



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 455.133	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 18-1-1977	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.852
16389/ih

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
2419/76 provisional	22-1-76	Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 17-ÉSTERES DE 17 ALFA-HIDRÓ XI-GESTOGENOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
AKTIEBOLAGET LEO		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Hälsovägen, Helsingborg, Suecia		
72 INVENTOR (ES)		
Hans Jacob FEX, Bertil Valdemar HANSEN, Krister Axel HOLMBERG, Knut Bertil HOGBERG e Imre KONYVES		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

1 Esta invención se refiere a 17α -ésteres de
gestógenos que tienen actividad antitumoral, y a la prepa-
ración de los mismos. La invención se refiere también a com-
posiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos,
5 y a métodos de tratamiento con las mismas.

Antecedentes de la invención

10 Es sabido que los ésteres de ciertos esteroi-
des con ácidos alcanóicos que contienen un grupo fenilo
sustituido con un grupo bis-(2-cloroetil)amino tienen acti-
vidades antitumorales en animales y en seres humanos. El
resto de ácido de estos ésteres conocidos ha sido princi-
palmente ácido 4-/N,N-bis(2-cloroetil)amino/fenilacético y
15 ácido 4-/4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil/butanoico.

Los tipos de esteroides que se han investiga-
do son estrógenos, andrógenos, corticoides, y un estero-
l, el colesterol. El grupo o grupos hidroxilo de estos esté-
roides que se han esterificado se habían situado en una o
20 dos de las posiciones 3- (estrógenos), 3β - (andrógenos,
pregnenolona y colesterol), 17β - (estrógenos y andrógenos)
y 21- (corticosteroides)

Estos ésteres se describen, por ej. en J.
Med. Chem. 11 (1968) 1106, Id. 12 (1969) 810, Id. 15
25 (1972) 1158, y en la patente de los EE.UU. 3.732.260.

No se conoce ningún éster de gestógenos que
en su resto ácido contenga un grupo alcoholante tal como
el grupo bis(2-cloroetil)amino, aunque se conocen numero-
sos gestógenos que contienen grupos hidroxilo esterifica-
bles en diversas posiciones de las moléculas del esteroi-
30

1 de, por ej. en las posiciones 3, 11, 16 y 17, y son muchos
menos los ésteres de gestógenos conocidos en los que la es-
terificación esté en la posición de interés particular pa-
ra la presente invención, es decir la posición 17 α .

5 Se ha encontrado ahora, sorprendentemente,
que los ésteres de la presente invención, que son ésteres
de gestógenos en posición 17 α , son activos contra los tu-
mores animales, y que también tienen una toxicidad muy ba-
ja, lo que da como resultado unos índices terapéuticos muy
10 favorables.

Los ésteres de esta invención son valiosos
en el tratamiento de tumores, por ejemplo en los órganos
urogenitales, tales como los ovarios, el endometrio, la
próstata, la vejiga y los riñones. Los compuestos son par-
15 ticularmente útiles en el tratamiento de tumores situados
en órganos que son objeto de los gestógenos, tales como el
endometrio y las glándulas mamarias. Los compuestos de es-
ta invención son también valiosos en el tratamiento de per-
turbaciones hematológicas.

20

Resumen de la invención

Los nuevos ésteres en posición 17 alfa de ges-
tógenos de esta invención corresponden a la fórmula gene-
25 ral I que se define más adelante.

Los compuestos de esta invención han mostra-
do tener efecto en la inhibición del desarrollo de tumo-
res, por ej. la ascitis de Ehrlich, el Melanoma Harding-
-Passey, el Hepatoma AH 130, la leucemia Linfocítica (L
30 1210) y el carcinoma de Walker 256, según los procedimien-

1 tos expuestos por el Cancer Chemotherapy National Service Center (Centro Nacional de Servicio de Quimioterapia contra el Cáncer) (véase Cancer Chemotherapy Reports, Enero 1959 y Diciembre 1962).

5 Se ha encontrado también que los compuestos de esta invención tienen una alta afinidad para los fijadores de gestógenos específicos, es decir receptores, en el citoplasma celular.

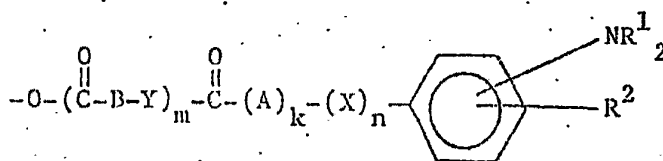
10 Los compuestos de la invención pueden emplearse en perturbaciones originadas por un tratamiento con agentes antitumorales y con agentes inmunosupresores, como tales o combinados con excipientes o diluyentes sólidos o líquidos y que han sido administrados en proporciones variables en formas farmacéuticas tales como por ej. tabletas, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, ungüentos, supositorios, suspensiones acuosas o no acuosas, y disoluciones no acuosas.

15 De acuerdo con lo que se cree y reivindica que es la invención, ésta comprende nuevos compuestos que tienen la fórmula general:

20



25 donde R es



1 donde R^1 es un grupo alcohilo sustituido por halógeno en
 β - ó γ - que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, siendo el
halógeno cloro o bromo; R^2 está seleccionado del grupo que
5 consta de hidrógeno, alcohilo inferior, alcoxi inferior y
halógeno; A es una cadena recta de hidrocarburo que tiene
como máximo 4 átomos de carbono y que está saturada o con-
tiene un doble enlace. Un máximo de 2 átomos de hidrógeno
de A pueden estar sustituidos por alcohilo inferior, y co-
mo máximo uno de los átomos de hidrógeno situados en el
10 átomo de carbono adyacente a un grupo $-C-$ puede estar sus-
tituido por un grupo seleccionado del grupo que consta de
amino y alcanoilamino inferior; B es una cadena recta de
hidrocarburo saturada que tiene como máximo 4 átomos de
15 carbono. Un máximo de 2 átomos de hidrógeno de B pueden
estar sustituidos por alcohilo inferior;
X e Y están seleccionados independientemente del grupo que
consta de $-O-$, $-NH-$ y $-S-$; k, m y n están seleccionados in-
dependientemente del grupo que consta de cero y uno, sien-
do n siempre cero cuando k y m son cero;
20 y donde St es un resto de un esteroide que tiene un esque-
leto de carbono-carbono de ciclopentadieno-fenantreno que
contiene hasta un máximo de 40 átomos de carbono, incluyen-
do los sustituyentes, incluyendo dicho esqueleto de carbo-
no-carbono un esqueleto de carbono-carbono de un núcleo de
25 esteroide seleccionado del grupo que consta de núcleos de
pregnano y 19-norpregnano, que tiene de cero hasta un máxi-
mo de 4 dobles enlaces, estando unido dicho resto de este-
roide, en su posición 17, a R, identificándose dicha posi-
30 ción según la nomenclatura de los esteroides.

1 En esta memoria, la expresión "inferior" significa que el grupo citado contiene uno a cuatro átomos de carbono inclusive.

5 La nomenclatura usada en esta memoria está de acuerdo con las Reglas de nomenclatura de esteroides de la I.U.P.A.C. de 1957. Siempre que se usen aquí, la fórmula general I y la XV, y los símbolos A, B, X, Y, R¹, R¹⁰, St, k, m y n tienen los significados dados anteriormente.

10 Entre los compuestos abarcados por la fórmula general I anterior, se prefieren aquellos en los que el átomo de halógeno de R¹ está en posición beta y el grupo alcohilo de R¹ es etilo, n-propilo o n-butilo.

Se prefieren particularmente los compuestos en los que R¹ es -CH₂-CH₂-Cl.

15 El grupo -NR¹₂ está preferiblemente en posición m- ó p-, particularmente cuando k y n son cero, y en posición p- cuando al menos k ó n son uno.

Se prefiere que R² sea hidrógeno o alcohilo inferior.

20 Cuando el grupo -NR¹₂ está en posición m-, se prefiere que R² esté en posición p- y sea diferente de hidrógeno, especialmente cuando k y n son cero.

25 Se obtienen compuestos altamente activos cuando m es uno, y estas realizaciones se prefieren particularmente.

Cuando A está sustituido con un grupo amino o alcanoilamino inferior, se prefiere que n sea cero y que A sea una cadena de hidrocarburo saturado que contiene 2 átomos de carbono.

30 Se prefiere que n sea cero.

1 X, cuando está presente, es preferiblemente -O- ó -NH-, y especialmente -O- cuando k es uno.

Cuando m y n son uno y k es cero se obtienen compuestos con metabolitos altamente activos.

5 Sólo cuando se desea una alta estabilidad de los compuestos in vivo es ventajoso que m sea cero, y estos compuestos tienen una toxicidad excepcionalmente baja.

Se prefiere que Y sea -O- ó -NH-.

10 Cuando k es uno, se prefiere particularmente que k sea -O-.

Entre los compuestos abarcados por la fórmula general XV anterior, se prefieren como compuestos intermedios aquellos en que R¹⁰ es hidroxilo, hidroxilo esterificado con un ácido carboxílico que tiene como máximo 10 átomos de carbono, amino y azido.

15 El resto de un esteroide, St, como se ha definido antes, tiene un esqueleto de carbono-carbono, seleccionado preferiblemente del grupo que consta de: esqueleto de carbono-carbono del pregn-4-eno, pregna-4,6-dieno y de 20 19-norpregn-4-eno.

Los núcleos preferidos del resto citado de esteroide que tienen los esqueletos antes citados son los siguientes: 17 α -pregn-4-en-3,20-diona, 17 α -pregna-4,6-dien-3,20-diona, y 17 α -(19-norpregn-4-en-3,20-diona), 25 que tienen el radical R unido a dicha posición 17.

Preferiblemente, cualquier otra sustitución que está presente en los esqueletos de carbono-carbono de dichos núcleos de esteroides, que como máximo es una tetra sustitución en la que las posiciones del esqueleto de 30 carbono-carbono del esteroide que están sustituidas están

1 seleccionadas de las posiciones 1-, 2-, 6-, 7-, 16- y 21-,
comprende al menos un sustituyente, seleccionado preferi-
blemente del grupo que consta de metilo, etilo, metileno,
5 fluoro y cloro. Se prefiere particularmente que dicha sus-
titución sea como máximo una disustitución que comprende
uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consta
de 6-metilo, 6-cloro, 6-fluoro, 1,2-metileno, y 16-metile-
no.

