



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	12	451299	13	A1
21		22	FECHA DE PRESENTACION				

RAN 4104/134-003

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	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
			CO7J;A61K		441.522

54 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 Müller, Rudolf Wiechert.  
Andor Fürst, Ulrich Kerb,

73 TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

74 REPRESENTANTE

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

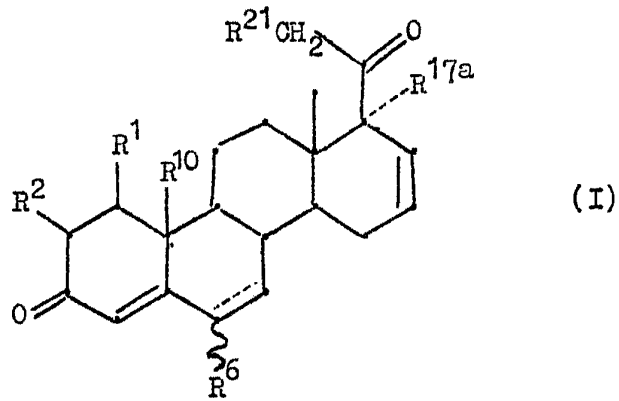
MEMORIA DESCRIPTIVA

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.



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 aciloxilo;

$R^{10}$  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;

25.

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

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

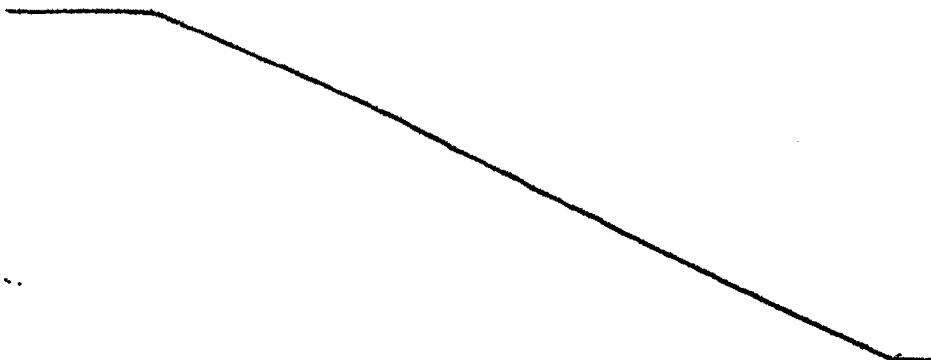
5. Un grupo aciloxílico puede derivarse de un ácido carboxílico alifático saturado o insaturado, un ácido carboxílico cicloalifático, un ácido carboxílico aralifático o un ácido carboxílico aromático, conteniendo dichos ácidos, de preferencia, 15 átomos de carbono a lo sumo. Ejemplos de éstos ácidos 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, en especial, los grupos alcanoiloxílicos que contienen de 1 a 7 átomos de carbono.

10. Los grupos alquílicos inferiores, contienen, de preferencia, de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente los grupos de metilo y etilo.

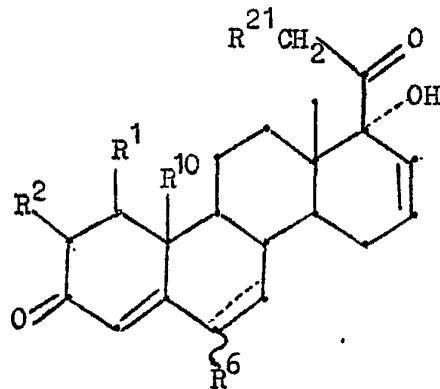
15. En los D-homoesteroides 6,7-saturados de la fórmula I, un substituyente en la posición 6 puede tener configuración alfa o beta, prefiriéndose los alfa-isómeros.

20. Según el procedimiento proporcionado por el presente invento los D-homoesteroides de la fórmula I se preparan acilando el grupo hidroxílico en un D-homoesteroide de la fórmula general

25.



5.



(VI)

en la que

10.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{21}$  y la línea de trazos en la posición 6,7 tienen el significado antes indicado.

15. La acilación del grupo 17 $\alpha$ -hidroxílico en un D-homoesteroide de la fórmula VI puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida mediante tratamiento con un derivado de ácido reactivo tal como un haluro o anhídrido de acilo en presencia de p-N,N-dimetilaminopiridina.

20. Una clase preferida de D-homoesteroides de la fórmula I comprende aquella 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  $C_{1-7}$ -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.

