



**PATENTE DE INVENCION**

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A I
	⑫	
	⑬ FECHA DE PRESENTACION	
		18-2-1977

P.- 64.979  
File:16403/ih

⑤① PRIORIDADES:		
⑤② NUMERO	⑤③ FECHA	⑤④ PAIS
6512/76	19-2-76	Gran Bretaña
⑤⑤ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤⑥ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑤⑦ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C075 // A01K	
⑤⑧ TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ENOL-ESTERES DE ESTEROIDES"		
⑤⑨ SOLICITANTE (S)		
AKTIEBOLAGET LEO		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Hälsövägen, Helsingborg, Suecia		
⑤⑩ INVENTOR (ES)		
Hans Jacob FEX, Bertil Valdemar HANSEN, Krister Axel HOLMBERG, Knut Bertil HOGBERG e Imre KONYVES		
⑤⑪ TITULAR (ES)		
⑤⑫ REPRESENTANTE		
DONFERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

1                   Esta invención se refiere a nuevos ésteres enóli-  
cos de esteroides, que tienen una actividad antitumor, y  
a la preparación de los mismos. La invención concierne tam-  
bién a composiciones farmacéuticas que contienen dichos com-  
5                   puestos y a métodos de tratamiento con ellas.

#### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10                   Ciertos ácidos carboxílicos que contienen un gru-  
po fenilo sustituido con un grupo bis(2-cloroetil)amino son  
agentes antitumor bien conocidos.

15                   Por reacción de tales ácidos con esteroides, que  
tengan grupos hidroxilo fácilmente esterificables, se han  
obtenido ésteres carboxílicos que, además del efecto anti-  
tumor ejercido por la parte ácida, pueden poseer activida-  
des hormonales valiosas, derivadas de la parte de esteroide.  
Tales ésteres se describen en, p.ej., J. Med. Chem. 11 (1968)  
1106, ibid. 12 (1969) 810, ibid. 15 (1972) 1158, y en la Pa-  
tente de los EE.UU. 3.732.260.

20                   La parte de alcohol de los ésteres arriba mencio-  
nados se ha limitado hasta ahora a esteroides que contienen  
grupos hidroxilo unidos a átomos de carbono saturados o aro-  
máticos.

25                   Un tercer tipo de ésteres de esteroides, y muy di-  
ferente, son los ésteres enólicos. Es sabido que tales és-  
teres se pueden preparar por enolización de grupos carboni-  
lo contenidos en los esteroides, pero, según la mejor infor-  
mación que se tiene no se conoce ninguno de tales ésteres  
enólicos que en su parte ácida contenga un grupo alcoholan-  
te tal como el grupo bis(2-cloroetil)amino, ni ha sido su-  
30                   gerido ninguno de tales ésteres.

1            Tales ésteres han sido preparados ahora por los  
autores de la invención, y se ha encontrado, además, que ta-  
les ésteres enólicos de la presente invención son altamente  
activos contra los tumores animales. Se ha encontrado tam-  
5            bién que los ésteres exhiben una toxicidad notablemente baja  
que da como resultado índices terapéuticos muy favorables.

            Dependiendo de la naturaleza del esteroide, estos  
compuestos exhiben también actividades farmacológicas que  
derivan de los propios esteroides, p.ej., actividades an-  
10            drógenas, anabólicas, gestógenas, y corticoides. Dado que  
muchos esteroides se utilizan en conexión con el tratamiento  
de las enfermedades de tipo canceroso, la parte esteroide de  
la molécula puede seleccionarse con relación a la clase de  
tumor que haya de tratarse.

15            Los compuestos de esta invención son, por consi-  
guiente, de valor en el tratamiento de los tumores, especial-  
mente de los situados en órganos que constituyen el blanco  
de las hormonas esteroides.

#### 20            RESUMEN DE LA INVENCIÓN

            Los nuevos ésteres enólicos de esteroides de la  
presente invención corresponden a la fórmula general I co-  
mo se define más adelante.

25            Los compuestos de la invención han mostrado efec-  
to en la inhibición del desarrollo de los tumores, p.ej. la  
ascitis de Ehrlich, el melanoma de Harding-Passey, el hepa-  
toma AH 130, la leucemia linfocítica (L 1210), y el carcino-  
ma de Walker 256, de acuerdo con los procedimientos estable-  
cidos por el Cancer Chemotherapy National Service Center  
30            (véase: Cancer Chemotherapy Reports, enero de 1959 y diciem-

1 bre de 1962).

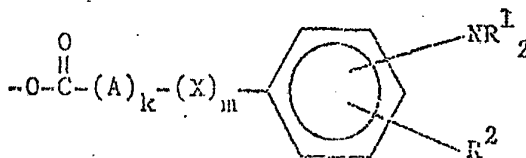
5 Los compuestos de la invención se pueden emplear en enfermedades que respondan al tratamiento con agentes antitumor y con agentes inmunosupresores, como tales o combinados con vehículos o diluyentes sólidos o líquidos y pueden hacerse asequibles en cantidades variables en formas farmacéuticas tales como, p. ej., tabletas, píldoras, cápsulas, bolitas, polvos, ungüentos, supositorios, suspensiones acuosas o no acuosas, y soluciones no acuosas.

10 De acuerdo con ello, se cree y se reivindica que la presente invención comprende de nuevos compuestos que tienen la fórmula general:

St - R

I

15 en la que R es



20 donde  $R^1$  es un grupo alcoholo sustituido con halógeno en las posiciones  $\beta$  ó  $\gamma$  que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, siendo el halógeno cloro o bromo; donde  $R^2$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, y halógeno;

25 donde A es una cadena hidrocarburaada recta que tiene como máximo 4 átomos de carbono y que está saturada o que contiene un doble enlace. Como máximo de 2 átomos de hidrógeno de A pueden estar reemplazados por alcoholo inferior y como máximo uno de los átomos de hidrógeno situados en el átomo de

30

1 carbono adyacente a un grupo  $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$  puede estar reemplazado por un grupo seleccionado de entre el grupo constituido por amino y alcanoilamino inferior;

donde X se selecciona del grupo constituido por -O- y -S-;

5 donde k y m se seleccionan independientemente del grupo constituido por cero y uno, siendo k siempre uno cuando m es uno;

10 donde St es un resto de un esteroide que tiene un esqueleto carbono-carbono de ciclopentanofenantreno que contiene hasta un máximo de 40 átomos de carbono, con inclusión de los sustituyentes, incluyendo dicho esqueleto carbono-carbono un núcleo que es un núcleo de gonano insaturado que tiene hasta un máximo de cuatro dobles enlaces, estando unido dicho resto de esteroide a R en su posición 3, estando dicha posición en la que dicho esteroide está unido a R situada siempre en el extremo de un enlace olefínico de dicho núcleo de gonano, identificándose dicha posición de acuerdo con la nomenclatura de los esteroides. Así, en los compuestos de la invención, el sustituyente R estará siempre presente en el anillo A del esteroide en la posición 3 (tres), junto con un doble enlace en una de las posiciones 2 (dos) y 3 (tres) del anillo A del esteroide.

15 Así, St es un resto de un esteroide en el que cualquier grupo hidroxilo, cuando está presente en la molécula del esteroide, o bien está libre; o está esterificado con un miembro del grupo constituido por ácidos carboxílicos, ácidos monoalcohilo inferior- y monofenil-fosfóricos, y ácidos polibásicos inorgánicos; o está esterificado con un alcohol alifático o cicloalifático. Cuando está esterificado con un ácido polibásico que da como resultado uno o más és-

20

25

30

1 teres ácidos, tales ésteres ácidos pueden hallarse en forma de ácidos libres o sales de los mismos. Cualquier grupo esterificante o eterificante contiene preferiblemente un máximo de 15 átomos de carbono.