El resto de esteroide St se deriva preferible-
10 mente de los esteroides siguientes:

17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona (17 α -hidroxiprogestero-
na),
17 α -hidroxi-19-norpregn-4-en-3,20-diona,
6 α -fluoro-17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona,
15 6 α -cloro-17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona,
17 α -hidroxi-6 α -metilpregn-4-en-3,20-diona (medroxiproges-
terona),
17 α -hidroxi-6 α ,16 α -dimetilpregn-4-en-3,20-diona,
17 α -hidroxipregna-4,6-dien-3,20-diona,
20 6-fluoro-17 α -hidroxipregna-4,6-dien-3,20-diona,
6-cloro-17 α -hidroxipregna-4,6-dien-3,20-diona, (clormadi-
nona),
17 α -hidroxi-6-metilpregna-4,6-dien-3,20-diona (megestrol),
6-cloro-17 α -hidroxi-1 α ,2 α -metilenpregna-4,6-dien-3,20-
25 -diona (ciproterona),
6-cloro-17 α -hidroxi-16 α -metilpregna-4,6-dien-3,20-diona,
6-cloro-17 α -hidroxi-16-metilenpregna-4,6-dien-3,20-diona,
17 α -hidroxi-6,16 α -dimetilpregna-4,6-dien-3,20-diona,
6-fluoro-17 α -hidroxi-16-metilen-9 β ,10 β -pregna-4,6-dien-
30 -3,20-diona,

1 6-fluoro-17 α -hidroxi-1 β ,2 β -metilen-9 β ,10 α -pregna-4,6-
dien-3,20-diona.

Entre los esteroides citados anteriormente, se
prefieren particularmente la 17 alfa-hidroxiprogesterona,
5 la medroxiprogesterona, clormadinona, ciproterona y el me-
gestrol.

En adelante, las referencias a la literatura
se dan por medio de números subrayados en la parte alta de
la palabra, por ej. "este método¹⁸ es.". Los números se
10 refieren a la literatura enumerada después de los ejemplos.

Métodos de preparación

Un procedimiento general (método I siguiente)
15 para preparar compuestos con la estructura I, es el si-
guiente:

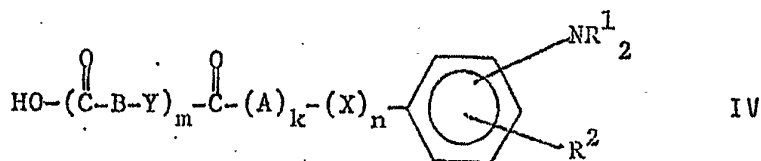
Método 1

20 El compuesto I se prepara haciendo reaccionar
un 17-hidroxiesteroide que tiene la estructura III, o un
derivado reactivo del mismo, y un ácido IV, o un derivado
reactivo del mismo (véanse por ejemplo las referencias 1 y
2 sobre esterificación de 17-hidroxiesteroides):

25



III

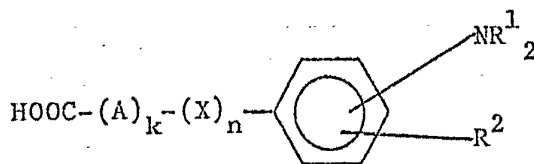
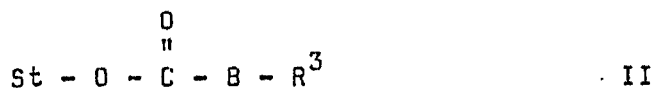


30

1 Entre otros métodos para preparar compuestos que tienen la estructura I pueden citarse los que siguen.

5 Método 2

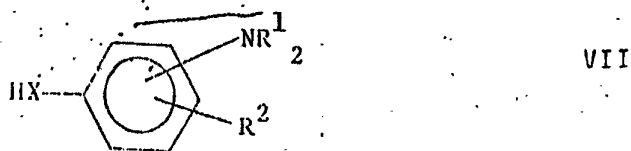
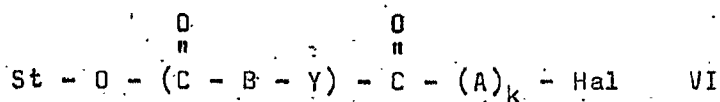
Hacer reaccionar un 17-hidroxiéster de un esteroide que tiene la estructura II y un ácido V, o un derivado reactivo del mismo, lo que da el compuesto I en el que m es uno.



20 R^3 es un grupo que, conjuntamente con un grupo $-\text{COOH}$, puede formar, en una o más operaciones, el grupo $-\text{Y} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} -$.

25 Método 3

La reacción de un halogenuro VI y un compuesto VII, o un derivado reactivo del mismo, produce el compuesto I en el que n es uno.



10 Método 4

Se hacen reaccionar un 17-hidroxiesteroide que tiene la estructura III y que tiene un átomo de hidrógeno en la posición 21 sustituido por un grupo hidroxilo, y un derivado adecuado de ácido IV, para formar un 17,21-ortoéster (Véase referencia 3 sobre preparación de ortoésteres).

Después, el 17,21-ortoéster se convierte, por medios conocidos, en el compuesto I. (Véase referencia 4 sobre transformación de 17,21-ortoésteres en 17-monoésteres).

Un procedimiento general para preparar compuestos que tienen la estructura XV es el siguiente:

En la síntesis de compuestos que tienen la estructura I por cualquiera de los métodos citados antes, cada grupo de los materiales de partida implicado ha de ser compatible con el procedimiento en cuestión, o, si es necesario, protegido durante una o más de las operaciones de la reacción, y convertido después en el grupo deseado 5,6. Son ejemplos pertinentes de grupos que pueden prote-

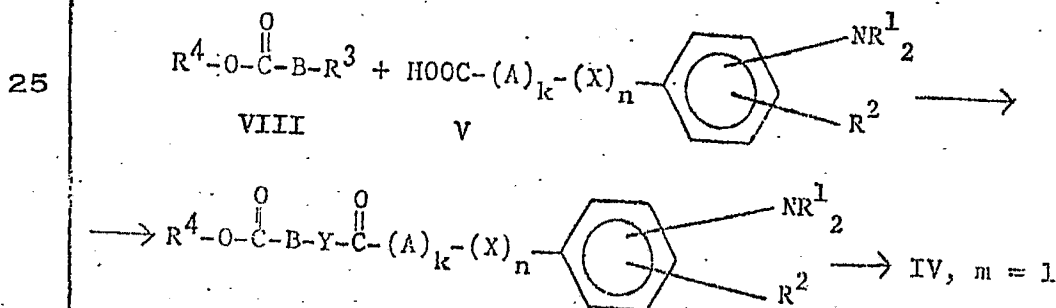
1 gerse los grupos carbonilo del esteroide y un grupo amino de A.

Los métodos 1-4 anteriores se ilustran por medio de los procedimientos siguientes (a-d):

5 a) Un procedimiento según el método 1, caracterizado por hacer reaccionar, en una o más operaciones, el compuesto III, o un derivado reactivo del mismo, con un ácido IV, o un derivado reactivo del mismo, preferiblemente en presencia de un anhídrido o un catalizador.

10 Son ejemplos de derivados reactivos de ácido IV su anhídrido o su halogenuro de acilo, por ej. cloruro de acilo. Un anhídrido adecuado es el anhídrido trifluoroacético, y son catalizadores adecuados, por ejemplo, los ácidos orgánicos o inorgánicos fuertes, tales como los ácidos arilsulfónicos o el ácido perclórico.

15 Puede prepararse el ácido IV en el que m es uno haciendo reaccionar un ácido V (= ácido IV; en el que m = 0), o un derivado reactivo del mismo, y un compuesto VIII, en el que R⁴ es un grupo protector de carboxilo adecuado¹⁵, por ej. un grupo bencilo, y eliminando después el grupo protector por un método adecuado¹⁵, por ej. por hidrogenación catalítica.



Cuando el grupo $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{Y}-\text{C}- \end{array}$ es $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}- \end{array}$,
 el grupo R^3 puede ser un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, o un éster orgánico reactivo del mismo. Si R^3 es un átomo de halógeno, el ácido V está, adecuadamente, o bien en forma de un par iónico, por ej. usando un equivalente o una cantidad catalítica de un catión de amonio cuaternario como ión de signo opuesto correspondiente (contraión)⁷, o en forma de una sal metálica, por ej. de un metal alcalino o de plata⁸. Si R^3 es un grupo hidroxilo, el ácido V está, o bien libre o en forma de su anhídrido o halogenuro de acilo, por ej. cloruro de acilo, y la reacción se efectúa preferiblemente en presencia de una carbodiimida, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida, un anhídrido, tal como anhídrido trifluoroacético, o un catalizador, por ej. un ácido orgánico o inorgánico fuerte, tal como ácido arilsulfónico o ácido perclórico, o una base, tal como piridina, N,N-dimetilanilina, o trietilamina⁹. Si R^3 es hidroxilo esterificado con un ácido orgánico, por ej. un ácido sulfónico, tal como ácido 4-toluensulfónico, o un ácido alcanoico inferior, opcionalmente sustituido con un miembro del grupo que consta de cloro y flúor, tal como ácido trifluoroacético, el ácido V está, adecuadamente, o bien libre o en forma de un par iónico, por ej. con un ión de amonio cuaternario como contraión, y la reacción puede efectuarse en presencia de un catalizador, por ej. un ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico o ácido 4-toluensulfónico, una base, tal como alcóxido de aluminio, o una sal de amonio cuaternario, tal como una sal de tetrabutilamonio²⁸.

Cuando el grupo $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{Y}-\text{C}- \end{array}$ es $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{NH}-\text{C}- \end{array}$, el grupo R^3

1 puede ser un grupo amino. Adecuadamente, el ácido V está
 en forma de su anhídrido, anhídrido mixto, éster con alco-
 noles o alquencos inferiores, o halogenuro de acilo, por
 ej. cloruro de acilo. La reacción puede efectuarse con o
 5 sin un catalizador básico, tal como piridina, N,N-dimetila-
 nina o trietilamina 11.

$$\begin{array}{c} \text{O} \qquad \qquad \text{O} \\ \parallel \qquad \qquad \parallel \\ -\text{Y}-\text{C}- \end{array}$$

10 Cuando el grupo $-\text{Y}-\text{C}-$ es $-\text{S}-\text{C}-$, el grupo R^3
 puede ser un grupo de sulfuro de hidrógeno. El ácido V es-
 tá, o bien en forma libre, o en forma de su anhídrido,
 anhídrido mixto, o halogenuro de acilo, por ej. cloruro de
 acilo. La reacción puede efectuarse con o sin un cataliza-
 dor, tal como un ácido fuerte, por ej. ácido 4-toluensul-
 fónico, o una base, por ej. piridina 13.

15 b) Un procedimiento según el método 2, caracterizado por
 hacer reaccionar, en una o más operaciones, el compuesto
 II y un ácido V, o un derivado reactivo del mismo, preferi-
 blemente en presencia de un catalizador.