25.

Ejemplos de D-homoesteroides de la fórmula general I son :

- 1a 17aAlfa-acetoxi-6alfa-cloro-D-homo-4,16-pregnadien-3,20--  
-diona,
- 1a 17aAlfa-acetoxi-6alfa-fluoro-D-homo-4,16-pregnadien-  
-3,20-diona,
5. 1a 17aAlfa-acetoxi-6alfa-metil-D-homo-4,16-pregnadien-3,20--  
-diona,
- 1a 17aAlfa-acetoxi-D-homo-4,16-pregnadien-3,20-diona,
- 1a 17aAlfa-acetoxi-6alfa-cloro-D-homo-1,4,16-pregnatrien-  
-3,20-diona,
10. 1a 17aAlfa-acetoxi-6alfa-fluoro-D-homo-1,4,16-pregnatrien-  
-3,20-diona,
- 1a 17aAlfa-acetoxi-6alfa-metil-D-homo-1,4,16-pregnatrien-  
-3,20-diona,
- 1a 17aAlfa-acetoxi-D-homo-1,4,16-pregnatrien-3,20-diona,
15. 1a 17aAlfa-acetoxi-6-cloro-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20--  
-diona,
- 1a 17aAlfa-acetoxi-6-fluoro-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20--  
-diona,
- 1a 17aAlfa-acetoxi-6-metil-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20--  
-diona,
20. 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-  
-3,20-diona,
25. 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,

- 1a 17aAlfa-acetoxi-6alfa-cloro-1Alfa,2Alfa-metilen-D-homo-  
-4,16-prognadien-3,20-diona,  
1a 17aAlfa-acetoxi-6alfa-fluoro-1Alfa,2Alfa-metilen-D-ho-  
me-4,16-prognadien-3,20-diona,  
5. 1a 17aAlfa-acetoxi-6alfa-metil-1Alfa,2Alfa-metilen-D-homo-  
-4,16-prognadien-3,20-diona,  
1a 17aAlfa-acetoxi-1Alfa,2Alfa-metilen-D-homo-4,16-progna-  
dien-3,20-diona,  
1a 17aAlfa-acetoxi-6-cloro-12,2Alfa-metilen-D-homo-4,6,16-  
10. -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-  
4,6,16-pregnatrien-3,20-diona,  
15. 1a 17aAlfa-acetoxi-1Alfa,2Alfa-metilen-D-homo-4,6,16-preg-  
natrien-3,20-diona.

Los D-homocosteroides 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-homocosteroides de la fórmula I tienen una  
actividad hormonal, especialmente sobre el sistema endocri-  
no 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-homocosteroides 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 enteral, percutánea o parenteral como
5. 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,
10. 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
15. 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-homosteroides proporcionados por este invento.

EJEMPLO 1

20. Se agitan durante 16 horas, bajo argón y a la temperatura del ambiente, 4,65 g de 17 $\alpha$ -Alfa-hidroxi-D-homopregna-4,16-dien-3,20-diona y 1,55 g de p-N,N-dimetilaminopiridina en 23,5 cc de trietilamina y 14,5 cc de anhídrido acético. Se vierte luego la mezcla en ácido clorhídrico diluido y enfriado con hielo, y se extrae con cloruro de metileno. Las soluciones de cloruro de metileno
25. se lavan nuevamente con solución diluida de bicarbonato sódico y con solución diluida de cloruro sódico, se secan y se evaporan. La cromatografía del producto bruto en gel

de sílice y la cristalización por dos veces a partir de acetona-hexano dan 17aAlfa-acetoxi-D-homopregna-4,16-dien-3,20-diona, de punto de fusión 223-224°C. UV:  $\epsilon_{240} = 16800$ .  $[\alpha]_D = -134^\circ$  (c = 0,1 % en dioxano).

5. El material de partida puede prepararse oxidando con oxígeno 3beta-hidroxi-D-homopregna-5,17-dien-20-ona en dimetilformamida y tetrahidrofurano y en presencia de butilato potásico terciario y fosfito de trimetilo, para obtener 3beta,17aAlfa-dihidroxi-D-homopregna-5,16-dien-20-ona, de punto de fusión 241-243°C,  $[\alpha]_D = 187^\circ$  (c = 0,1 % en dioxano). Por oxidación según el procedimiento de Pfitzner-Moffatt, se obtiene de ella la 17aAlfa-hidroxi-D-homopregna-4,16-dien-3,20-diona, de punto de fusión 177-178°C. UV:  $\epsilon_{240} = 16800$ ;  $[\alpha]_D = +18^\circ$  (c = 0,1 % en dioxano).
- 10.
- 15.