5 Cuando St como se ha definido arriba tiene grupos hidroxilo presentes en las dos posiciones 16 y 17, estos grupos hidroxilo pueden estar en forma de un acetónido 16, 17.

10 En esta descripción, la expresión "inferior" significa que el grupo a que se hace referencia contiene de uno a cuatro átomos de carbono, inclusive.

15 La nomenclatura utilizada en esta descripción está de acuerdo con las Reglas de 1957 de la I.U.P.A.C. para Nomenclatura de Esteroides. Siempre que se utilizan en esta memoria la fórmula general I y los símbolos A, X, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, St, k, y m, tienen el significado dado arriba.

20 Se prefiere que el átomo de halógeno de R<sup>1</sup> esté en la posición β y el grupo alcohol de R<sup>1</sup> es etilo, n-propilo, ó n-butilo. Son particularmente preferidos aquéllos compuestos en los que R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl.

El grupo NR<sup>1</sup><sub>2</sub> está preferiblemente en posición m- ó p-, particularmente cuando k y m son cero, y en posición p- cuando k es uno.

25 Se prefiere que R<sup>2</sup> sea hidrógeno o alcohol inferior.

Cuando el grupo NR<sup>1</sup><sub>2</sub> está en posición m-, se prefiere que R<sup>2</sup> esté en posición p- y diferente de hidrógeno, especialmente cuando k y m son cero.

30 Cuando A está sustituido con un grupo amino o un grupo alcancilamino, se prefiere que m sea cero y que A sea

1 una cadena saturada que contiene 2 átomos de carbono.

Se prefiere que m sea cero.

X, cuando está presente, es preferiblemente oxígeno.

5 Dicho resto, St, de un esteroide como se ha definido arriba tiene un esqueleto carbono-carbono seleccionado preferiblemente del grupo constituido por los esqueletos carbono-carbono de:  $5\alpha$ -estr-2-eno;  $5\alpha$ -estr-3-eno, estra-3,5-dieno, estra-3,5(10)-dieno,  $5\alpha$ -androst-2-eno,  $5\alpha$ -androst-3-eno, androsta-3,5-dieno,  $5\alpha$ -pregn-2-eno,  $5\alpha$ -pregn-3-eno, pregna-3,5-dieno, pregna-1,3,5-trieno, pregna-2,4,6-trieno, pregna-3,5,7-trieno, 19-norpregna-3,5,9-trieno,  $17\alpha$ -pregna-3,5-dieno, y de  $17\alpha$ -pregna-3,5-dien-20-ino.

15 Entre los esqueletos carbono-carbono que se han mencionado anteriormente, son particularmente preferidos los siguientes: los esqueletos carbono-carbono de estra-3,5-dieno, estra-3,5(10)-dieno,  $5\alpha$ -androst-2-eno,  $5\alpha$ -androst-3-eno, androsta-3,5-dieno, pregna-3,5-dieno, y pregna-1,3,5-trieno.

20 Los esqueletos carbono-carbono particularmente preferidos son los esqueletos carbono-carbono de estra-3,5-dieno,  $5\alpha$ -androst-2-eno, androsta-3,5-dieno, pregna-3,5-dieno, y pregna-1,3,5-trieno.

25 Los núcleos preferidos para estos tipos de restos de esteroides son como sigue:

Núcleos de:

3,17-dihidroxi- $5\alpha$ -estr-2-eno,  
3-hidroxi- $5\alpha$ -estr-2-en-17-ona,  
3,17-dihidroxi- $5\alpha$ -estr-3-eno,  
30 3-hidroxi- $5\alpha$ -estr-3-en-17-ona,

- 1 3,17 $\beta$ -dihidroxiestra-3,5-dieno,  
3-hidroxiestra-3,5-dien-17-ona,  
3,17 $\beta$ -dihidroxiestra-3,5(10)-dieno,  
3-hidroxiestra-3,5(10)-dien-17-ona,
- 5 3,17-dihidroxi-5 $\alpha$ -androst-2-eno,  
3-hidroxi-5 $\alpha$ -androst-2-en-17-ona,  
3,17-dihidroxi-5 $\alpha$ -androst-3-eno,  
3-hidroxi-5 $\alpha$ -androst-3-en-17-ona,  
3,17 $\beta$ -dihidroxiandrosta-3,5-dieno,
- 10 3,11 $\beta$ ,17 $\beta$ -trihidroxiandrosta-3,5-dieno,  
3-hidroxiandrosta-3,5-dien-17-ona,  
3-hidroxi-5 $\alpha$ -pregn-2-en-20-ona,  
3,17-dihidroxi-5 $\alpha$ -pregn-2-en-20-ona,  
3-hidroxi-5 $\alpha$ -pregn-3-en-20-ona,
- 15 3,17-dihidroxi-5 $\alpha$ -pregn-3-en-20-ona,  
3,17-dihidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dieno,  
3-hidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-20-ona,  
3,17-dihidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-20-ona,  
3,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-20-ona,
- 20 3,11 $\beta$ ,21-trihidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-20-ona,  
3,11 $\beta$ ,17,21-tetrahidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-20-ona,  
3,11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17,21-pentahidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-20-ona,  
3,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-11,20-diona,  
3,17,21-trihidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-11,20-diona,
- 25 3,17-dihidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-20-ino,  
3,11 $\beta$ ,17,21-tetrahidroxi-17 $\alpha$ -pregna-1,3,5-trien-20-ona,  
3,11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17,21-pentahidroxi-17 $\alpha$ -pregna-1,3,5-trien-  
-20-ona,
- 30 3,17,21-trihidroxi-17 $\alpha$ -pregna-1,3,5-trien-11,20-diona,  
3,17-dihidroxi-17 $\alpha$ -pregna-2,4,6-trien-20-ona,

1 3,17-dihidroxipregna-3,5,7-trien-20-ona, y  
3-hidroxipregna-3,5,9-trien-20-ona.

Entre los núcleos arriba mencionados, son particularmente preferidos los siguientes:

5 Núcleos de:

3,17 $\beta$ -dihidroxiestra-3,5-dieno,  
3,17 $\beta$ -dihidroxiestra-3,5(10)-dieno,  
3,17 $\beta$ -dihidroxi-5 $\alpha$ -androst-2-eno,  
3,17 $\beta$ -dihidroxiandrosta-3,5-dieno,  
10 3,11 $\beta$ ,17 $\beta$ -trihidroxiandrosta-3,5-dieno,  
3-hidroxipregna-3,5-dien-20-ona,  
3,17-dihidroxipregna-3,5-dien-20-ona,  
3,21-dihidroxipregna-3,5-dien-20-ona,  
3,11 $\beta$ ,17,21-tetrahidroxipregna-3,5-dien-20-ona,  
15 3,17,21-trihidroxipregna-3,5-dien-11,20-diona,  
3,11 $\beta$ ,17,21-tetrahidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona,  
3,11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17,21-pentahidroxipregna-1,3,5-trien-  
-20-ona, y

3,17,21-trihidroxipregna-1,3,5-trien-11,20-diona.