20 Los mismos principios descritos en el procedi-
 miento a con respecto a la formación del grupo $-\text{Y}-\text{C}-$ son

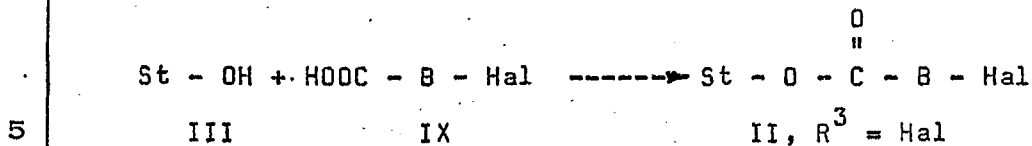
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{Y}-\text{C}- \end{array}$$
 válidos para la condensación de los grupos $-\text{R}^3$ del compues-
 to II y $-\text{COOH}$ del ácido V para dar el grupo $-\text{Y}-\text{C}-$ del com-

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{Y}-\text{C}- \end{array}$$

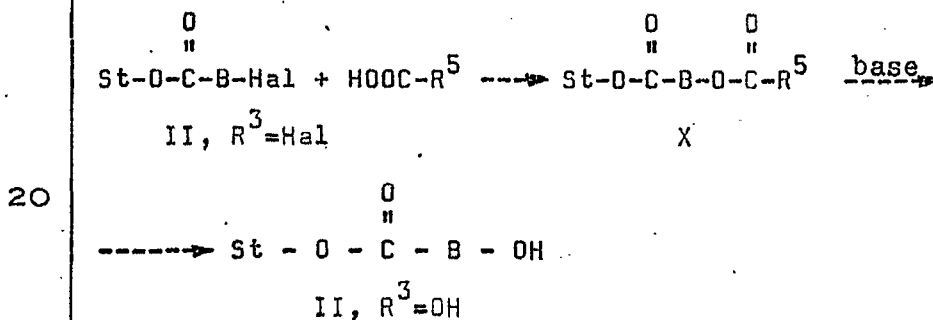
 25 puesto I.

Puede prepararse el compuesto II, en el que
 R^3 es $-\text{Hal}$, haciendo reaccionar un 17 alfa-hidroxiesteroi-
 de que tiene la estructura III y un ácido halogenado IX,
 o un derivado reactivo del mismo, en presencia de un anhí-
 30 drido, tal como anhídrido trifluoroacético, o un cataliza-

1 dor, por ej. un ácido orgánico o inorgánico fuerte, tal como un ácido arilsulfónico o ácido perclórico^{1,2}.



Puede prepararse el compuesto II, en el que R^3 es $-\text{OH}$, a partir del correspondiente compuesto halogenado (II, $\text{R}^3 = \text{Hal}$) por métodos conocidos, por ejemplo como los descritos en la referencia 10 ó del modo siguiente: El compuesto halogenado anterior se hace reaccionar con un ácido adecuado, tal como ácido 4-nitrobenzoico, en forma de su par iónico ⁷, o sal metálica ⁸, para formar un compuesto X que tiene un enlace de éster lábil, que después se hidroliza con una base adecuada, por ej. terc-butóxido de potasio.

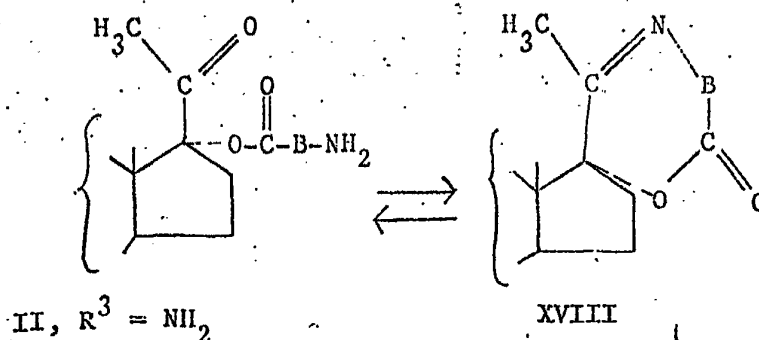


R^5 significa un grupo, tal como 4-nitrofenilo que hace lábil al enlace de éster adyacente del compuesto X.

Puede prepararse el compuesto II, en el que R^3 es $-\text{NH}_2$, convirtiendo el correspondiente compuesto halogenado (II, $\text{R}^3 = \text{Hal}$) en la azida correspondiente (II, $\text{R}^3 = -\text{N}_3$) por un método adecuado, por ej. por reacción del com-

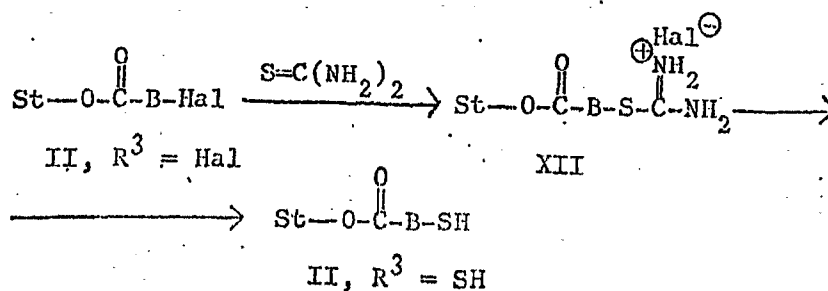
1

5



10 Puede prepararse el compuesto II en el que R³ es -SH a partir del correspondiente compuesto halogenado (II, R³=Hal) por métodos conocidos, por ej. haciendo reaccionar el halogenuro anterior con tiourea para formar el compuesto XII, que después se hidroliza ¹⁴.

15



20

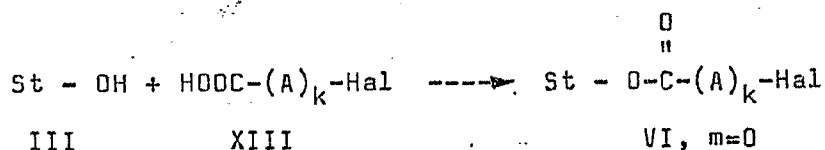
c) Un procedimiento según el método 3, caracterizado por hacer reaccionar, en una o más operaciones, el halogenuro VI y el compuesto VII, o un derivado reactivo del mismo, con o sin un catalizador.

25

Son ejemplos de derivados reactivos de VII, cuando el grupo -X- es -O-, los pares iónicos, por ej. con un catión de amonio cuaternario como contraión ¹⁶, y sales metálicas, de por ejemplo plata o un metal alcalino ¹⁷. Un catalizador adecuado es, por ej. una sal de amonio cuaternario, tal como una sal de tetrabutilamonio.

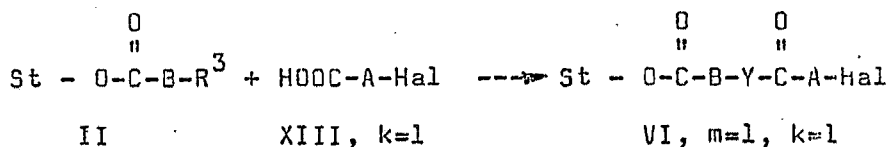
30

1 Puede prepararse el halogenuro VI en el que
 m es cero por métodos conocidos, por ej. haciendo reaccio-
 nar el compuesto III, o un derivado reactivo del mismo, y
 un ácido XIII, o un derivado reactivo del mismo 1,2.

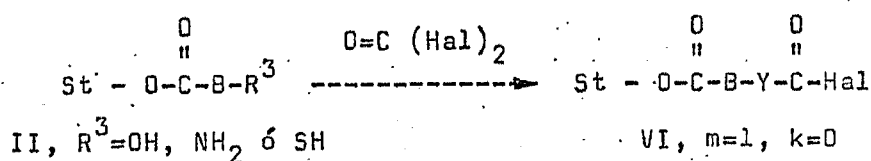


10 Puede prepararse el halogenuro VI en el que
 m y k son uno por métodos conocidos, por ej. por reacción
 del compuesto II, preparado como se ha descrito en b ante-
 riormente, y un ácido XIII en el que k es uno, o un deri-
 vado reactivo del mismo. Los mismos principios descritos
 15 en a con respecto a la formación del grupo $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ se apli-

can a la formación del grupo $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ del halogenuro VI.



25 La reacción del compuesto II, en el que R^3
 es $-\text{OH}$, NH_2 ó $-\text{SH}$, preparado como se ha descrito en b an-
 teriormente, y fosgeno o su análogo de bromo, da el halo-
 genuro VI en el que m es uno, k es cero, e Y es $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ y
 $-\text{S}-$ respectivamente.



5 d) Un procedimiento según el método 4, en el que el compuesto III, o un derivado reactivo del mismo, contiene un grupo hidroxilo en posición 21-, caracterizado por hacer reaccionar este compuesto 17 alfa, 21-dihidroxiado y un derivado del ácido IV tal que se forma un 17,21-ortoéster ⁴,
 10 efectuándose preferiblemente la reacción en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido sulfúrico. Este ortoéster cíclico se hidroliza después, por ej. por acción de un ácido, tal como ácido oxálico, dando el correspondiente compuesto de 17-aciloxil-21-hidroxilo, que se transforma en el compuesto I por eliminación reductora del grupo hidroxilo en 21-, por ej. a través de los correspondientes compuestos de 21-yodo y 21-p-toluensulfonato⁴.

Puede prepararse el ácido VI como se ha descrito en a anteriormente. Son derivados adecuados de IV, por ej., sus ortoésteres con alcanoles inferiores¹⁸.

Los ejemplos siguientes se destinan a ilustrar, pero no limitar, el campo de la invención, aunque los compuestos que se nombran son de interés para los fines de la invención. Estos compuestos se han indicado por números subrayados que se usan en los ejemplos biológicos que siguen. Los datos de RMN dados en los ejemplos se han obtenido a partir de disoluciones en deuterocloroformo usando un instrumento de 60 MHz (Perkin Elmer R 12).

Ejemplo 1

Una mezcla de 17α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona (20,0 g) y anhídrido cloroacético (145 g) se calienta a 85°C durante 22 h. Después de enfriar, se añade cloroformo (200 ml) y la disolución se lava con H_2O y NaHCO_3 acuoso, se seca y se evapora hasta dar un aceite, al que se añade éter (50 ml). El precipitado se separa por filtración y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en una mezcla de H_2SO_4 conc. (2 ml), metanol (100 ml) y tolueno (100 ml). Al cabo de 3h. a 50°C , la disolución se evapora y el residuo se disuelve en cloroformo (200 ml). Después de lavar con NaHCO_3 acuoso y H_2O , secar y evaporar, se obtiene un aceite, del que, por tratamiento con éter (25 ml), depositan cristales de 17α -cloroacetoxi-pregn-4-en-3,20-diona (1, 13,1 g). P. de f. $216-7^{\circ}\text{C}$ después de recrystalizar a partir de acetona/ H_2O .

