 cc de dioxano y 0,8 cc de ácido clorhídrico 2 N durante 1 hora. Luego se evapora la mezcla y se cromatografía el residuo en gel de sílice. La 17aAlfa-acetoxi-D-homopregna-4,16-dien-3,20-diona obtenida funde a 222-223°C (a partir de acetona-hexano).

Se convierte la 17aAlfa-acetoxi-p-homopregna-4,16-dien-3,20-diona en éter, con anhídrido acético y ácido

- perclórico, en la 3,17aAlfa-diacetoxi-D-homopregna-3,5,16-trien-20-ona y ésta se hace reaccionar a continuación con cloro en ácido acético acuoso y en presencia de acetato potásico para formar la 17aAlfa-acetoxi-6-cloro-D-homopregna-4,16-dien-3,20-diona de punto de fusión 199-200°C (a partir de éter).

EJEMPLO 2

10. Se calientan en reflujo y con agitación 4,5 g de 17aAlfa-metil-D-homo-4,16-pregnadion-3,20-diona en 90 cc de butanol terciario con 5,4 g de cloranilo, durante 18 horas. Luego se concentra ampliamente la mezcla en vacío, se recoge el residuo en éter, se le separa por filtración del cloranilo no reaccionado y se lava el filtrado con solución de hidrocarbonato sódico y con agua. El
15. residuo resultante después de la evaporación se cromatografía en gel de sílice, lo que da, después de recristalización a partir de éter diisopropílico/acetona, 2,25 g de 17aAlfa-metil-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-diona, de punto de fusión 180-181,5°C; UV: $\epsilon_{284} = 26900$.
20. El material de partida puede prepararse como sigue :

25. Se disuelven 10 g de 3beta-hidroxi-D-homo-5,17-(17a)-pregnadion-20-ona en 100 cc de tetrahidrofurano y 10 cc de 2,3-dihidro-4H-pirano, se trata la solución con 0,1 cc de oxloruro de fósforo y se agita a continuación por 1 hora a la temperatura del ambiente. Luego se agita la mezcla en agua helada con adición de bicarbonato sódico, se separa por filtración bajo succión el precipitado separado y se le lava. El residuo se recoge en cloruro de

metileno, se seca y después de la evaporación se recristaliza en éter diisopropílico. Se obtiene 3beta-(tetrahidropirán-2-iloxi)-D-homo-5,17(17a)-pregnadién-20-ona, de punto de fusión 153^o/154-155^o C.

5. Se disuelven en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto y 45 cc de butanol terciario absoluto 1,62 g de butilato potásico terciario. A la solución, enfriada en baño de hielo, se le añaden bajo corriente de nitrógeno 3,6 g de 3beta-(tetrahidropirán-2-iloxi)-D-homo-5,17(17a)-pregnadién-20-ona. En esta solución, ahora de color pardo oscuro, se instilan 1,65 cc de yoduro de metilo y se la agita a continuación durante 30 minutos a 0^oC y haciendo pasar nitrógeno por encima de la mezcla. Luego se la agita en agua helada, se separa por filtración el precipitado, se recoge en cloruro de metileno, se lava con agua y se seca. El residuo obtenido después de la evaporación se cromatografía en gel de sílice, lo que da 3beta-(tetrahidropirán-2-iloxi)-17aAlfa-metil-D-homo-5,16-pregnadién-20-ona. Una muestra recristalizada de éter diisopropílico funde a 169,5-170,5^oC.
- 10.
- 15.
- 20.

25. 1,4g de la 3beta-(tetrahidropirán-2-iloxi)-17aAlfa-metil-D-homo-5,16-pregnadién-20-ona se trata en 27 cc de metanol con 650 mg de ácido oxálico disueltos en 6,5 cc de agua y se calienta la mezcla en reflujo durante 1 1/2 horas. Luego se agita la mezcla en agua helada, se separa por filtración bajo succión el precipitado separado, se le toma en cloroformo y se le seca. Después de la evaporación, se obtiene 3beta-hidroxi-17aAlfa-metil-D-homo-5,16-pregnadién-20-ona bruta.

- Se calientan hasta ebullición 1,15 g de 3beta-hidroxi-17aAlfa-metil-D-homo-5,16-prognadien-20-ona bruta en 22 cc de tolueno con 1,1 cc de ciclohexanona y se trata con una solución de 550 mg de isopropilato de aluminio, en 2cc de tolueno. Después de 45 minutos de destilación lenta, se trata con éter, se lava con ácido sulfúrico diluido y con agua, se seca y se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice y se recrystaliza de metanol. Se obtiene 17aAlfa-metil-D-homo-4,16-pregnadion-3,20-diona, de punto de fusión 181,5-185,5°C. UV: $\epsilon_{242} = 16100$.