20 Los núcleos más particularmente preferidos son:

Núcleos de:

3,17 $\beta$ -dihidroxiestra-3,5-dieno,  
3,17 $\beta$ -dihidroxi-5 $\alpha$ -androst-2-eno,  
3,17 $\beta$ -dihidroxiandrosta-3,5-dieno,  
25 3-hidroxipregna-3,5-dien-20-ona,  
3,17-dihidroxipregna-3,5-dien-20-ona, y  
3,11 $\beta$ ,17,21-tetrahidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona.

Dicho resto de esteroide, St, tiene el citado núcleo de esteroide con un grupo hidroxilo eliminado de la posición 3 del mismo; estando unido el citado radical R a di-

30

1 cho núcleo de esteroide en dicha posición.

5 Preferiblemente, cualquier sustitución adicional que esté presente en los esqueletos carbono-carbono de dichos núcleos de esteroides, que es como máximo una trisustitución, en la que las posiciones del esqueleto carbono-carbono del esteroide que están sustituidas se seleccionan de entre las posiciones constituidas por las posiciones 1, 2, 4, 6, 7, 9, 16, 17, 18 y 21, comprende al menos un sustituyente seleccionado preferiblemente del grupo constituido por metilo, etilo, metileno, alilo, etinilo, fluoro, y cloro.

10 Cuando dicho núcleo de esteroide tiene tal sustitución adicional, se prefiere particularmente:

15 que los esqueletos de estrano insaturados tengan uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por  $17\alpha$ -etileno,  $17\alpha$ -alilo,  $17\alpha$ -etinilo, y 18-metilo;

20 que los esqueletos de androstano insaturados tengan uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por 2-metilo, 4-metilo, 6-metilo,  $7\alpha$ -metilo,  $9\alpha$ -fluoro, y  $17\alpha$ -metilo;

25 que los esqueletos de pregnano y norpregnano insaturados tengan uno o más, pero como máximo tres, sustituyentes seleccionados del grupo constituido por 1,2-metileno, 6-fluoro, 6-cloro, 6-metilo,  $9\alpha$ -fluoro, 16-metilo, 16-metileno, 17-metilo, y 21-metilo.

Restos preferidos de esteroides, St, son los siguientes:

30 Relacionados con los andrógenos, cuando el cuerpo del animal vivo padece enfermedades cancerosas que se sabe responden al tratamiento con hormonas andrógenas, preferiblemente:

1

Restos de:

5

10

15

20

$17\beta$ -hidroxiestra-3,5-dieno,  
 $17\alpha$ -etil- $17\beta$ -hidroxiestra-3,5-dieno,  
 $17\alpha$ -hidroxi- $5\alpha$ -androst-2-eno,  
 $17\beta$ -hidroxi- $5\alpha$ -androst-2-eno,  
 $5\alpha$ -androst-2-en-17-ona,  
 $17\beta$ -hidroxi-2-metil- $5\alpha$ -androst-2-eno,  
 $17\beta$ -hidroxi-4-metil- $5\alpha$ -androst-3-eno,  
 $17\beta$ -hidroxi- $6\alpha$ -metil- $5\alpha$ -androst-2-eno,  
 $17\beta$ -hidroxi- $6\beta$ -metil- $5\alpha$ -androst-2-eno,  
 $17\beta$ -hidroxi- $17\alpha$ -metil- $5\alpha$ -androst-2-eno,  
 $17\beta$ -hidroxiandrosta-3,5-dieno,  
androsta-3,5-dien-17-ona,  
 $17\beta$ -hidroxi-4-metilandrosta-3,5-dieno,  
 $17\beta$ -hidroxi-6-metilandrosta-3,5-dieno,  
 $17\beta$ -hidroxi- $17\alpha$ -metilandrosta-3,5-dieno,  
 $17\beta$ -hidroxi- $7\alpha$ ,  $17\alpha$ -dimetilandrosta-3,5-dieno,  
 $9\alpha$ -fluoro- $11\beta$ ,  $17\beta$ -dihidroxi- $17\alpha$ -metilandrosta-  
-3,5-dieno, y  
 $17$ -hidroxi- $17\alpha$ -pregna-3,5-dieno.

Entre los restos de esteroides relacionados con los andrógenos mencionados arriba, son particularmente preferidos los siguientes:

25

30

Restos de:

$17\beta$ -hidroxiestra-3,5-dieno,  
 $17\beta$ -hidroxi- $5\alpha$ -androst-2-eno,  
 $17\beta$ -hidroxiandrosta-3,5-dieno,  
 $17\beta$ -hidroxi- $17\alpha$ -metilandrosta-3,5-dieno, y  
 $9\alpha$ -fluoro- $11\beta$ ,  $17\beta$ -dihidroxi- $17\alpha$ -metilandrosta-  
-3,5-dieno.

1 Los siguientes restos de esteroides relacionados con los andrógenos son los preferidos más particularmente:

Restos de:

17 $\beta$ -hidroxiestra-3,5-dieno,

5 17 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androst-2-eno, y

17 $\beta$ -hidroxiandrosta-3,5-dieno.

10 Relacionados con los gestógenos, cuando el cuerpo del animal vivo padece enfermedades cancerosas que se sabe responden al tratamiento con hormonas gestógenas, preferiblemente:

Restos de:

17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxiestra-3,5-dieno,

17 $\alpha$ -alil-17 $\beta$ -hidroxiestra-3,5-dieno,

15 17 $\alpha$ -atinil-17 $\beta$ -hidroxi-18-metilestra-3,5-dieno,

17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxiestra-3,5(10)-dieno,

17-hidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-20-ino,

pregna-3,5-dien-20-ona,

17-hidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-20-ona,

17-hidroxi-6-metilpregna-3,5-dien-20-ona,

20 17-hidroxi-6-metilpregna-2,4,6-trien-20-ona,

6-cloro-17-hidroxi-17 $\alpha$ -pregna-2,4,6-trien-20-ona,

17-hidroxi-16-metilenopregna-2,4,6-trien-20-ona,

6-cloro-17-hidroxi-16-metilenopregna-2,4,6-trien-20-ona,

25 17-hidroxi-6-metilpregna-3,5,7-trien-20-ona,

6-cloro-17-hidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5,7-trien-20-ona,

17-hidroxi-16-metilenopregna-3,5,7-trien-20-ona,

6-cloro-17-hidroxi-16-metilenopregna-3,5,7-trien-20-ona,

30 17,21-dimetil-19-norpregna-3,5,9-trien-20-ona, y

1 6-cloro-17-hidroxi-1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ -metilenopregna-3,5,7-  
-trien-20-ona.

Entre los restos de esteroides relacionados con  
los gestógenos mencionados arriba, se prefieren particular-  
5 mente los siguientes:

Restos de:

17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxiestra-3,5-dieno,  
17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxiestra-3,5(10)-dieno,  
pregna-3,5-dien-20-ona, y  
10 17-hidroxipregna-3,5-dien-20-ona.