La estructura se confirma por RMN, IR y análisis de Cl. Las señales significativas del espectro de RMN son las siguientes: δ (ppm) 0,70 (s, 3H, H-18), 1,20 (s, 3H, H-19), 2,09 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 4,12 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 5,80 (s ancho, 1H, H-4).

De manera sustancialmente igual, se obtienen los compuestos siguientes a partir de los correspondientes materiales de partida. Las estructuras de los compuestos se confirman como anteriormente.

2. 17α -bromoacetoxipregn-4-en-3,20-diona.
3. 17α -cloroacetoxi- 6α -metilpregn-4-en-3,20-diona.
4. 6-cloro- 17α -(2-cloropropanoiloxi)pregna-4,6-dien-3,20-diona.

- 1 5. 17α -(2-bromopropanoiloxi)-6-metilpregna-4,6-dien-
-3,20-diona.
6. 17α -bromoacetoxi-6 α -fluoropregn-4-en-3,20-diona.
7. 6-cloro- 17α -cloroacetoxi-16-metilenpregna-4,6-dien-
5 -3,20-diona.
8. 17α -bromoacetoxi-6-cloro-16 α -metilpregna-4,6-dien-
-3,20-diona, y
9. 6-cloro- 17α -cloroacetoxi-1 α ,2 α -metilenpregna-
10 -4,6-dien-3,20-diona.

Ejemplo 2

A una mezcla de ácido 4-bromobutírico (80,8 g) y anhídrido trifluoroacético (68,0 ml) se le añade
15 17α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona (80,0 g). Después de 48 h a 40°C, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de hielo-diclorometano. La fase orgánica se lava con H₂O y NaHCO₃ acuoso, se seca, y se evapora hasta dar un aceite, que se disuelve en una mezcla de H₂SO₄ conc. (4 ml), metanol (200 ml) y tolueno (200 ml). Al cabo de 3 h. a 50°C,
20 la disolución se trata como se ha descrito en el Ejemplo 1, dando 17α -(4-bromobutanoiloxi)pregn-4-en-3,20-diona (1,99,0 g). P. de f. 134-50°C (acetona/H₂O).

25 La estructura se confirma por RMN, IR y análisis de Br. Las señales importantes del espectro de RMN son las siguientes: δ (ppm) 0,70 (s, 3H, H-18), 1,20 (s, 3H, H-19), 2,06 (s, 3H, -COCH₃), 3,48 (t, 2H, -CH₂Br, J=6 Hz), 5,78 (s ancho, 1H, H-4).

30 De modo sustancialmente igual, se obtienen los compuestos siguientes a partir de los correspondientes

1 materiales de partida. Las estructuras de los compuestos se confirman como anteriormente.

2. 17α -(4-clorobutanoiloxi)-19-norpregn-4-en-3,20-diona.

5 3. 17α -(5-bromopentanoiloxi)- 6α -fluoropregn-4-en-3,20-diona.

4. 17α -(4-bromobutanoiloxi)- 6α -metilpregn-4-en-3,20-diona.

10 5. 17α -(4-bromobutanoiloxi)-6-cloropregna-4,6-dien-3,20-diona.

6. 17α -(4-bromobutanoiloxi)-6-metilpregna-4,6-dien-3,20-diona, y

7. 17 alfa-(4-bromobutanoiloxi)-6-cloro- 1α , 2α -metilenpregna-4,6-dien-3,20-diona.

15

Ejemplo 3

Se añade ácido 4-/N,N-bis(2-cloroetil)amino/fenilacético (22,1 g) a una disolución de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (27,2 g) en NaOH 2M (80,0 ml). La mezcla se agita vigorosamente durante 3 min y después se somete a extracción con cloroformo (3 x 150 ml). Al extracto seco se le añade 17α -cloroacetoxipregn-4-en-3,20-diona (24,4 g), preparada según el Ejemplo 1, y la mezcla se somete a reflujo durante 16 h. El residuo obtenido tras evaporación del disolvente se cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando tolueno/acetato de etilo (2:1) como eluyente. La fracción eluida que tiene $R_f=0,40$ da 17α -/4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenilacetoxi-acetoxi/

20

25

30 /pregn-4-en-3,20-diona (1, 33,4 g), p. de f. 72-73°C, tras

1 recristalización a partir de metanol.

La estructura se confirma por RMN, IR y análisis de Cl y N. Las señales importantes del espectro de RMN son las siguientes: δ (ppm) 0,70 (s, 3H, H-18),
 5 1,20 (s, 3H, H-19), 2,05 (s, 3H, -COCH₃), 3,65 (s, 10H, 22 -CH₂CH₂Cl y -OCOCH₂ φ -), 4,63 (s, 2H, -OCOCH₂OCO-), 5,75 (s ancho, 1H, H-4), 6,65 (d, 2H, H aromático, J=8Hz), 7,13 (d, 2H, H aromático, J=8Hz): .

De modo sustancialmente igual, se obtienen
 10 los compuestos siguientes a partir de los correspondientes haloésteres de 17 alfa-hidroxiesteroides, preparados según los Ejemplos 1 y 2, y los correspondientes ácidos. Las estructuras de los compuestos se confirman como anteriormente.

- 15 2. 17 α /4-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)butanoiloxiacetoxi/pregn-4-en-3,20-diona.
3. 17 α -/4-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)butanoiloxi)butanoiloxi/pregn-4-en-3,20-diona.
4. 17 α -/4-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenilacetoxi)-
 20 -butanoiloxi/pregn-4-en-3,20-diona.
5. 17 α -/4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)feniltioacetoxi-acetoxi/pregn-4-en-3,20-diona.
6. 17 α -/3-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)benzoiloxiacetoxi/-
 -pregn-4-en-3,20-diona.
- 25 7. 17 α -/3-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)4-metilbenzoiloxiacetoxi/pregn-4-en-3,20-diona.
8. 6-cloro-17 α -/2-(5-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)pentanoiloxi)propanoiloxi/pregna-4,6-dien-3,20-diona.
- 30 9. 17 α -/2-((2E)-3-(2-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)

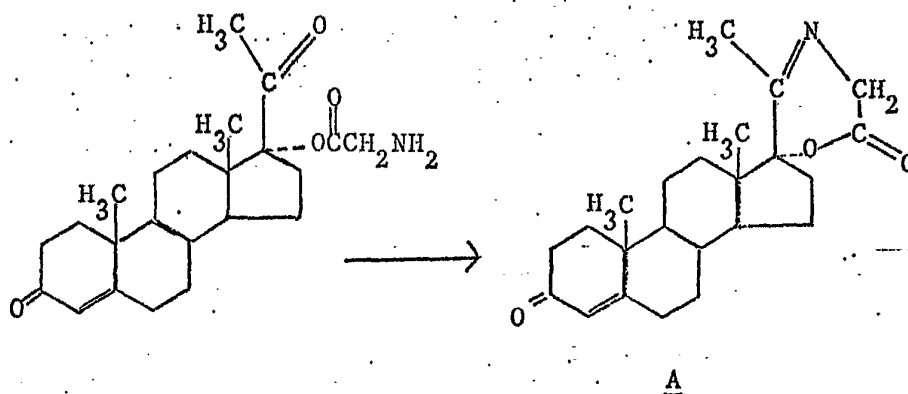
- 1 propenoiloxi)propanoiloxi/-6-metilpregna-4,6-dien-
-3,20-diona.
10. 10. 17α -/5-(2-amino-3-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fe
nil)propanoiloxi)pentanoiloxi /-6 α -fluoropregn-4-
5 -en-3,20-diona.
11. 6-cloro- 17α -/4-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fe
nil)butanoiloxiacetoxi /-1 alfa,2 α -metilenpregna-
-4,6-dien-3,20-diona.
- 10 12. 17- /-(2S)-2-amino-3-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)-
-fenil)propanoiloxiacetoxi /-pregn-4-en-3,20-diona
(preparada a partir del correspondiente derivado de
N-bencilo).
- 12a. Y su clorhidrato, (12a, preparado por tratamiento
de la amina libre con HCl).
- 15 13. 17- /4-((2S)-2-amino-3-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)ami
no)fenil)propanoiloxi)butanoiloxi /pregn-4-en-3,20-
diona (preparada a partir del correspondiente deri-
vado de N-carboniloxibencilo), y
- 13a. su clorhidrato, (13a, preparado por tratamiento de
20 la amina libre con HCl).
14. 17- /-(2S)-2-acetamido-3-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)ami
no)fenil)propanoiloxiacetoxi /-pregn-4-en-3,20-
-diona.
- 25 15. 17- /4-((2S)-2-acetamido-3-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)
amino)fenil)propanoiloxi)butanoiloxi /pregn-4-en-
-3,20-diona.
16. 17α -/4-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)buta
noiloxiacetoxi /-6 α -metilpregn-4-en-3,20-diona.
- 30 17. 17α -/4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenilacetoxiace
toxi /-6-metilpregna-4,6-dien-3,20-diona.

- 1 18. 6-cloro-17 α -[3-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)-4-metilbenzoiloxiacetoxi]pregna-4,6-dien-3,20-diona.
- 5 19. 17-[2(2S)-2-amino-3-(3-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)propanoiloxiacetoxi]pregn-4-en-3,20-diona (preparada a partir del correspondiente derivado de N-carboniloxibencilo), y
- 19a. su clorhidrato, (19a preparado por tratamiento de la amina libre con HCl).
- 10 20. 17-[2(2S)-2-amino-3-(2-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)propanoiloxiacetoxi]pregn-4-en-3,20-diona (preparada a partir del correspondiente derivado de N-carboniloxibencilo) y
- 20a. su clorhidrato, (20a preparado a partir de la amina libre por tratamiento con HCl).
- 15 21. 17 α -[4-(4-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)butanoiloxi)butanoiloxi]6 α -metilpregn-4-en-3,20-diona.
22. 6-cloro-17 α -[4-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenilacetoxi)butanoiloxi]pregn-2,4-dien-3,20-diona.
- 20 23. 17 α -[4-(3-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)-4-metilbenzoiloxi)butanoiloxi]6-metilpregna-4,6-dien-3,20-diona.
24. 6-cloro-17 α -[4-(4-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)butanoiloxi)butanoiloxi]1 α ,2 α -metilenpregna-4,6-dien-3,20-diona.
- 25 25. 17 α -[4-cloro-3-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)benzoiloxiacetoxi]6 α -fluoropregn-4-en-3,20-diona, y
26. 17 α -[3-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenoxi)propioniloxiacetoxi]pregn-4-en-3,20-diona.
- 30

Ejemplo 4

Una mezcla de 17α -cloroacetoxipregn-4-en-3,20-diona (40,7 g), preparada según el ejemplo 1, y NaN_3 (32,6 g) en acetona al 60% (500 ml) se somete a reflujo durante 16 h. La acetona se separa por evaporación, y la disolución acuosa se somete a extracción con una mezcla 1:1 de éter y acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos reunidos se lavan con agua, se secan y se evaporan dando un aceite, a partir del cual, por tratamiento con éter, depositan cristales de 17α -azidoacetoxipregn-4-en-3,20-diona (32,0 g).