#### EJEMPLO 2

- Se oxida con bromo a 75-80°C 3beta,17aAlfa-dihidroxi-D-homopregna-5,16-dien-20-ona en dimetilformamida y en presencia de bromuro de litio y carbonato de litio, para formar 17aAlfa-hidroxi-D-homopregna-4,6,16-trien-3,20-diona (de punto de fusión: 188-189°C). La acotilación de este compuesto da 17aAlfa-acetoxi-D-homopregna-4,6,16-trien-3,20-diona (punto de fusión: 216-218°C).
- 20.

#### EJEMPLO 3

25. 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 cromato -  
grafía el residuo en gel de sílice y tras la recristaliza-  
ción a partir de éter diisopropílico/acetona se obtienen
5. 4,4 g de 17aAlfa-hidroxi-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-  
-3,20-diona, de punto de fusión 196-198<sup>o</sup> C; UV:  $\epsilon_{222} = 12500$ ,  $\epsilon_{258} = 9420$ ,  $\epsilon_{301} = 12800$ .
- Se hacen reaccionar 4,1 g de yoduro de trimetil-  
sulfoxonio en 93 cc de sulfóxido de dimetilo con 671 mg
10. de hidróxido sódico, para formar metiliuro de dimetilsul-  
foxonio. Se añaden a esta solución 3,15 g de 17aAlfa-hi-  
droxi-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-3,20-diona y luego se  
agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 18  
horas. A continuación se agita la mezcla en agua helada
15. ligeramente acidulada con ácido acético, se separa por  
filtración el precipitado, se lava y se seca. Se obtienen  
2 g de 17aAlfa-hidroxi-1Alfa,2alfa-metilen-D-homo-4,6,16-  
pregnatrion-3,20-diona bruta. Una muestra recristalizada  
de éter diisopropílico/acetona funde a 198,5-200,5<sup>o</sup> C ;
20. UV:  $\epsilon_{283} = 20000$ .
- 3,3 g de la 17aAlfa-hidroxi-1Alfa,2alfa-metilon-  
-D-homo-4,6,16-pregnatrion-3,20-diona bruta se dejan repo-  
sar a 5<sup>o</sup> C durante 18 horas en 16,7 cc de trietilamina y  
10,3 cc de anhídrido acético con 1,1 g de 4-dimetilamino-  
piridina. Luego se agita la mezcla en agua helada, se se-  
para por filtración el precipitado que se forma, se lava  
y se seca. Después de cromatografía en gel de sílice y re-  
cristalización a partir de éter diisopropílico/acetona se  
obtienen 2,4 g de 17aAlfa-acetoxi-1Alfa,2alfa-metilen-D-
- 25.

-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-diona, de punto de fusión 216-218° C; UV:  $\epsilon_{282} = 20500$ .

EJEMPLO 4

- Se trata con 0,5 g de 4-dimetilaminopiridina
5. una solución de 4 g de 17aAlfa-hidroxi-D-homo-19-norpregna-4, 16-dien-3,20-diona en 40 cc de anhídrido acético y 40 cc de trietilamina y se agita la mezcla a 25°C. Al cabo de 24 horas se vierte la mezcla en ácido clorhídrico 1-N enfriado por hielo y se extrae con éter. Después
10. de lavar con agua por dos veces, secar sobre sulfato sódico y concentrar en un evaporador giratorio se obtiene 7 g de producto bruto, que se adsorben en 200 g de gel de sílice. La elución con diclorometano da 2,5 g de 17aAlfa-acetoxi-D-homo-19-norpregna-4,16-dien-3,20-diona, de
15. punto de fusión 210-212°C (a partir de diclorometano-éter-hexano),  $[\alpha]_{589}^{25} = -196^{\circ}$  (c = 0,100 en dioxano).