Relacionados con los corticoides, cuando el cuerpo del ani-  
mal vivo padece de cáncer o enfermedades de autoinmunización  
que se sabe responden al tratamiento con hormonas corticoi-  
des, preferiblemente:

15 Restos de:

21-hidroxipregna-3,5-dien-20-ona,  
11 $\beta$ , 21-dihidroxipregna-3,5-dien-20-ona,  
21-hidroxipregna-3,5-dieno-11,20-diona,  
17,21-dihidroxipregna-3,5-dieno-11,20-diona,  
20 11 $\beta$ , 17,21-trihidroxipregna-3,5-dien-20-ona,  
9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ , 17,21-trihidroxipregna-3,5-dien-20-  
-ona,  
6-fluoro-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17,21-tetrahidroxipregna-3,5-  
-dien-20-ona,  
25 17,21-dihidroxipregna-1,3,5-trieno-11,20-diona,  
11 $\beta$ , 17,21-trihidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona,  
11 $\beta$ , 17,21-trihidroxi-6-metilpregna-1,3,5-trien-  
-20-ona,  
30 11 $\beta$ , 17,21-trihidroxi-16-metilenopregna-1,3,5-  
-trien-20-ona,

- 1 6-fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$  -metilpregna-1,3,5-trien-20-ona,  
6-fluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17,21-tetrahidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona,
- 5 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$  -metilpregna-1,3,5-trien-20-ona,  
9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-16 $\beta$  -metilpregna-1,3,5-trien-20-ona,
- 10 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17,21-tetrahidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona,  
6,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$  -metilpregna-1,3,5-trien-20-ona,  
6,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17,21-tetrahidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona, y
- 15 6-fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-16-metilenopregna-1,3,5-trien-20-ona.

Entre los restos de esteroides relacionados con los corticoides arriba mencionados, son particularmente preferidos los siguientes:

- 20 Restos de:  
21-hidroxipregna-3,5-dien-20-ona,  
17,21-dihidroxipregna-3,5-dieno-11,20-diona,  
11 $\beta$ ,17,21-trihidroxipregna-3,5-dien-20-ona,  
17,21-dihidroxipregna-1,3,5-trien-11,20-diona,
- 25 11 $\beta$ ,17,21-trihidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona,  
9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$  -metilpregna-1,3,5-trien-20-ona,  
9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-16 $\beta$  -metilpregna-1,3,5-trien-20-ona, y
- 30 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17,21-tetrahidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona.

1 Los restos de esteroides relacionados con los corticoides preferidos más particularmente son los siguientes:

Restos de:

5 21-hidroxipregna-3,5-dien-20-ona,  
17,21-dihidroxipregna-3,5-dien-11,20-diona,  
11 $\beta$ ,17,21-trihidroxipregna-3,5-dien-20-ona,  
17,21-dihidroxipregna-1,3,5-trien-11,20-diona, y  
11 $\beta$ ,17,21-trihidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona.

10 Cuando uno o más grupos hidroxilo estén unidos a átomos de carbono no olefínicos del esqueleto del esteroide de St, como se ha mencionado arriba, se prefiere que tales grupos hidroxilo estén esterificados o eterificados, especialmente esterificados; en particular, se prefiere que estén esterificados o eterificados tales grupos hidroxilo que  
15 estén situados en una o más de las posiciones 16, 17 y 21.

Entre los ácidos que pueden utilizarse para formar ésteres con uno o más de dichos grupos hidroxilo, se prefieren los siguientes: Ácidos alcanomonocarboxílicos que tienen como máximo 10 átomos de carbono, tales como ácido acético,  
20 ácido propiónico, ácido valérico, ácido dimetilpropanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido decanoico, y ácido ciclohexanocarboxílico.

25 Son especialmente preferidos los ácidos alcano inferior-monocarboxílicos tales como ácido acético y ácido propiónico;

los ácidos alcano-dicarboxílicos que tienen como máximo cuatro átomos de carbono, tales como ácido succínico;

30 Los ácidos carboxílicos aromáticos tales como el ácido benzoico;

1            los ácidos polibásicos inorgánicos tales como el ácido fosfórico y el ácido sulfúrico.

5            Para obtener ésteres lipofílicos, son especialmente preferidos los ácidos siguientes: ácido valérico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, y ácido decanoico.

            Para obtener ésteres hidrofílicos que tengan grupos éster ácidos son especialmente preferidos los ácidos siguientes: ácido succínico y ácido fosfórico.

10           Entre los alcoholes que pueden utilizarse para formar éteres con uno o más de dichos grupos hidroxilo, se prefieren los siguientes: alcoholes alifáticos y cicloalifáticos que contienen como máximo seis átomos de carbono, tales como metanol, etanol, ciclopentanol, y ciclohexanol.

15           Alcoholes particularmente preferidos entre los indicados arriba son metanol y ciclopentanol.

20           Cuando el resto St arriba indicado contiene uno o más grupos hidroxilo esterificados como un ácido polibásico, cualquier grupo o grupos ácidos restantes se encuentran preferiblemente en la forma de sales farmacéuticamente aceptables con cationes adecuados inorgánicos u orgánicos, tales como los derivados de los metales y aminas siguientes:  
metales: calcio, potasio, y sodio;

25           aminas: monoetanolamina, dietanolamina, dimetilaminoetanol.  
N-metilglucamina, trishidroximetilmetilamina, morfolina, y análogas.

30           En lo que sigue, las referencias a la bibliografía se hacen mediante exponentes subrayados, p.eje., "este método<sup>17</sup> es". Los números hacen referencia a las fuentes bibliográficas indicadas después de los ejemplos.

MÉTODOS DE PREPARACION

Un procedimiento general (método 1 siguiente) para preparar compuestos que tienen la estructura I es como sigue:

Método 1

El compuesto I se prepara haciendo reaccionar un ácido II, o un derivado reactivo del mismo, y un esteroide B, que es la forma cetónica del compuesto St-OH, siendo el último la parte alcohólica del éster I.



En lo que sigue, B tiene el significado dado arriba.

Entre otros métodos para preparar los compuestos que tienen la estructura I, se pueden mencionar los siguientes.

Método 2

La reacción de un éster enólico de esteroide III y del ácido II, o un derivado reactivo del mismo, proporciona I.

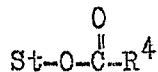


En la estructura III y en lo que sigue, Z significa un miembro del grupo constituido por  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{matrix}$  y  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{S}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$ , y  $\text{R}^3$  sig

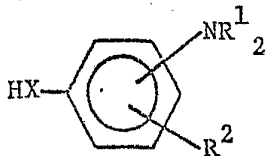
1 nifica un miembro del grupo constituido por alcoholo infe-  
 2 rior, sustituido opcionalmente con flúor o cloro, y fenilo,  
 3 sustituido opcionalmente con un miembro del grupo constitui-  
 4 do por alcoholo inferior, cloro, y bromo.

5 Método 3

6 El compuesto I, en el que k y m son uno, se pre-  
 7 para por reacción de un éster enólico de esteroide IV y un  
 8 compuesto V, o un derivado reactivo del mismo:



IV



V

16 En la estructura IV y en lo que sigue, R<sup>4</sup> signi-  
 17 fica un grupo que, junto con el grupo -HX del compuesto V,  
 18 o un derivado reactivo del mismo, en una o más etapas, pue-  
 19 de formar el grupo -A-X-.

20 En la síntesis de los compuestos que tienen la  
 21 estructura I por cualquiera de los métodos arriba menciona-  
 22 dos, cada grupo de los materiales de partida implicados tie-  
 23 ne que ser compatible con el procedimiento de que se trate o,  
 24 si es necesario, debe protegerse durante una o más etapas de  
 25 reacción y convertirse después en el grupo deseado. <sup>1,2</sup> Ejem-  
 26 plos pertinentes de grupos que pueden protegerse son los gru-  
 27 pos hidroxilo y carbonilo en el esteroide y un grupo amino  
 28 de A.