Una disolución de trifenilfosfina (25,2 g) en benceno (100 ml) se añade gota a gota a una disolución de la anterior azida (32,0 g) en benceno (200 ml). Después de 4 h. de reflujo, la disolución se enfría hasta la temperatura ambiente, y se hace burbujear HCl a través de la disolución hasta que empieza la precipitación. Se añade éter para completar la precipitación, y los cristales formados se recogen. El producto se disuelve en diclorometano, y la disolución, después de lavar con NaHCO_3 acuoso y con agua, secar y evaporar, da la 1-oxa-4-azaciclohex-3-en-6-ona, A (9,40 g), formada por una condensación intramolecular espontánea de la 17α -aminoacetoxipregn-4-en-3,20-diona. La estructura del compuesto A se comprueba por su espectro de RMN: δ (ppm) 0,97 (s, 3H, H-18), 1,19 (s, 3H, H-19), 2,27 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{N-}$), 4,14 y 4,48 (dobletes, 1H cada uno, sistema AB con $J=22\text{Hz}$; $-\text{N-CH}_2\text{-CO-}$), 5,75 (s ancho, 1H, H-4).



El compuesto A (9,40 g) se disuelve en una
 10 mezcla de acetona (240 ml) y KCl acuoso 0,15 M (120 ml).
 El pH se mantiene constante en 4,2 por adición continua
 de HCl 5M. Cuando cesa el consumo de HCl, se añade una di-
 solución de anhídrido 4-/4-(N,N-bis(2-cloroetil)-amino)fe-
 nil/butanoico (22,0 g) en acetona (200 ml) y el pH se man-
 15 tiene en 4,2 por adición continua de NaOH 5M. Cuando cesa
 el consumo de NaOH, la acetona se elimina por evaporación,
 y la disolución acuosa se somete a extracción con éter/ace-
 tato de etilo (1:1,3 x 100 ml). El extracto se lava con
 NaCO₃H acuoso 1 M y agua, se seca y se evapora. El residuo
 20 se tritura en éter isopropílico en reflujo y después se
 recristaliza a partir de acetato de etilo/éter isopropíli-
 co, dando 17 α -4-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)buta-
 noilaminoacetoxi/pregn-4-en-3,20-diona (1, 8,85 g, se des-
 compone por calentamiento).

25 La estructura se confirma por RMN, IR y aná-
 lisis de Cl y N. Las señales significativas del espectro
 de RMN son las siguientes: δ (ppm) 0,68 (s, 3H, H-18),
 1,18 (s, 3H, H-19), 2,05 (s, 3H, -COCH₃), 3,65 (s, 8H,
 2 -CH₂CH₂Cl), 4,03 (d, 2H, -COCH₂N <, J=6Hz), 5,74 (s an-
 30 cho, 1H, H-4), 6,16 (t, 1H, >NH, J = 6 Hz), 6,64 (d, 2H,

1 H aromático, J = 7 Hz), 7,05 (d, 2H, H aromático, J = 7 Hz).

De modo sustancialmente igual se obtiene el compuesto siguiente, a partir del correspondiente haloéster de un 17 α -hidroxiesteroide, preparado según el ejemplo 1, y el ácido correspondiente. La estructura del compuesto se confirma como anteriormente.

2. 17 α /3-(N,N-bis(2-cloropropil)amino)-4-metilbenzoil aminoacetoxi/-6 α -metilpregn-4-en-3,20-diona.

10

Ejemplo 5

A una disolución de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (27,2 g) en NaOH 2M (80,0 ml) se le añade ácido 4-nitrobenzoico (13,4 g). La mezcla se agita vigorosamente durante 15 min, y después se somete a extracción con cloroformo (3 x 150 ml). Al extracto seco se le añade 17 α -bromoacetoxipregn-4-en-3,20-diona (27,2 g), preparada según el Ejemplo 1. Al cabo de 24 h. de reflujo, la disolución se lava con agua, H₂SO₄ 2,5 M, agua, NaHCO₃ acuoso, y agua, se seca, y se evapora. Por adición de una mezcla 1:1 de tolueno/acetato de etilo (100 ml) al residuo, precipitan cristales de 17 α -(4-nitrobenzoiloxiacetoxi)pregn-4-en-3,20-diona (29,1 g).

25

El éster 4-nitrobenzoico anterior (29,1 g) se pone en suspensión en una mezcla de terc-butanol (4300 ml) y agua (700 ml), y se añade gota a gota KOH 1 M (58 ml) con agitación. Al cabo de 16 h. a temperatura ambiente se añade agua, y la disolución se somete a extracción con cloroformo (5 x 1000 ml). Los extractos reunidos se secan

30

1 y evaporan, y se añade al residuo una mezcla 1:1 de tolueno/acetato de etilo (120 ml). Al cabo de 16 h. a temperatura ambiente, se separan por filtración cristales de
5 17 α -hidroxiacetoxipregn-4-en-3,20-diona (11,0 g p. de f. 220-120C). El compuesto muestra las siguientes señales importantes de RMN: δ (ppm) 0,70 (s, 3H, H-18), 1,19 (s, 3H, H-19), 2,06 (s, 3H, -COCH₃), 4,22 (s, 2H, -OCCH₂-),
" 0
5,31 (s, 1H, OH), 5,75 (s ancho, 1H, H-4).

10 Se obtiene más 17 alfa-hidroxiacetoxipregn-4-en-3,20-diona (2,6 g) a partir del filtrado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice, usando tolueno/acetato de etilo 1:2 como eluyente ($R_f = 0,25$).

15 El alcohol anterior se acetila con anhídrido acético dando 17 alfa-acetoxiacetoxipregn-4-en-3,20-diona, que muestra las siguientes señales de RMN importantes:

δ (ppm) 0,69 (s, 3H, H-18), 1,19 (s, 3H, H-19), 2,07 y 2,17 (singuletes, 3H cada uno, 2 -COCH₃), 4,65 (s, 2H, -OCCH₂-), 5,76 (s ancho, 1H, H-4).
" 0

20 Una disolución del alcohol anterior (13,6 g) en benceno absoluto (200 ml) se trata con fosgeno a 50C. Después de 16 h a temperatura ambiente, la disolución se evapora, produciendo un residuo cristalino, a partir del
25 cual, por tratamiento con éter, se obtiene 17 α -clorocarbonyloxiacetoxipregn-4-en-3,20-diona (14,2 g).

30 Una disolución del cloroformiato anterior (14,2 g) en cloroformo seco (100 ml) se añade gota a gota con agitación a 00C, a una mezcla de clorhidrato de N,N-bis-(2-cloroetil)-4-fenilendiamina (11,4 g) y trietilami

1 na (7,95 g) en cloroformo seco (100 ml). Al cabo de 16 h.
a temperatura ambiente, la disolución se lava con agua,
HCl 2M, y agua. Por secado y evaporación se obtiene un
5 aceite, que se cromatografía sobre una columna de gel de
sílice usando tolueno/acetato de etilo (2:1) como eluyen-
te. La fracción que tiene un valor de R_f de 0,28 da 17α -
-/4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenilcarbamoiloxiacetoxi/
/pregn-4-en-3,20-diona (1, 7,35 g, p. de f. 104-5°C).

La estructura se confirma por RMN, IR y análisis
10 lisis de Cl y N. Las señales importantes del espectro de
RMN son las siguientes: δ (ppm) 0,66 (s, 3H, H-18),
1,13 (s, 3H, H-19), 2,08 (s, 3H, -COCH₃), 3,66 (s, 8H,
2 -CH₂CH₂Cl), 4,68 (s, 2H, -OCOCH₂OCO-), 5,69 (s ancho,
1H, H-4), 6,64 (d, 2H, H aromático, J = 9 Hz), 7,27 (d,
15 2H, H aromático, J = 9 Hz).

De modo sustancialmente igual, se obtienen
los compuestos siguientes, a partir de los correspondien-
tes haloésteres de 17α -hidroxiesteroides, preparados se-
gún el Ejemplo 1, y los correspondientes 4-fenilendiamina
20 y 4-aminofenol respectivamente. Las estructuras de los com-
puestos se confirman como anteriormente.

2. 6-cloro- 17α -/4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)-2-me-
toxifenilcarbamoiloxiacetoxi/-16-metilenpregna-
-4,6-dien-3,20-diona.
- 25 3. 6-cloro- 17α -/4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenoxi-
carboniloxiacetoxi/-16 α -metilpregna-4,6-dien-
-3,20-diona, y
4. 17α -/4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenoxicarbo-
niloxiacetoxi-7pregn-4-en-3,20-diona.

Ejemplo 6

A una disolución de hidrogenosulfato de tetra
butilamonio (17,0 g) en NaOH 5M (10,0 ml) se le añade
5 NaN_3 (3,25 g). La disolución se somete a extracción con
diclorometano (100 ml), y se añade tolueno (100 ml) al ex
tracto seco. El diclorometano se separa por evaporación,
y a la disolución de tolueno se le añade 17α -(4-bromobu
tanoiloxi)-pregn-4-en-3,20-diona (17,2 g), preparada como
10 en el Ejemplo 2. Después de 20 h. a temperatura ambiente,
la disolución se lava con agua, se seca y se evapora. El
residuo, por tratamiento con éter, produce 17α -(4-azido
butanoiloxi)pregn-4-en-3,20-diona (14,2 g).

Una mezcla de fosfito de trimetilo (5,8 g),
15 la azida anterior (14,2 g) y tolueno (130 ml) se calienta
a 85°C durante 3 h. La disolución se evapora, y al resi-
duo se le añaden metanol (250 ml) y HCl 1M (250 ml). Al
cabo de 3 h. a 45°C se evapora el metanol, la disolución
acuosa se lava con acetato de etilo, y la fase acuosa se
20 somete a extracción con diclorometano. Después de secar y
evaporar el extracto se obtiene clorhidrato de 17α -(4-
-aminobutanoiloxi)pregn-4-en-3,20-diona (29,1 g).