EJEMPLO 3

- Se calientan en reflujo durante 18 horas 10,0 g de 17aAlfa-metil-D-homo-4,16-pregnadion-3,20-diona en 200 cc de dioxano con 20 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona y 1 g de ácido p-toluensulfónico. Luego se concentra ampliamente la mezcla en vacío, se recoge el residuo en éter, se le separa por filtración de la hidroquinona no disuelta y se lava el filtrado con solución de hidrocárbonato sódico y con agua. El residuo obtenido después de la evaporación se cromatografía en gel de sílice. Después de recrystalización a partir de éter diisopropílico/acetona, se obtienen 5,6 g de 17aAlfa-metil-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraon-3,20-diona, de punto de fusión 172-174,5°C: UV: $\epsilon_{223} = 11700$, $\epsilon_{253} = 9880$, $\epsilon_{300} = 11100$.

EJEMPLO 4

Se agitan a 100°C durante 18 horas 7,6 g de 17aAlfa-hidroxi-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-diona en

- 190 cc de dioxano absoluto con 7,6 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano benzoquinona. Luego se separa por filtración la mezcla de la hidroquinona precipitada. Se lava bien con éter y se lava el filtrado con solución de hidrocarbonato sódico y con agua. Después de la evaporación se cromatografía el residuo en gel de sílice y tras la recristalización a partir de éter diisopropílico/acetona se obtienen 4,4 g de 17a Alfa-hidroxi-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-3,20-diona, de punto de fusión 196-198° C; UV: $\epsilon_{222} = 12500$, $\epsilon_{258} = 9420$, $\epsilon_{301} = 12800$.

EJEMPLO 5

- Se calienta en reflujo, en 60 cc de dioxano y en atmósfera de argón 1 g de 17a-acetoxi-6-cloro-D-homopregna-4,6,16-trien-3,20-diona y 1 g de diclorodicianobenzoquinona. Al cabo de 48 horas se adicionan 500 mg de diclorodicianobenzoquinona y, al cabo de 10 horas más se adicionan otros 500 mg. Después de un total de 70 horas se cromatografía la mezcla reaccional en una cantidad 20 veces superior de óxido de aluminio II, neutralizándose utilizando cloruro de metileno-acetona. Se cristaliza el producto bruto en acetona-hexano y dá 500 mg de 17a-acetoxi-6-cloro-D-homo-pregna-1,4,6,16-tetraen-3,20-diona. Punto de fusión 198-200°, $[\alpha]_D = -240^\circ$ (c = 0,1 % en dioxano). UV $\epsilon_{229} = 11.70$; $\epsilon_{258} = 10,670$; $\epsilon_{298} = 11.330$.

El ejemplo que sigue ilustra un preparado farmacéutico típico que contiene los D-homocosteroides proporcionados por el presente invento:

EJEMPLO A

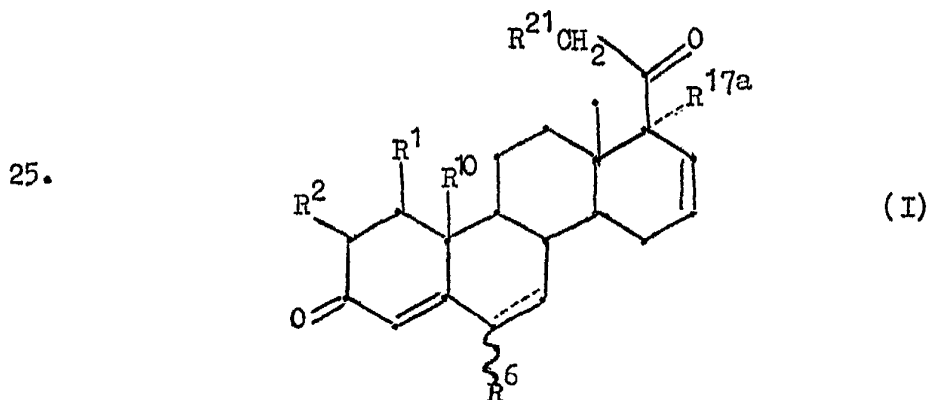
Una pastilla para administración oral puede con- tener los ingredientes siguientes :

	Ingrediente activo (por ejemplo)	
5.	17aAlfa-aoctoxi-D-homopregna-4,6,16- -trion-3,20-diona	1 mg
	Lactosa	60 mg
	Almidón	37 mg
	Talco	1,8 mg
10.	Estearato de magnesio	<u>0,2 mg</u>
	Peso total	100,0 mg

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se de- claran nuevas y de propia invención las siguientes reivin- dicaciones como divisionales de la solicitud de patente de invención nº 441.522 del 6 de octubre de 1975, con prio- ridad de la solicitud de patentes suizas núms. 13424/74 del 7 de octubre de 1974, 15950/74 del 2 de diciembre de 1974 y 3195/75 del 13 de marzo de 1975.