El material de partida puede prepararse como sigue :

20. A una solución de 27,7 cc de N-ciclohexil-isopropilamina en 100 cc de tetrahidrofurano se introducen a -78°, bajo argón y agitando, 76,5 cc de una solución al 20-25% aproximadamente de n-butil-litio en hexano. De esta solución se introducen con agitación, bajo argón y en el curso de 2 horas 150 cc a una solución, enfriada a
25. -78° de 20 g de éter metílico de D-homoestronea en 100 cc de diclorometano. Al cabo de 2 horas más de agitación a -78°, se trata con una solución de 10 g de cloruro amónico en 50 cc de agua, se acidifica la fase acuosa por adición de ácido clorhídrico 1-N y luego se extrae con

- diclorometano . Después de lavar con solución saturada de bicarbonato y con agua y secar sobre sulfato sódico, se evapora la solución hasta sequedad en el evaporador giratorio. El producto bruto obtenido se disuelve en 100 cc de tolueno y se calienta en reflujo durante 4 horas, y el residuo de la evaporación se adsorbe en 600 g de gel de sílice (0,06-0,2 mm). La elución con hexano-acetato de etilo (9:1) da 20,8 g (90% ) de 17aAlfa-cloro-3-metoxi-D-homoestra-1,3,5(10)-trien-17abeta-carboxaldehído, de punto de fusión 116-117°C (a partir de diclorometan-hexano),  $[\alpha]_{589}^{25} = -5^{\circ}$  (c = 0,101 en dioxano).

- Se trata con 2,5 g de cloruro de litio una solución de 20,8 g de 17aAlfa-cloro-3-metoxi-D-homoestra-1,3,5(10)-trien-17aBeta-carboxaldehído en 25 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico y se agita durante 12 horas a 50°C, mientras se añaden en porciones y gradualmente 5 g de bicarbonato sódico. Después de una noche de reposo a 25°, se trata la mezcla con éter, se lava tres veces con agua y una vez con solución saturada de bicarbonato, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en un evaporador giratorio. El residuo se adsorbe en 1 kg de gel de sílice (0,06-0,2 mm). La elución con diclorometano da 10,1 g (50%) de 3-metoxi-D-homoestra-1,3,5(10)-17-tetraen-17a-carboxialdehído, de punto de fusión 126-127°C (a partir de acetona-éter);  $[\alpha]_{589}^{25} = +207^{\circ}$  (c = 0,100 en dioxano).

A una solución de 18 g del 3-metoxi-D-homo-estra-1,3,5(10)-17-tetraen-17a-carboxialdehído en 250 cc de tetrahidrofurano absoluto se añaden a gotas, a 0°C, bajo argon y con agitación 45 cc de una solución aproximadamen-

- te 2 molar de motil-litio en éter. Al cabo de 2 horas se trata la mezcla con cloruro amónico acuoso y se extrae cuatro veces con éter. Se lavan las fases orgánicas dos veces con sosa, se secan sobre sulfato sódico y se concentran en el evaporador giratorio. El producto bruto se disuelve en 400 cc de butanol terciario y 400 cc de tetrahidrofurano y se instila en 1,2 litros de amoniaco anhidro.
5. Se trata en porciones con 6,1 g de sodio la solución hirviente y al cabo de 2 1/2 horas se separa por destilación el amoniaco, se concentra la mezcla reaccional en un evaporador giratorio y se reparte entre éter y agua. Después de secado sobre sulfato sódico, se concentra la solución en el evaporador giratorio. El residuo de la evaporación se disuelve en 50 cc de diclorometano, se trata con 100 cc
10. de etilenglicol y 25 cc de ácido acético glacial y luego se agita durante 18 horas a 25°. Se vierte la mezcla en hidróxido sódico 3-N enfriado por hielo se extrae con éter y después de lavar con agua y secar sobre sulfato sódico se concentra en un evaporador giratorio. Se disuelve en
15. 100 cc de piridina el producto bruto obtenido y se trata la solución a 0-5°C con 200 cc de una solución aproximadamente 1 molar de trióxido de cromo en piridina-agua (10:1). Después de agitar a 25°C durante 4 horas, se trata la mezcla con 5 cc de etanol y se concentra en un evaporador giratorio. El residuo se trata con 500 cc de éter y 300 cc
20. de agua y se filtra por succión sobre Speedex. La fase orgánica del filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en un evaporador giratorio. Se adsorbe el residuo en 500 g de gel de sílice (0,06-0,2 mm).
- 25.

La elución con diclorometano conteniendo metanol al 0,5-1% da 10,5 g de 3,3-etilendioxi-D-homo-19-norpregna-5(10), 17-dien-20-ona pura de punto de fusión: 147-148°C (a partir de éter-hexano);  $[\alpha]_{589}^{25} = + 238^{\circ}$  (c = 0,101 en dioxano).