El clorhidrato de amina anterior se acetila
con cloruro de acetilo para dar 17α -(4-acetilaminobutanoil
25 oxi)pregn-4-en-3,20-diona, que muestra las siguientes se-
ñales de RMN importantes: δ (ppm) 0,65 (s, 3H, H-18),
1,19 (s, 3H, H-19), 2,00 y 2,10 (singuletes, 3H cada uno,
2 $-\text{COCH}_3$), 5,70 (s ancho, 1H, H-4), 7,42 (t ancho, 1H, NH).

A una mezcla de acetona (1200 ml) y KCl 0,15
30 M (400 ml) se le añade anhídrido 4-/N,N-bis(2-cloroetil)

1 amino/fenilacético (42,8 g). El pH de la disolución se
ajusta a 6,0, y se añade una disolución del clorhidrato de
amina anterior (29,1 g) en una mezcla de acetona (1200 ml)
y KCl 0,15 M (400 ml). El pH se mantiene en 6,0-6,5 por
5 adición continua de NaOH 5M. Cuando ha cesado el consumo
de NaOH, la acetona se separa por evaporación y la diso-
lución acuosa se somete a extracción con acetato de etilo
(2400 ml). La fase orgánica se lava con Na_2CO_3 1 M y agua,
se seca, y se evapora, dando 17 α -/4-(4-(N,N-bis(2-cloro
10 etil)amino)fenilacetilamino)butanoiloxi/pregn-4-en-3,20-
-diona (1, 41,0 g; descompone al calentarlo).

La estructura se confirma por RMN, IR y aná-
lisis de Cl y N. Las señales importantes del espectro de
RMN son las siguientes: δ (ppm) 0,65 (s, 3H, H-18),
15 1,19 (s, 3H, H-19), 1,99 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 3,37 (s, 2H,
 $-\text{COCH}_2$ φ -), 3,69 (s, 8H, 2 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) 5,70 (s ancho, 1H,
H-4), 6,68 (d, 2H, H aromático, $J = 9$ Hz), 7,17 (d, 2H,
H aromático, $J = 9$ Hz).

De modo sustancialmente igual, se obtienen
20 los compuestos siguientes a partir de los correspondientes
haloésteres de 17 α -hidroxiesteroides, preparados se-
gún el Ejemplo 2, y los correspondientes ácidos. Las es-
tructuras de los compuestos se confirman como anteriormen-
te.

25 2. 17 α -/4-(2-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)-
-2-metilpropanoilamino)butanoiloxi/-19-norpregn-4-
-en-3,20-diona.

3. 17 α -/5-(3-(N,N-bis(2-bromoetil)amino)-4-metilben-
zoilamino)pentanoiloxi/-6 α -fluoropregn-4-en-
30 -3,20-diona, y

4. 17. α -[4-(3-(N,N-bis(2-cloroetil)amino-4-metilbenzoilamino)butanoiloxi]pregn-4-en-3,20-diona.

Ejemplo 7

Una mezcla de ácido 3-/N,N-bis(2-cloroetil)amino/-4-metilbenzoico (27,6 g) y anhídrido trifluoroacético (21,0 g) se calienta con agitación a 60°C durante 15 min. Se añade a la mezcla 17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-diona (16,5 g) y la mezcla se calienta con agitación a 80°C durante 5 h. Se añade tolueno (150 ml), se filtra la disolución, y al filtrado se le añade cloroformo (200 ml). Después de lavar con agua y con NaHCO₃ acuoso, secar, y evaporar, se obtiene un aceite, al que se añade una mezcla de metanol (300 ml) y HCl conc. (3 ml). Al cabo de 16 h. a temperatura ambiente, la disolución se evapora y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice, usando tolueno/acetato de etilo (2:1) como eluyente. La fracción eluída que tiene R_f = 0,40 da 17 α -/3-(N,N-bis(2-cloroetil)amino/-4-metilbenzoiloxi/pregn-4-en-3,20-diona (1,6,8 g, p. de f. 170-1°C).

La estructura se confirma por RMN, IR y análisis de Cl y N. Las señales importantes del espectro de RMN son las siguientes: δ (ppm) 0,75 (s, 3H, H-18), 1,23 (s, 3H, H-19), 2,00 (s, 3H, -COCH₃), 2,40 (s, 3H, CH₃ aromático), 3,45 (s, 8H, 2-CH₂CH₂Cl), 5,76 (s ancho, 1H, H-4), 7,34 (d, 1H, H aromático, J = 8 Hz), 7,71 (dd, 1H, H aromático, J¹ = 8 Hz y J² = 2 Hz), 7,86 (d, 1H, H aromático, J = 2 Hz).

De modo sustancialmente igual, se obtienen

- 1 los compuestos siguientes a partir de los materiales de
partida correspondientes. Las estructuras de los compuestos
se confirman como anteriormente.
2. 17α -/4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenilacetoxi/-
5 -pregn-4-en-3,20-diona.
3. 17α -/4-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)buta
noiloxi/pregn-4-en-3,20-diona.
4. 17α -/4-(3-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)-4-metilben
zoiloxi)butanoiloxi/pregn-4-en-3,20-diona, y
- 10 5. 17β -/-(2S)-2-acetamido-3-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)ami
no)fenil)propanoiloxi/7pregn-4-en-3,20-diona.

Ejemplo 8

15 A una mezcla de 1,2-dimetoxietano (125 ml)
y HClO_4 al 70% (6,5 g) se le añaden 10,8 g de HgO . La mez-
cla se calienta con agitación a 45-55°C durante 25 min, y
después se enfría hasta la temperatura ambiente. Se aña-
den 17α -(4-bromobutanoiloxi)-pregn-4-en-3,20-diona (24,0
20 g), preparada como en el Ejemplo 2, y agua (10 ml), y la
mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante
5 h. Se añade cloroformo (100 ml), la mezcla se filtra, y
el filtrado se lava con agua, NaHCO_3 acuoso y agua. El re-
siduo obtenido después de secar y evaporar se cromatogra-
25 fía sobre una columna de gel de sílice, usando tolueno/ace-
tato de etilo (1:4) como eluyente. Se obtiene 17α -(4-hi-
droxibutanoiloxi)pregn-4-en-3,20-diona (13,6 g, p. de f.
161-2°C) a partir de una fracción del eluido que tiene
 $R_f = 0,20$. La estructura se confirma por RMN a IR. Las si-
30 guientes señales de RMN son importantes: δ (ppm) 0,68

1 (s, 3H, H-18), 1,20 (s, 3H, H-19), 1,99 (s, 3H, -COCH₃),
4,19 (t, 1H, OH, desaparece por adición de HCOOH), 5,70
(s ancho, 1H, H-4).

5 El alcohol se acetila con anhídrido acético
en piridina, dando 17 α -(4-acetoxibutanoiloxi)pregn-4-en-
-3,20-diona, que muestra las siguientes señales importan-
tes de RMN: δ (ppm) 0,69 (s, 3H, H-18), 1,19 (s, 3H,
H-19), 2,02 y 2,06 (singuletes, 3H cada uno, 2 -COCH₃),
4,13 (t, 2H, -CH₂OC-), 5,75 (s ancho, 1H, H-4).

10

0

Ejemplo 9

15 En este ejemplo se ilustra el efecto de los
compuestos de la fórmula general I en la inhibición del
desarrollo de tumores.

20 La DL50 es la dosis que causa un 50 por cien-
to de letalidad en los animales, y la DE50 es la dosis que
causa un 50 por ciento de reducción en el tamaño del tu-
mor.

De los datos que se dan más adelante se dedu-
ce que los compuestos tienen una toxicidad muy baja, y que
los índices terapéuticos (T.I.), es decir las proporciones
DL50/DE50, son muy altas.

25

El diseño experimental y la interpretación
de los resultados están de acuerdo con las normas estable-
cidas por el CCNSC (Cancer Chemotherapy Reports, enero
1959 y diciembre 1962).

30

Algunos de los resultados obtenidos se dan en
las tablas que siguen. Los compuestos se señalan con un

1 número de código, a:b, donde a significa el ejemplo en el
que se describe la preparación del compuesto en cuestión,
y b se refiere al orden de los compuestos preparados se-
gún aquel ejemplo. Así, el compuesto 4:2 significa el se-
5 gundo compuesto preparado según el ejemplo 4. Los nombres
sistemáticos de los compuestos se dan en los ejemplos.

En este ejemplo se muestra que los nuevos com-
puestos son útiles para interferir y suprimir el creci-
miento de tumores, y en algunos casos incluso causan una
10 remisión completa de los tumores, y por lo tanto pueden em-
plearse en el tratamiento de un animal vivo que padece
perturbaciones como respuesta a un tratamiento con agentes
anticancerosos y con agentes inmunosupresores.

Tabla 1. Carcinosarcoma de Walker 256

15 Animales experimentales: Ratas Sprague-Dawley

Implantación del tumor: Trozos de tumor de 2-4 mm de diá-
metro, subcutáneamente.

Terapia: Administración diaria por boca durante 5 días, em-
pezando el día siguiente a la implantación.

20 Terminación: Los animales se sacrifican el 9º día.

Valoración: Los pesos de los tumores de los animales de
ensayo se comparan con los de animales testigo.

Resultados:

25

30

Compuesto	DL50	DE50	T.I.
3:1	>250	8	>31
3:2	>250	3	>83
3:3	40	2	20
3:4	80	4	20
3:7	>250	16	>15

Los compuestos adicionales siguientes tienen actividad antitumoral en el ensayo anterior: 3:5, 3:6, 3:11, 3:12, 3:14, 3:16, 3:18, 3:21, 4:1, 5:1, 6:1 y 7:4.

Tabla 2: Hepatoma AH 130

Animales experimentales: Ratas Sprague-Dawley.

Implantación del tumor: 5×10^6 células tumorales, intraperitoneal.

Terapia: Una inyección intraperitoneal el día siguiente a la implantación.

Terminación: Los animales se sacrifican al 8º día.

Valoración: Los pesos de los tumores de los animales de ensayo se comparan con los animales testigo.