30 Ejemplos de grupos protectores para los grupos  
 31 carbonilo en el esteroide son cetales, p.ej. 1,3-dioxolanos,

1 hemitioacetales, p.ej. 1,3-oxatiolanos, y ditiocetales, p.ej.  
1,3-ditiolanos. Los derivados de 1,3-dioxolano se pueden pre-  
parar por tratamiento de compuestos de carbonilo con etilen-  
glicol en presencia de un catalizador ácido,<sup>8</sup> y los grupos  
5 carbonilo pueden regenerarse por tratamiento con ácidos, ta-  
les como ácido clorhídrico en acetona,<sup>9</sup> Se pueden formar  
1,3-oxatiolanos por reacción catalizada por ácidos entre 2-  
-mercaptoetanol y compuestos de carbonilo,<sup>10</sup> y aquéllos pue-  
den reconvertirse en cetonas por tratamiento con ácidos, ta-  
10 les como ácido clorhídrico en dioxano,<sup>11</sup> o por la acción del  
níquel Raney.<sup>9</sup> Los 1,3-ditiolanos pueden prepararse por reac-  
ción catalizada por ácidos de compuestos de carbonilo con  
etanoditíol,<sup>10</sup> y las funciones carbonilo pueden regenerarse  
subsiguientemente por la acción de sales mercurícas.<sup>12</sup>

15 Los métodos 1-3 anteriores se ilustran por los  
procedimientos siguientes (a-c):

a. Un procedimiento de acuerdo con el método 1, caracte-  
rizado por hacer reaccionar en una o más etapas, el esteroide  
B y el ácido II, o un derivado reactivo del mismo, preferi-  
20 blemente en presencia de un catalizador o un anhídrido.

Ejemplos de derivados reactivos del ácido II  
son su anhídrido, anhídrido mixto, y haluro de ácido, por  
ejemplo, el cloruro de acilo.

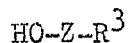
25 Catalizadores adecuados son, por ejemplo, áci-  
dos fuertes orgánicos o inorgánicos, tales como ácidos aril-  
sulfónicos o ácido perclórico. Un anhídrido adecuado es, por  
ejemplo, el anhídrido trifluoroacético.

b. Un procedimiento de acuerdo con el método 2, caracte-  
rizado por hacer reaccionar, en una o más etapas, el éster enó-  
30 lico del esteroide III y el ácido II, o un derivado reacti-

1 vo del mismo, preferiblemente en presencia de un cataliza-  
dor.

5 El compuesto II se halla preferiblemente en la  
forma del ácido libre. Catalizadores adecuados son, p.ej.,  
ácidos fuertes, tales como ácido perclórico o ácidos aril-  
sulfónicos, sales metálicas, tales como óxido mercuríco,<sup>3</sup>  
o combinaciones de ácidos fuertes y sales metálicas, tales co-  
mo una mezcla de acetato mercuríco y ácido sulfúrico.<sup>4</sup>

10 El éster III se puede preparar por métodos cono-  
cidos, p.ej. por reacción del esteroide B y el ácido VI, o  
un derivado reactivo del mismo, tal como su anhídrido, halu-  
ro de acilo, o éster con alquenos inferiores, preferible-  
mente en presencia de un anhídrido, tal como anhídrido tri-  
fluoroacético, o un catalizador, p.ej., un ácido fuerte or-  
gánico o inorgánico, tal como un ácido arilsulfónico o áci-  
do perclórico. VI que tiene la fórmula:

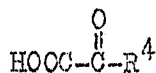


VI

20 donde Z y R<sup>3</sup> se han definido anteriormente en esta memoria.

g. Un procedimiento de acuerdo con el método 3, caracteri-  
zado por hacer reaccionar, en una o más etapas, el éster  
enólico del esteroide IV y el compuesto V, o un derivado reac-  
tivo del mismo, con o sin un catalizador.

25 El éster IV se puede preparar por métodos cono-  
cidos, por ejemplo, por reacción del esteroide B y el ácido  
VII, o un derivado reactivo del mismo tal como su anhídrido  
o haluro de acilo, preferiblemente en presencia de un anhí-  
drido, tal como anhídrido trifluoroacético, o un catalizador,  
p.ej., un ácido fuerte orgánico o inorgánico, tal como un  
30 ácido arilsulfónico o ácido perclórico.



VII

El grupo  $\text{R}^4$  puede ser un grupo haluro de alcohol o un grupo vinilo.

Ejemplos de derivados reactivos del compuesto V cuando  $\text{R}^4$  es un haluro de alcohol son pares iónicos, obtenidos, p.ej., por utilización de un equivalente o una cantidad catalítica de un catión amonio cuaternario como ion opuesto,<sup>5</sup> y sales metálicas de, por ejemplo, plata o un metal alcalino,<sup>6</sup>

Cuando  $\text{R}^4$  es un grupo vinilo, la reacción entre los compuestos IV y V es del tipo de la cianoetilación,<sup>7</sup> y la reacción se realiza preferiblemente en presencia de un catalizador alcalino, tal como piridina o un metal alcalino.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar pero no limitar el alcance de la invención, aunque los compuestos que se citan ofrecen un interés particular para los fines propuestos. Estos compuestos han sido designados por números subrayados que se utilizan en los ejemplos biológicos más adelante. Los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) que se dan en los ejemplos se obtienen a partir de soluciones de deuterocloroformo utilizando un instrumento de 60 MHz (Perkin Elmer R 12).

#### Ejemplo 1

Una mezcla de anhídrido 4-4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil/7butanoico (82,6 g), 17-acetoxipregn-4-eno-3,20-diona (18,6 g), y ácido 4-toluensulfónico (3,8 g) se calienta a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas y se vierte luego en una mezcla de piridina (200 ml) y hielo (60 g). Al cabo de 3 horas, se añade HCl 5M (1000 ml) con

1 enfriamiento, y se extrae la solución con mezcla 1:1 de acetato de etilo/éter (3 x 500 ml). La fase orgánica se lava con  $K_2CO_3$  0,5M acuoso y con agua, se seca, y se evapora para dar un aceite que se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice utilizando tolueno/acetato de etilo (2:1) como eluyente. La fracción de producto eluido que tiene  $R_f = 0,5$  da 17-acetoxi-3- $\sqrt{4}$ -(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)butanoiloxi]pregna-3,5-dien-20-ona (1), p.f. 151-2 °C después de recristalización en éter/hexano.

10 La estructura se confirma por RMN, IR, y análisis de Cl y N. Las señales significativas del espectro RMN son las siguientes:  $\delta$  (ppm) 0,67 (s, 3H, H-18), 1,02 (s, 3H, H-19), 1,04 y 1,11 (singuletes, 3H cada uno, 2-COCH<sub>3</sub>), 3,68 (s, 8H, 2-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 5,42 (s ancho, 1H, H-6), 5,72 (s ancho, 1H, H-4), 6,70 y 7,09 (dobletes con J = 9 Hz, 2H cada uno, H aromático).

15 Sustancialmente del mismo modo se obtienen los compuestos siguientes a partir de los materiales de partida correspondientes. Las estructuras de los compuestos se confirman como arriba.