5. Se añade a gotas una solución de 5,5 g de la 3,3-etilendioxi-D-homo-19-norpregna-5(10), 17-dien-20-ona en 25 cc de tetrahidrofureano a una mezcla de 15 cc de butanol terciario; 25 cc de dimetilformamida y 2,5 cc de fosfito de trimetilo. Se enfría la solución hasta -25°C, se la trata con 1,3 g de butilato potásico terciario y se la agita vigorosamente en atmósfera de oxígeno. En el curso de 25 minutos se consumen 360 cc de oxígeno. A continuación se vierte la mezcla sobre agua helada y se extrae con éter. Después de lavar con agua, secar sobre sulfato sódico y evaporar en un evaporador giratorio, se combina el producto bruto con 2,3 g de un producto bruto idéntico y se adsorbe en 250 g de gel de sílice (0,06-0,2 mm). La elución con hexano-acetato de etilo (4:1) da 4,18 g de
10. 3,3-etilendioxi-17 $\alpha$ -alfa-hidroxi-19-norpregna-5(10), 16-dien-20-ona amorfa.
15. Se trata con 1,5 cc de ácido clorhídrico concentrado en 10 cc de agua una solución de 4,9 g de 3,3-etilendioxi-17 $\alpha$ -alfa-hidroxi-D-homo-19-norpregna-5(10), 16-
20. -dien-20-ona en 100 cc de metanol y se agita la mezcla a 25°C durante 18 horas. Luego se neutraliza la mezcla por adición de bicarbonato acuoso, se libera del metanol en el evaporador giratorio y se reparte entre diclorometano y agua. Después de lavar con agua, secar sobre sulfato sódico

25. Se trata con 1,5 cc de ácido clorhídrico concentrado en 10 cc de agua una solución de 4,9 g de 3,3-etilendioxi-17 $\alpha$ -alfa-hidroxi-D-homo-19-norpregna-5(10), 16-dien-20-ona en 100 cc de metanol y se agita la mezcla a 25°C durante 18 horas. Luego se neutraliza la mezcla por adición de bicarbonato acuoso, se libera del metanol en el evaporador giratorio y se reparte entre diclorometano y agua. Después de lavar con agua, secar sobre sulfato sódico

- dico y evaporar en el evaporador giratorio, la fase orgánica da 5 g de producto bruto, del que se obtienen a partir de diclorometano-éter, después de dos recristalizaciones, 3,4 g de 17aAlfa-hidroxi-D-homo-19-norprogna-4,16-dion-3,20-diona, de punto de fusión 219-220°;  $[\alpha]_{589}^{25} = -41^{\circ}$  (c = 0,099 en dioxano).

EJEMPLO 5

- Se trata con 0,5 g de 4-dimetilaminopiridina una solución de 2,5 g de 17aAlfa-hidroxi-D-homo-19-norprogna-4,16-dion-3,20-diona en 30 cc de anhídrido de ácido caproico y 30 cc de trietilamina y se agita la mezcla a 25°C. Al cabo de 21 horas se vierte la mezcla en ácido clorhídrico 1-N, enfriado por hielo y se extrae con éter. Después de lavar con agua por tres veces, secar sobre sulfato sódico, evaporar en un evaporador giratorio y calentar en vacío (0,1 Torr) se obtienen 3,3 g de un producto bruto, que se adsorben en 100 g de gel de sílice (0,06-0,2 mm). La elución con diclorometano da 1,7 g de 17aAlfa-caproiloxi-D-homo-19-norprogna-4,16-dien-3,20-diona;  $UV_{max}(\text{etanol})$ : 238/9 nm ( $\epsilon = 17,000$ ).

EJEMPLO 6

- Se calienta en reflujo, en 60 cc de dioxano y en atmósfera de argón 1 g de 17a-acetoxi-6-cloro-D-homo-progna-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 uti-

- lizando cloruro de metileno-acetona. Se cristaliza el producto bruto en acetona-hexano y da 500 mg de 17 $\alpha$ -acetoxi-6-cloro-D-homo-progna-1,4,6,16-tetraen-3,20-diona. Punto de fusión 198-200 $^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D = -240^{\circ}$  (c = 0,1 % en dioxano). UV epsilon<sub>229</sub> = 11,170; epsilon<sub>258</sub> = 10,670; epsilon<sub>298</sub> = 11,330.