Resultados:

25

30

1 Tabla 2

Compuesto		DE50	T.I.
3:1	>250	3	>83
3:2	>1000	100	>10
3:3	180	6	30
3:4	50	2	25
3:5	>250	50	> 5
3:7	>250	2	>125
4:1	>250	125	> 2
5:1	>250	30	> 8
7:4	>250	16	>15

15 Los compuestos adicionales siguientes muestran actividad antitumoral en el ensayo anterior: 3:6, 3:8, 3:9, 3:10, 3:13, 3:15, 3:17, 3:19, 3:20, 3:22, 3:23, 3:24, 3:25, 3:26, 4:2, 5:2, 5:3, 5:4, 6:2, 6:3, 6:4 y 7:1.

20 Tabla 3. Tumor de la ascitis de Ehrlich, hiperdiploide ELC (46 cromosomas)

Animales experimentales: Ratones SPF NMRI

Implantación del tumor: 2×10^6 células tumorales, vía intraperitoneal.

25 Terapia: Una inyección intraperitoneal el día siguiente a la implantación.

Terminación: Los animales se sacrifican al 8º día.

Valoración: Se comparan los pesos de los tumores de los animales de ensayo con los de los animales testigo.

30 Resultados:

1 Tabla 3.

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Mortalidad	Peso del tumor Tratado/testigo %
3:1	50	1/12	3
3:2	50	0/12	1
3:7	100	0/12	2
5:1	1000	0/12	1
7:1	1000	0/12	5
7:2	1000	0/12	3
7:3	1000	0/12	5

15 Los compuestos adicionales siguientes muestran actividad antitumoral en el ensayo anterior: 3:3, 3:4, 3:5, 3:6, 3:8, 3:9, 3:11, 3:12, 3:14, 3:16, 4:1, 5:1, 5:4, 6:1, 6:4, 7:4 y 7:5.

20 Tabla 4. Leucemia linfática L 1210

Animales experimentales: Ratones CDF₁ (C3HxDBA/2)F₁

Implantación del tumor: 10⁵ células tumorales, vía intraperitoneal

Terapia: Una inyección i.p. el día siguiente a la implantación.

25 Valoración: a) Tiempo de supervivencia de los animales de ensayo (t) expresado como tanto por ciento del de los animales testigo (c).

$$30 \text{ Efecto (\%)} = \frac{t \cdot 100}{c}$$

b) Cambio de peso de los animales de ensayo (T) comparado con el de los animales de control (C) hasta el 5º día.

$$\Delta_v = T - C$$

c) El grado de mortalidad no ha de exceder del 35% en los animales de ensayo el 5º día de terapia.

Resultados

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis mg/kg</u>	<u>Morta- lidad</u>	<u>Cambio de peso, Δ_v (g)</u>	<u>Efecto %</u>
3:7	500	0/19	-5,2	172
3:7	250	0/20	-4,0	130

Ejemplo 10

En este ejemplo se ilustra la afinidad relativa de los compuestos para el receptor de progesterona del citosol de útero de conejo, comparado con la progesterona. El método usado para este fin es una modificación de los métodos ya descritos por K. Kontula y otros (Acta Endocrinol. 78 (1975) 574) y L. Terenius (Steroids 23 (1974) 909) entre otros.

Preparación del citosol

A conejos hembra (1,36 a 1,80 kg) de Knut Larsen, Uddevalla, Suecia, se les inyecta por vía intramuscular 1 mg de Estradurin (polifosfato de estradiol, 1 mg/ml de disolución salina, AB Leo, Suecia). Al cabo de una semana, los animales se sacrificaron y los úteros se extrajeron inmediatamente, se enfriaron y se cortaron y eli-

1 minaron los tejidos conjuntivos. Todas las operaciones si-
guintes se efectuaron a 0-4°C. Los úteros se cortaron en
trozos pequeños y se lavaron varias veces con 3 vol. de
tampón de pH 7,4 que contenía 50 mM de TRIS-HCl, 1,5 mM de
5 EDTA, 3 mM de NaN_3 , 2 mM de ditiotreita, y 25% de glicerina
(en vol.). El tejido se homogeneizó en el mismo tampón
(3 vol.) con cuatro subidas rápidas de 15 seg. a las posi-
ciones 36-37 del reostato de un Ultra Turrax (Janke and
Kunkel KG, Staufen, República Federal de Alemania). El
10 producto de homogenización se centrifugó en una centrífuga
Sorvall GLC-2 durante 15 min. a 600 x g. El material
que sobrenadaba se centrifugó de nuevo a 105.000 x g duran-
te 60 min en una ultracentrífuga Beckman modelo LB-65-B
con rotor SW 56.

15 Con una pipeta, se llevaron porciones de un
ml del material que sobrenadaba (citosol de útero de cone-
jo) a pequeños tubos de vidrio de centrífuga, y se mantu-
vieron a -70°C hasta que se usaron. El contenido de prote-
teína se determinó por el método de Lowry (J. Biol. Chem.
20 193 (1951) 265).

Disolución de los compuestos

10,0 mg de cada compuesto se disolvieron en
10,0 ml. de etanol de 99,5%. 100 microlitros de esta diso-
lución patrón se diluyeron hasta 5,0 ml. con etanol/glice-
25 rina 1:1 (vol/vol). El etanol se evaporó soplando aire a
40°C sobre la disolución. El volumen se ajustó después a
5,0 ml. añadiendo tampón sin glicerina.

Incubación de los compuestos

30 Los compuestos se diluyeron con glicerina/
/tampón 1:1 hasta concentraciones finales de entre 10^{-8} y

1 10^{-5} M en un total de 300 microlitros de medios de incuba-
ción. 100 microlitros de cada compuesto y de cada dilución
se incubaron en pequeños tubos de centrifuga (2 ml) junta-
mente con 100 microlitros (10 picog.) de ^3H -progesterona
5 (1,2,6,7- ^3H -progesterona, 47,8 Ci/nMol, The Radiochemical
Centre, Amersham, Inglaterra) y 100 microlitros de citosol
ajustados con tampón a una concentración final de alrede-
dor de 0,7 g/ml. Las incubaciones se efectuaron durante
16-18 horas a 4°C.

10 La separación de la radioactividad ligada
de la libre se efectuó a 0°C usando la técnica de carbón
vegetal recubierto con dextrano (DCC). A cada tubo de in-
cubación se le añadieron 0,5 ml. de suspensión de DCC
15 (0,05% de dextrano-70, Pharmacia, Uppsala, Suecia, y 0,5%
de Norit A, Sigma, Saint Louis, Missouri, EE.UU.). Los tu-
bos se agitaron 2 a 3 veces durante 10 minutos, tras lo
cual se centrifugaron a 100 x g durante cinco minutos. Los
materiales que sobrenadaban se decantaron directamente a
ampollas de centelleo (polietileno, Packard) que conte-
nían 10 ml. de InstaGel (Packard). El conteo de radiacti-
20 vidad se hizo en un espectrómetro de centelleo de líquidos
Philip, modelo PW 4510/00, con patrón exterior y correc-
ción automática por enfriamiento.

Curva patrón para progesterona

25 A los tubos de incubación se les añadieron
100 microlitros de citosol, 100 microlitros de ^3H -proges-
terona (10 pg) y 100 microlitros de diferentes diluciones
de progesterona no radiactiva en glicerina/tampón 1:1 que
iban de 0 a 10^4 pg./100 microlitros. Los tubos se incuba-
30 ron en paralelo con los compuestos descritos anteriormen-

te. La radiactividad se calculó sustrayendo, de la radiactividad en los tubos de incubación, la radiactividad contada en los tubos de incubación en los que el citosol estaba sustituido con tampón (100 microlitros).

5 Cálculos

La concentración de progesterona no radiactiva $[P]_i$ que compite el 50% de progesterona radiactiva combinada se calculó a partir de la curva patrón construída $\frac{[B]_i}{[B]_0} = 0,5$, donde $[B]_i$ es la radiactividad combinada a diferentes concentraciones de progesterona no radiactiva, y $[B]_0$ es la radiactividad combinada a concentración cero de progesterona.

De igual modo, se construyeron curvas para cada compuesto X y se calculó la concentración de cada compuesto que compite el 50% con ^3H -progesterona ($[X]_{50}$).

Se calculó la afinidad relativa de fijación (RBA), en tanto por ciento, para cada sustancia, comparada con la progesterona, y se resume en la tabla que sigue.

Tabla

Compuesto:	3:3	3:2	7:4	4:1	3:7	7:2	7:1	7:3	3:1
RBA	0,6	0,7	0,9	1,1	1,8	2,4	3,6	6,3	6,6
Compuesto:	5:1								
RBA	15,8								

De este ejemplo se deduce claramente que los

compuestos tienen capacidad para concentrarse específicamente en células tumorales ricas en receptores de progesterona, que se encuentran frecuentemente en tumores de mama y endometriales.

Referencias

1. Solo, A.J. y Gardner, J.O. J. Pharm. Sci. 60 (1971) 1089.
2. Huang-Minlon, Wilson, E., Wendler, N.L., y Tishler, M. J.A.C.S. 74 (1952) 5394.
3. Sandler, S.R. y Karo, W. Organic Functional Group Preparations. Academic Press, New York 1971, capítulo 2.
4. Vitali, R., Gardi, R., y Ercoli, A. Gazz. Chim. Ital. 96 (1966) 1115.
5. McOmie, J.F.W. Protective Groups in Organic Chemistry. Plenum Press, London 1973.
6. Djerassi, C. Steroid Reactions. Holden-Day, San Francisco 1963, capítulo 1.
7. Brändström, A. Preparative Ion Pair Extraction. Apotekarsocieteten/Hässle Läkemedel, Sweden 1974, p. 109.
8. Referencia 3, p. 252.
9. Referencia 3, p. 247.
10. McKillop, A y Ford, M.E. Tetrahedron 30 (1974) 2467.
11. Referencia 3, p. 274.
12. Boyer, J.H. y Hamer, J. J. Amer. Chem. Soc. 77 (1955) 951.
13. Schöberl, A. y Wagner, A. in Müller, E. (Ed.) Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl) vol. 9