- 20
2. 3- $\sqrt{4}$ -(4-N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)butanoiloxi]pregna-3,5-dien-20-diona,
  3. 17 $\beta$ -acetoxi-3- $\sqrt{4}$ -(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)acetoxi]androsta-3,5-dieno,
  - 25 4. 17 $\beta$ -acetoxi-3- $\sqrt{3}$ -(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenoxi)propanoiloxi]-17 $\alpha$ -metil-androsta-3,5-dieno,
  5. 11 $\beta$ ,17 $\beta$ -diacetoxi-3- $\sqrt{4}$ -(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil-tiacetoxi]-9 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ -metilandrosta-3,5-dieno,
  - 30 6. 17 $\beta$ -acetoxi-3- $\sqrt{3}$ -(N,N-bis(2-cloropropil)amino)-4-metilbenzoiloxi]-7 $\alpha$ - ,17 $\alpha$ -dimetilandrosta-3,5-dieno,

- 1 7.  $17\beta$ -acetoxi- $17\alpha$ -alil-3- $\sqrt{5}$ -(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)pentanoiloxi/estra-3,5-dieno,
8.  $17\beta$ -acetoxi-3- $\sqrt{3}$ -(2-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)propenoiloxi/ $17\alpha$ -etinil-18-metilestra-3,5-dieno,
- 5 9. 21-acetoxi-3- $\sqrt{2}$ -(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)-2-metilpropanoiloxi/6-fluoro- $11\beta$ -hidroxi- $16\alpha$ ,17-isopropilidendioxipregna-3,5-dien-20-ona,
- 10 10. 3- $\sqrt{4}$ -(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)butanoiloxi/ $17\beta$ -propanoiloxiestra-3,5-dieno,
11.  $17\beta$ -acetoxi-3- $\sqrt{4}$ -(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)butanoiloxi/andostrea-3,5-dieno,
12.  $17\beta$ -acetoxi-3- $\sqrt{4}$ -(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)butanoiloxi/androst-2-eno,
- 15 13. 3- $\sqrt{(2S)}$ -2-acetamido-3-(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)propanoiloxi/ $17\beta$ -propanoiloxiandrosta-3,5-dieno,
14.  $17$ -acetoxi-3- $\sqrt{4}$ -(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil-acetoxi/pregna-3,5-dien-20-ona,
15.  $17,21$ -diacetoxi-3- $\sqrt{4}$ -(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)butanoiloxi/pregna-3,5-dien- $11,20$ -diona,
- 20 16.  $17,21$ -diacetoxi-3- $\sqrt{4}$ -(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)butanoiloxi/pregna-3,5-dien-20-ona, y
17. 21-acetoxi-3- $\sqrt{4}$ -(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)butanoiloxi/pregna-3,5-dien-20-ona.

#### Ejemplo 2

25 A una mezcla de ácido 3- $\sqrt{N}$ ,N-bis(2-cloroetil)amino/ $4$ -metilbenzoico (26,2 g) y anhídrido trifluoroacético (21,0 g) se añadió  $17\beta$ -acetoxi- $5\alpha$ -androstan-3-ona (16,6 g). Después de 24 horas a la temperatura ambiente, se añade tolueno y se lava la solución con agua, con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso, y

30 con agua nuevamente. Por secado y evaporación se obtiene un

1 aceite que se somete a cromatografía en una columna de gel  
de sílice utilizando tolueno/acetato de etilo (2:1) como  
eluyente. La fracción de producto eluido que tiene  $R_f = 0,5$   
5 da  $17\beta$ -acetoxi-3- $\sqrt{3}$ -(N,N-bis(2-cloroetil)amino)-4-metilbenzoiloxi/androst-2-eno (1).

La estructura se confirma por RMN, IR y análisis para determinación de los contenidos de Cl y N. Las señales significativas del espectro RMN son las siguientes:

10  $\delta$  (ppm), 0,79 y 0,81 (singuletes, 3H cada uno, H-18 y H-19), 2,02 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 3,42 (s, 8H, 2-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 4,63 (t ancho, 1H, H-17), 5,18 (s ancho, 1H, H-2), 7,27 y 7,78 (dobletes con  $J = 8$ , 1H cada uno, H aromático), 7,87 (s, 1H, H aromático).

15 Sustancialmente del mismo modo se obtienen los compuestos siguientes a partir de los materiales de partida correspondientes. Las estructuras de los compuestos se confirman como arriba:

2.  $17\beta$ -acetoxi-3- $\sqrt{4}$ -(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)butanoiloxi/17 $\alpha$ -etinilestra-3,5-dieno,
3. 3- $\sqrt{3}$ -(N,N-bis(2-cloroetil)amino)-4-metilbenzoiloxi/17 $\beta$ -metoxiestra-3,5-dieno,
4.  $17\beta$ -acetoxi-3- $\sqrt{3}$ -(N,N-bis(2-cloroetil)amino)benzoiloxi/17 $\alpha$ -etilestra-3,5-dieno,
5. 3- $\sqrt{5}$ -(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)pentanoiloxi/2-metil-17 $\beta$ -propanoiloxi-androst-2-eno,
- 25 6. 3- $\sqrt{3}$ -(N,N-bis(2-bromoetil)amino)-4-metilbenzoiloxi/17 $\beta$ -hexanoiloxi-4-metilandrost-3-eno,
7.  $17\beta$ -acetoxi-3- $\sqrt{3}$ -(N,N-bis(2-cloroetil)amino)-4-metilbenzoiloxi/17 $\alpha$ -etinilestra-3,5(10)-dieno.
- 30 8. 3- $\sqrt{3}$ -(N,N-bis(2-cloroetil)amino)-4-metilbenzoiloxi/21-ciclopentiloxipregne-3,5-dien-20-ona,

- 1 9. 3- $\sqrt{3}$ -(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenoxi)propanoiloxi/ $\sqrt{7}$ -  
-17,21-dipropanoiloxi-pregna-3,5-dien-11,20-diona,  
10. 11  $\beta$ ,17,21-triacetoxi-3- $\sqrt{4}$ -(N,N-bis(2-cloroetil)amino)  
fenilacetoxi/ $\sqrt{7}$ -pregna-3,5-dien-20-ona,  
5 11. 17-acetoxi-3- $\sqrt{3}$ -(N,N-bis(2-cloroetil)amino)-4-metilben-  
zoiloxi/ $\sqrt{7}$ -pregna-3,5-dien-20-ona, y  
12. 17-acetoxi-3- $\sqrt{4}$ -cloro-3-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)ben-  
zoiloxi/ $\sqrt{7}$ -pregna-3,5-dien-20-ona.

### Ejemplo 3

10 Una mezcla de 17-acetoxi-16-metilenopregna-4,6-  
-dien-20-ona (19,1 g), cloruro de 3- $\sqrt{N}$ ,N-bis(2-cloroetil)ami-  
no/ $\sqrt{7}$ -4-metilbenzofilo (24,4 g), y piridina (80 ml) se calienta  
a 50°C durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla de  
15 reacción se vierte en mezcla agua-hielo y la solución se ex-  
trae con una mezcla de tolueno/acetato de etilo (3 x 100 ml).  
Los extractos combinados se lavan con HCl 2M, con agua, con  
NaHCO<sub>3</sub> acuoso, y con agua, se secan y se evaporan para dar  
un aceite que se somete a cromatografía en una columna de  
20 gel de sílice utilizando tolueno/acetato de etilo 2:1 como  
eluyente. La fracción de producto eluido que tiene R<sub>f</sub> = 0,5  
da 17-acetoxi-3- $\sqrt{3}$ -(N,N-bis(2-cloroetil)amino-4-metilbenzoi-  
loxi/ $\sqrt{7}$ -16-metilenopregna-3,5,7-trien-20-ona (1).