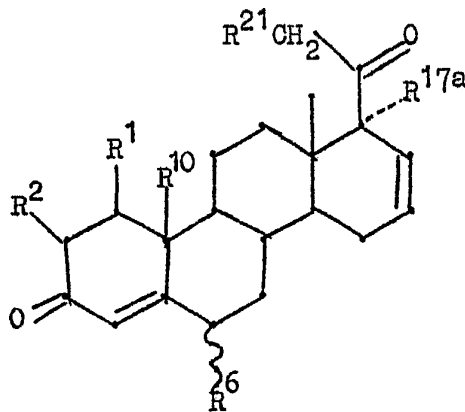
v20. 1.- Un procedimiento para la preparación de D-homocosteroides de la fórmula general



on la que

- R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o
- R^1 y R^2 juntos representan un grupo de 1Alfa,2Alfa-metilénico o un enlace carbono-carbono;
5. R^6 representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o el grupo de metilo;
- R^{17a} representa un grupo de hidroxilo, aciloxilo, alcoxilo o de alquilo inferior;
10. R^{10} representa el grupo de metilo o cuando R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, R^{10} puede representar también un átomo de hidrógeno;
- R^{21} representa un átomo de hidrógeno, flúor o
15. cloro y
- la línea de trazos en la posición 6,7 denota un enlace carbono-carbono opcional, estando presente en la posición 1,2 o 6,7, por lo menos, un doble enlace carbono-carbono, caracterizado porque comprende
20. de deshidrogenar un D-homocesteroide de la fórmula general

25.



(III)

en la que

R^1 , R^2 , R^6 , R^{10} , R^{17a} y R^{21} tienen el significado antes indicado,

5. en la posición 1,2 y/o en la posición 6,7 cuando R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno y R^{10} representa el grupo de metilo, o en la posición 6,7 cuando R^1 y R^2 juntos representan un grupo 1Alfa,2Alfa-metilénico o un enlace carbono-carbono o R^{10} representa un átomo de hidrógeno, o deshidrogenar en la posición 1,2 un derivado
10. 6-dohidro de un D-homo-esteroide de la fórmula III en donde R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno y R^{10} representa el grupo de metilo.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización preferentemente se constituyen las

15. 17aAlfa-metil-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-diona,
6-cloro-17aAlfa-metil-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-diona,
17aAlfa-metil-D-homo-1,4,6,16-pregnatotetraen-3,20-diona,
20. 17aAlfa-metil-1Alfa,2alfa-metilen-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-diona

ó

6-cloro-17aAlfa-metil-1Alfa,2alfa-metilen-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-diona.

25. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización, selectivamente se forma un D-homocesteroide de la fórmula I expuesta en la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o R^1 y R^2 jun-

- tos representan un grupo 1Alfa, 2Alfa-metilénico o un enlace carbono-carbono; R^6 representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o el grupo de metilo; R^{17a} representa un grupo de hidroxilo, aciloxilo o alooxilo, R^{10} representa el grupo de metilo o, cuando R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, R^{10} puede representar también un átomo de hidrógeno; R^{21} representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro y la línea de trazos en la posición 6,7 representa un enlace de carbono-carbono.
- 5.
10. 4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización también selectivamente se forma un D-homocesteroide de la fórmula I expuesta en la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, R^6 representa un átomo de hidrógeno o de cloro o el grupo de metilo, R^{17a} representa un grupo de hidroxilo o C_{1-7} -alcanoiloxilo y R^{21} representa un átomo de hidrógeno o de cloro.
- 15.
20. 5.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización, asimismo selectivamente, se forma un D-homocesteroide de la fórmula I expuesta en la reivindicación 1, en donde R^1 , R^2 y R^{21} representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, R^6 representa un átomo de hidrógeno o de cloro o el grupo de metilo, R^{10} representa el grupo de metilo y R^{17a} representa un grupo C_{1-7} -alcanoiloxílico y en donde se halla presente un doble enlace en la posición 6,7.
- 25.
- 6.- Un procedimiento para la preparación de D-homocesteroideos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 27 SET. 1976

5.

p.a.

p. p. JAIME ISERN

Firmado: J. E. NIETO