- 1 (1955) 749.
14. Reynolds, D.D. J. Org. Chem. 27 (1962) 93.
15. Referencia 5, capítulo 5.
16. McKillop, A., Fiaud, J.-C., y Hug, R.P. Tetrahedron
5 30 (1974) 1379.
17. Buehler, C.A. y Pearson, D.E. Survey of Organic
Syntheses. Wiley, New York 1970, p. 287.
18. Cordes, E.H. in Patai, S. (Ed.). The Chemistry of
Carboxylic Acids and Esters. Wiley, London 1969,
10 capítulo 13.
19. Sulzbacher, M., Bergmann, E.D., y Pariser, E.R.
J. Amer. Chem. Soc. 70 (1948) 2827.
20. Rosenkranz, G.J., Pataki, J., y Djerassi, C.
J. Org. Chem. 17 (1952) 290.
- 15 21. Fieser, L.F. J. Amer. Chem. Soc. 76 (1954) 1945.
22. Mazur, R.H. y Brown, E.A. J. Amer. Chem. Soc.
77 (1955) 6670.
23. Corey, E.J. y Mitra, R.B. J. Amer. Chem. Soc.
84 (1962) 2938.
- 20 24. Wünsch, E. in Müller E. (Ed.). Methoden der orga-
nischen Chemie (Houben-Weyl). Band XV/1, p. 47.
25. Levin, Y., Berger, A., y Katchalski, E. Biochem.
J. 63 (1956) 308.
26. Baer, E., Maurukas, J., y Russell, M. J. Amer.
25 Chem. Soc. 74 (1952) 152.
27. Haas, H.J. Chem. Ber. 94 (1961) 2442.
28. Buehler, C.A. y Pearson, D.E. Survey of Organic
Syntheses. Wiley, New York 1970, p. 814.
- 30

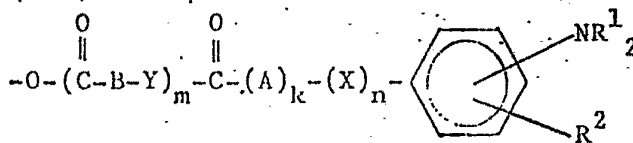
- REIVINDICACIONES -

Los puntos de Invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento de preparación de 17-ésteres de 17 alfa-hidroxi-gestógenos que tienen la fórmula general

$$\text{St} - \text{R}$$

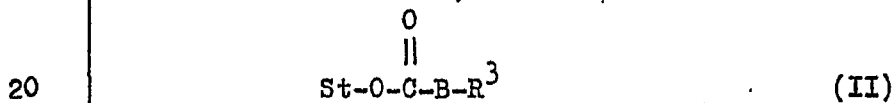
donde R es



donde R^1 es un grupo alcoholo sustituido por halógeno en β - ó γ - , que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, siendo el halógeno cloro o bromo, R^2 está seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior y halógeno, A es una cadena de hidrocarburo recto que tiene como máximo 4 átomos de carbono, y que está saturada o contiene un doble enlace, estando como máximo 2 átomos de hidrógeno de A sustituidos por alcoholo inferior, y como máximo uno de los átomos de hidrógeno situado en el átomo de carbono adyacente a un grupo $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$ sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consta de amino y alcanolamino inferior, B es una cadena de hidrocarburo saturado

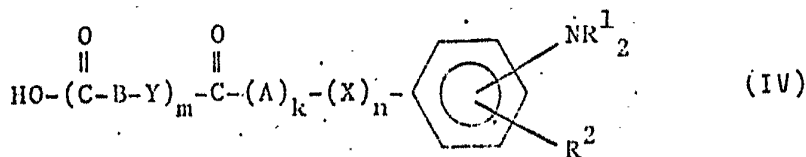
~~30~~

1. recta que tiene como máximo 4 átomos de carbono, estando
 como máximo 2 átomos de hidrógeno de B sustituidos por al-
 cohilo inferior, X e Y están seleccionados independiemen-
 te del grupo que consta de -O-, -NH y -S-, y k, m y n es-
 5 tán seleccionados independientemente del grupo que consta
 de cero y uno, siendo n siempre cero cuando k y m son cero,
 y St es el resto de un esteroide que tiene un esqueleto de
 carbono-carbono de ciclopentano-fenantreno que contiene
 hasta un máximo de 40 átomos de carbono, incluyendo los
 10 sustituyentes, teniendo dicho esqueleto de carbono-carbono
 un esqueleto de carbono-carbono de un núcleo de esteroide
 seleccionado del grupo que consta de núcleos de pregnano y
 19-norpregnano, que tiene de cero hasta un máximo de 4 do-
 bles enlaces, estando unido dicho resto de esteroide a R
 15 en su posición 17, identificándose dicha posición según la
 nomenclatura de los esteroides, caracterizado por hacer
 reaccionar un compuesto esteroide que es St-OH o un deriva-
 do reactivo del mismo, o



en donde St y B tienen el significado dado anteriormente y
 R³ es un grupo que junto con un grupo -COOH, en una o más
 etapas, puede generar el grupo $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-Y-C-} \end{array}$, y un ácido que tie-

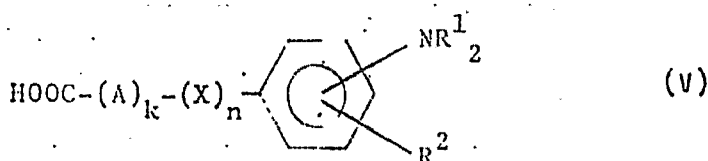
25 ne la fórmula general



28018



1 donde A, B, X, Y, R¹, R², k, m y n tienen el significado da
do anteriormente, o un derivado reactivo del mismo, preferi
blemente en presencia de un anhídrido, tal como anhídrido
trifluoroacético, o un catalizador, por ej. un ácido fuerte,
5 tal como un ácido arilsulfónico o ácido perclórico; o un
ácidos que tiene la fórmula general



10

respectivamente, donde A, X, R¹, R², k y n tienen el signi-
ficado dado antes, o un derivado reactivo del mismo, prefe-
riblemente en presencia de un anhídrido, tal como anhídrido
trifluoroacético, o un catalizador, por ej. un ácido fuer-
te, tal como un ácido arilsulfónico o ácido perclórico, o
15 una base, tal como piridina, N,N-dimetilanilina, o trietil-
amina, para formar el compuesto deseado.

2^a.- Un procedimiento según la reivindicación
1^a, en el que R³ es Hal, OH, OH esterificado con un ácido
20 orgánico, NH₂, o SH₂, teniendo Hal el significado dado en
la reivindicación 1^a.

3^a.- Un procedimiento según la reivindicación
2^a, en el que R³ es Hal y el ácido V está en forma de un
par iónico, por ej. con un catión de amonio cuaternario co-
mo contraión, o en forma de una sal de metal, por ej. de un
25 metal alcalino o plata, y donde Hal tiene el significado
dado en la reivindicación 1^a.

4^a.- Un procedimiento según la reivindicación
2^a, en el que R³ es OH esterificado con un ácido orgánico,
30 por ej. un ácido sulfónico, tal como ácido 4-toluensulfónico,

A handwritten mark, possibly a signature or initials, consisting of a large, stylized 'X' or similar symbol.

1 o un ácido alcanoico inferior, opcionalmente sustituido con
un miembro del grupo que consta de cloro y flúor, tal como
ácido trifluoroacético, y en el que el ácido V está, o bien
libre o en forma de un par iónico, por ej. con un catión de
5 amonio cuaternario como contraión.

5^a.- Un procedimiento según la reivindicación 2^a,
en el que R³ es OH, NH₂, o SH, y en el que el ácido V está,
o bien libre o en forma de su anhídrido o su halogenuro de
acilo, por ej. cloruro de acilo, efectuándose la reacción
10 preferiblemente en presencia de una carbodiimida, tal como
díciclohexilcarbodiimida, un anhídrido, tal como anhídrido
trifluoroacético, o un catalizador, por ej. un ácido orgá-
nico o inorgánico fuerte, tal como un ácido arilsulfónico o
ácido perclórico, o una base, tal como piridina, N,N-dime-
15 tilanilina, o trietilamina.

6^a.- Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicaciones 1^a a 5^a, en el que dicho resto de un esteroi-
de tiene un esqueleto de carbono-carbono seleccionado del
grupo que consta de: los esqueletos de carbono-carbono de
20 pregn-4-eno, pregna-4,6-dieno, y 19-norpregn-4-eno.

7^a.- Un procedimiento según la reivindicación 6^a,
en el que dicho resto de esteroide, St, tiene un núcleo
seleccionado del grupo que consta de núcleos de pregn-4-en-
-3,20-diona, pregna-4,6-dien-3,20-diona, y 19-norpregn-4-
25 -en-3,20-diona, y en el que dicho resto de esteroide, St,
tiene el radical R unido a dicho núcleo de esteroide en di-
cha posición 17.

8^a.- Un procedimiento según la reivindicación 7^a,
en el que cualquier sustitución adicional presente en el
30 esqueleto de carbono-carbono de dicho núcleo de esteroide

28018

1 de dicho resto de esteroide es como máximo una tetrasustitución, donde las posiciones del esqueleto de carbono-carbono del esteroide que están sustituidas están seleccionadas de las posiciones que constan de las posiciones 1-, 2-, 6-,
5 7-, 16- y 21-, y en el que la sustitución, si la hay, comprende al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consta de metilo, etilo, metileno, fluoro y cloro.

9^a.- Un procedimiento según la reivindicación 8^a, en el que dicho resto de esteroide, St, está seleccionado
10 del grupo que consta de restos de 17-hidroxipregn-4-en-3,20-diona, 17-hidroxi-6 α -metilpregn-4-en-3,20-diona, 6-cloro-17-hidroxipregna-4,6-dien-3,20-diona, 17-hidroxi-6-metilpregna-4,6-dien-3,20-diona, y 6-cloro-17-hidroxi-16 α -metilpregna-4,6-dien-3,20-diona.

15 10^a.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 9^a, en el que R¹ es un grupo alcohilo sustituido por halógeno en β -, seleccionado del grupo que consta de etilo, n-propilo, y n-butilo sustituidos por halógeno en β -, y donde R² es hidrógeno o alcohilo inferior,
20 el grupo -NR₂¹ está en posición m- ó p- cuando k y n son cero, y en posición p- cuando al menos k y/o n son uno, R², cuando el grupo -NY₂¹ está en posición m-, está en posición p-, en el que, cuando A está sustituido con un grupo amino o alcanoilamino inferior, n es cero y A es una cadena de
25 hidrocarburo saturado que contiene dos átomos de carbono, y X, cuando está presente, es -O- ó -NH-, e Y, cuando está presente es -O- ó -NH-.

11^a.- Un procedimiento según la reivindicación 10^a, en el que R¹ es beta-cloroetilo.

30 12^a.- Un procedimiento según cualquiera de las

1 reivindicaciones 1ª a 11ª, en el que m es uno.

13ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 12ª, en el que n es cero.

5 14ª.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 17-ESTERES DE 17ALFA-HIDROXI-GESTOGENOS.

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

Esta Memoria consta de cincuenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

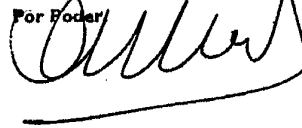
10

Madrid, 31.ENE.1978

P.A.

15

Alberto de Elizaburu
For Fodor



20

25

30

28018

JL