La estructura se confirma por RMN, IR y análisis  
para determinación de los contenidos de Cl y N. Las señales  
25 significativas del espectro RMN son las siguientes:  $\delta$  (ppm)  
0,76 (s, 3H, H-18), 1,12 (s, 3H, H-19), 2,05 y 2,15 (sing-  
letes, 3H cada uno, 2-COCH<sub>3</sub>), 3,43 (s, 8H, 2-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 5,35-  
6,30 (señales anchas, 5H, H-4 + H-6 + H-7 + CH<sub>2</sub>-16), 7,27 y  
7,77 (dobletes con J = 8, 1H cada uno, H aromático), 7,85  
30 (s, 1H, H aromático).

1                    Sustancialmente del mismo modo se obtienen los  
compuestos siguientes a partir de los materiales de parti-  
da correspondientes. Las estructuras de los compuestos se  
confirman como arriba.

- 5            2. 17-benzoiloxi-3- $\sqrt{4}$ -(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil-ace-  
toxi-7-6-metilpregna-3,5,7-trien-20-ona,
3. 17-acetoxi-6-cloro-3- $\sqrt{4}$ -(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fe-  
nil)butanoiloxi-7-1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ -metilenopregna-3,5,7-trien-20-  
ona,
- 10           4. 11 $\beta$ , 17, 21-triacetoxi-3- $\sqrt{3}$ -(N,N-bis(2-cloropropil)ami-  
no)-4-metilbenzoiloxi-7-9 $\alpha$ -fluoro-16 -metilpregna-1,3,  
5-trien-20-ona,
5. 17, 21-diacetoxi-3- $\sqrt{4}$ -(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil-  
tioacetoxi-7-pregna-1,3,5-trien-11,20-diona,
- 15           6. 11 $\beta$ , 17, 21-triacetoxi-3- $\sqrt{4}$ -(4-(N,N-bis(2-cloroetil)ami-  
no)fenil)butanoiloxi-7-pregna-1,3,5-trien-20-ona,
7. 11 $\beta$ , 17, 21-triacetoxi-3- $\sqrt{3}$ -(N,N-bis(2-bromoetil)amino)-  
-4-metilbenzoiloxi-7-9 $\alpha$ -fluoro-16 -metilpregna-1,3,5-  
-trien-20-ona,
- 20           8. 11 $\beta$ , 21-diacetoxi-3- $\sqrt{3}$ -(2-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fe-  
nil)propenoiloxi-7-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ , 17-isopropiliden-3 $\alpha$ -  
xipregna-1,3,5-trien-20-ona,
9. 3- $\sqrt{4}$ -(4-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)fenil)butanoiloxi-7-an-  
drosta-3,5-dien-17 $\beta$ -fosfato, y
- 25           10. 3- $\sqrt{3}$ -(N,N-bis(2-cloroetil)amino)-4-metilbenzoiloxi-7-an-  
drosta-3,5-dien-17 $\beta$ -fosfato.

Ejemplo 4

30            Este ejemplo ilustra el efecto de los compuestos  
de la fórmula general I en la inhibición del desarrollo de  
los tumores.

1 DL50 es la dosis que causa un 50 por ciento de mortalidad en los animales, y DE50 es la dosis que causa un 50 por ciento de reducción en el tamaño del tumor.

5 De los datos que figuran a continuación, resulta evidente que los compuestos presentan una toxicidad muy baja, y que los índices terapéuticos (I.T.), esto es, las proporciones DL50/DE50, son muy altos.

10 La disposición experimental está de acuerdo con las normas establecidas por el CCNSC (Cancer Chemotherapy Reports, enero de 1959 y diciembre de 1962).

15 Algunos de los resultados obtenidos se dan en las Tablas 1 y 2 a continuación. Los compuestos se designan por un número de código, a:b, donde a significa el ejemplo en el que se describe la preparación del compuesto de que se trata, y b se refiere al orden de los compuestos preparados de acuerdo con dicho ejemplo. Así, el compuesto 1:2 significa el segundo compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1. Los nombres sistemáticos de los compuestos se dan en los ejemplos.

20 Este ejemplo muestra que los nuevos compuestos son útiles para interferir en y reprimir el desarrollo de los tumores y, en algunos casos, incluso para ocasionar la remisión completa de los tumores, y por consiguiente pueden emplearse en el tratamiento de un cuerpo animal vivo que padezca enfermedades que respondan al tratamiento con agentes anticancerosos y con agentes inmunosupresores.

25 Tabla 1. Carcinosarcoma de Walker 256

Animales experimentales: Ratas Sprague-Dawley.

30 Implantación del tumor: Piezas de tumor de 2 a 4 mm de diámetro, subcutáneamente.

1 Terapia: Administración diaria por vía oral durante 5 días a partir del día siguiente a la implantación.

Terminación: Los animales se sacrifican al día noveno.

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

Resultados preliminares:

	Compuesto	DL50	DE50	I.T.
10	1:1	> 5x250	5x2	>125
	1:2	5x125	5x1,5	83
	2:2	5x20	5x0,5	40
	1:11	5x150	5x3	50
	1:12	5x150	5x1	150
15	1:14	5x250	5x2	>125
	1:16	>5x125	5x4	> 30

20 Los compuestos adicionales siguientes exhiben actividad anti-tumor en el ensayo que antecede: 1:3 - 1:9, 2:1, 2:3 - 2:11, y 3:1 - 3:8.

Tabla 2. Hepatoma AH130

Animales experimentales: Ratas Sprague-Dawley.

Implantación del tumor:  $5 \times 10^6$  células de tumor, por vía intraperitoneal.

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

Terminación: Los animales se sacrifican el día octavo.

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

30 Resultados preliminares:

1	Compuestos	DL50	DE50	I.T.
	1:2	1x800	1x60	13
5	2:2	>1x250	1x25	>10
	2:11	>1x250	1x50	>5
	1:11	>1x250	1x20	>12
	1:12	>1x250	1x30	>8
	1:14	>1x250	1x8	>30

10 Los compuestos siguientes adicionales exhiben actividad anti-tumor en el ensayo que antecede: 1:1, 1:8 - 1:10, 1:13, 1:15 - 1:17, 2:9 - 2:10, y 3.5 - 3:10.

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

15 Animales experimentales: Ratones SPF NMRI.

Implantación del tumor:  $2 \times 10^6$  células de tumor por vía intra-peritoneal.

Terapia: Una inyección intra-peritoneal al día siguiente a la implantación.

20 Terminación: Los animales se sacrifican el día octavo.

Evaluación: Se compara el peso de los tumores de los animales de ensayo con el de los tumores de los animales testigo.

Resultados:

25	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Mortalidad	Peso del Tumor Tratado/Testigo (%)
	1:1	500	0/12	1
	2:11	1000	0/12	2

30 Los compuestos adicionales siguientes exhiben ac-

1 actividad anti-tumor en el ensayo que antecede: 1:2 - 1:6, 1:14 -  
1:17, 2:1 - 2:5. 3:1 - 3:3, y 3:9 - 3:10.

Ejemplo 5

5 Este ejemplo muestra que los compuestos de la presente invención, cuando se derivan de un esteroide que tiene actividad hormonal, presentan todavía esta actividad.

10 Muchos tipos de tumores en los cuerpos animales vivos, p.ej., el cáncer de mama, el cáncer de próstata y la leucemia, son sensibles al tratamiento hormonal. Por esta razón, es una propiedad valiosa de los nuevos compuestos que la parte de esteroide la molécula puede seleccionarse con relación a la clase de tumor que haya de tratarse.