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

10.

EJEMPLO A

Una pastilla para administración oral puede contener los ingredientes siguientes:

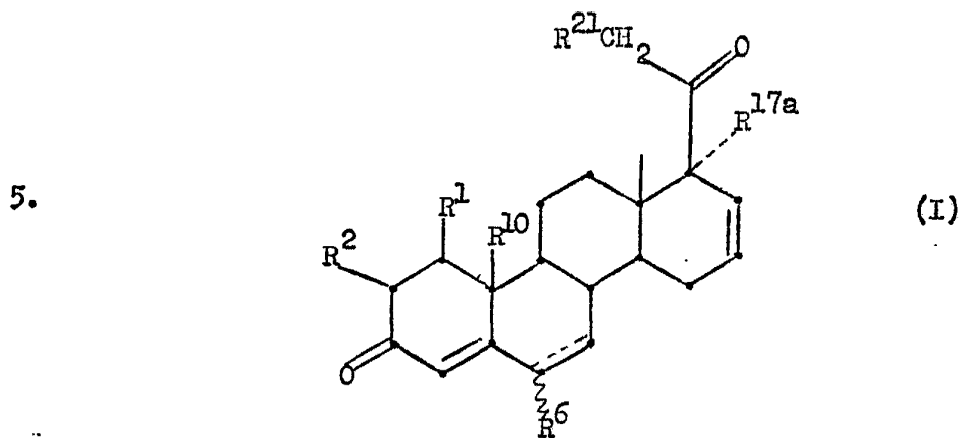
	Ingrediente activo (por ejemplo	
	17 $\alpha$ Alfa-acetoxi-D-homoprogna-	
15.	4,6,16-trion-3,20-diona	1 mg
	Lactosa	60 mg
	Almidón	37 mg
	Talco	1,8 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,2 mg</u>
20.	Peso total	100,0 mg.

REIVINDICACIONES

- 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 n $^{\circ}$  441.522 del 6 de octubre de 1975, con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms.13424/74 del 7 de octubre de 1974, 15.950/74 del 2 de diciembre de 1974 y 3195/75 del 13 de marzo de 1975.

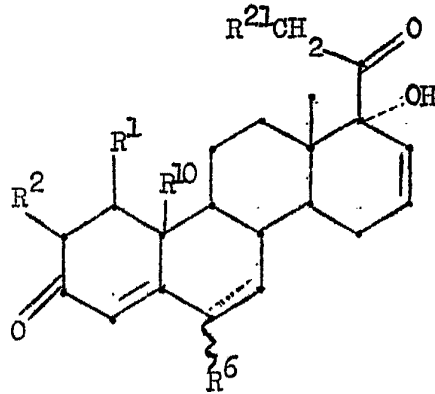
1.- Un procedimiento para la preparación de

D-homosteroides de la fórmula general



10. 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;
15.  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o el grupo de metilo;  
 $R^{17a}$  representa un grupo de aciloxilo;  
 $R^{10}$  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;
20.  $R^{21}$  representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro y  
la línea de trazos en la posición 6,7 denota un enlace carbono-carbono opcional,
25. caracterizado porque comprende acilar el grupo hidroxílico en un D-homosteroide de la fórmula general

5.



(VI)

en la que

10.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{21}$  y la línea de trazos en la posición 6,7 tienen el significado antes indicado,

15. cuya acilación se lleva a cabo por tratamiento del citado D-homosteroide de fórmula (VI) con un derivado de ácido reactivo, preferentemente un haluro ó anhídrido de ácido, en presencia de p-N,N-dimetilaminopiridina.

20. 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización, eventualmente, se trata con un agente  $C_{1-7}$ -alcanoilante un D-homosteroide de la fórmula (VI) 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 y  $R^{21}$  representa un átomo de hidrógeno o de cloro.

25. 3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización, también eventualmente se trata con un agente  $C_{1-7}$ -alcanoilante un D-homosteroide de la fórmula (VI) expuesta en la reivindicación 1, en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^{21}$  representa, cada uno, un átomo de hidrógeno,  $R^6$  representa un átomo

dehidrógeno o de cloro o el grupo de metilo, R<sup>10</sup> representa el grupo de metilo y en donde se halla presente un doble enlace en la posición 6,7.

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

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

Madrid, a 7 SET. 1976

p. a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmador: JOSE F. NIETO