15 La actividad andrógena, como se describe más adelante, se determina por métodos establecidos (véase p.ej. Dorfman, R.: "Methods in Hormone Research", vol. II, Acad. Press. Nueva York y Londres, 1962, pág. 275)

Métodos Experimentales:

20 El efecto andrógeno se ensaya en ratas macho castradas. Comenzando dos semanas después de la castración, se administra a los animales una inyección diaria del compuesto durante 7 días. Se determina el peso de la próstata ventral el día 8º.

25 En experimentos preliminares, los compuestos 1:3, 1:11, y 1:12, muestran un efecto considerable, tanto después de la administración subcutánea como de la intra-peritoneal.

Actividad timolítica:

30 En experimentos preliminares, investigando el efecto timolítico de acuerdo con A.C. Hilger, "Endocrine Bioassay Data", Parte IV, Número 2, mayo de 1968 (ensayo 8), se ha encontrado que los compuestos 1:15, 1:16 y 1:17 presentan una

1 actividad importante.

Actividad progestacional:

5 Las actividades progestacionales de los compuestos 1:1, 1:2, 1:14, 2:2, y 2:11 se investigan conforme al ensayo de Clauberg utilizando el procedimiento principal tal como ha sido descrito por Elton y Edgren (Endocrinology 63 (1958) 464) y empleando la escala patrón de McPhail (J. Physiol., Londres, 8 (1934) 145).

10 Los experimentos preliminares muestran que los compuestos poseen una actividad considerable.

Referencias:

1. McOmie, J.F.W. Protective Groups in Organic Chemistry. Plenum Press, Londres 1973.
2. Djerassi, C. Steroid Reactions. Holden-Day, San Francisco 1963, capítulo 1.
3. Hermann, W.O., Baum, E., y Hachnel, Patente Alemania Occidental 654,282 (1937).
4. Toussaint, W.J. y MacDowell, L.G. Patente EE.UU. 2,299,862 (1942); Adelman, R.L. J. Org. Chem. 14 (1949) 1057.
- 20 5. Brändström, A. Preparative Ion Pair Extraction. Apotekarsocieteten/Hässle Läkemedel, Suecia 1974, pág. 109.
6. Sandler, S.R. y Karo, W. Organic Functional Group Preparations. Academic Press, Nueva York 1971, pág. 252.
- 25 7. Bruson, H.A. y Adams, R. (Ed.). Organic Reactions vol. V (1949) 79.
8. Sulzbacher, M., Bergmann, E.D., y Pariser, E.R. J. Amer. Chem. Soc. 70 (1948) 2827.
- 30 9. Rosenkranz, G.J., Pataki, J., y Djerassi, C. J. Org. Chem. 17 (1952) 290.

- 1 10. Fieser, L.F. J. Amer. Chem. Soc. 76 (1954) 1945.
11. Mazur, R.H. y Brown, E.A. J. Amer. Chem. Soc. 77 (1955) 6670.
- 5 12. Corey, E.J. y Mitra, R.B. J. Amer. Chem. Soc. 84 (1962) 2938.
13. Wunsch, E. y Müller E. (Ed). Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl). Vol XV/1, pág. 47.
14. Levin, Y., Berger, A., y Katchalski, E. Biochem. J. 63 (1956) 308.
- 10 15. Baer, E., Maurukas, J., y Russell, M. J. Amer. Chem. Soc. 74 (1952) 152.
16. Haas, H.J. Chem. Ber. 94 (1961) 2442.
17. Corey, E.J. y Venkateswarlu, A. J. Amer. Chem. Soc. 94 (1972) 6190.
- 15 18. Corey, E.J. y Bock, M.G. Tetrahedron Letters 38 (1975) 3269.

20

REIVINDICACIONES

25

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:

30

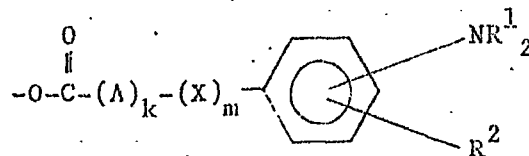
1ª.- Un procedimiento para la preparación de mue-

1 vos enol-ésteres de esteroides que tienen la fórmula general:



En la que R es

5



10

donde  $\text{R}^1$  es un grupo alcoholo sustituido con halógeno en las posiciones  $\beta$  ó  $\gamma$  que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, siendo el halógeno cloro o bromo; donde  $\text{R}^2$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, y halógeno; donde A es una cadena hidrocarburaCa recta que tiene como máximo 4 átomos de carbono y que está saturada o contiene un doble enlace, estando reemplazados como máximo dos átomos de hidrógeno de A por alcoholo inferior y estando reemplazado como máximo uno de los átomos de hidrógeno situados en el átomo de carbono adyacente a un gru

15

20

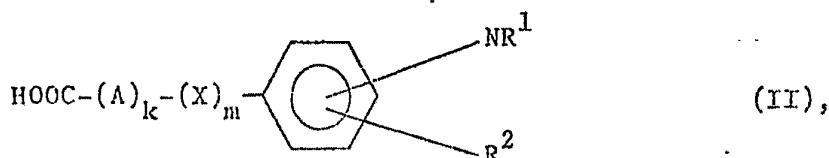
po  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$  por un grupo seleccionado del grupo constituido por amino y alcanoilamino inferior; donde X se selecciona del grupo constituido por  $-\text{O}-$  y  $-\text{S}-$ ; donde k y m se seleccionan independientemente del grupo constituido por cero y uno, siendo k siempre uno cuando m es uno; donde St es el resto de un esteroide que tiene un esqueleto carbono-carbono de ciclopentano-fenantreno que contiene hasta un máximo de 40 átomos de carbono, con inclusión de los sustituyentes, incluyendo dicho esqueleto carbono-carbono un esqueleto carbono-carbono de un núcleo de esteroide que es un núcleo de

25

30

~~X~~

1 gonano insaturado que tiene hasta un máximo de cuatro do-  
bles enlaces, estando unido dicho resto de esteroide a R  
en la posición 3 de aquél, estando dicha posición en la  
que dicho esteroide está unido a R situada siempre en el  
5 extremo de un enlace olefínico de dicho núcleo de gonano,  
identificándose dicha posición de acuerdo con la nomencla-  
tura de los esteroides, caracterizado por hacer reaccionar  
un ácido que tiene la fórmula general



15 donde A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, k, y m tienen el significado dado an-  
teriormente, o un derivado reactivo del mismo, y un este-  
roide B, que es la forma cetónica del compuesto St-OH, sien-  
do este último la parte alcohólica del éster deseado, pre-  
feriblemente en presencia de un anhídrido, tal como anhí-  
drido trifluoroacético, o de un catalizador, p.ej. un áci-  
do fuerte orgánico o inorgánico, tal como un ácido arilsul-  
fónico o ácido perclórico; o un éster enólico de esteroide  
20 que tiene la fórmula general



donde St tiene el significado dado anteriormente, Z signifi-

25 ca un miembro del grupo constituido por  $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$  y  $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{S}- \\ || \\ \text{O} \end{matrix}$ , y R<sup>3</sup> sig-

nifica un miembro del grupo constituido por alcoholo infe-  
rior, sustituido opcionalmente con flúor o cloro, y fenilo,  
sustituido opcionalmente con un miembro del grupo constitui-  
do por alcoholo inferior, cloro y bromo, preferiblemente

1 en presencia de un catalizador, p.ej., un ácido fuerte orgánico o inorgánico, tal como un ácido arilsulfónico o ácido perclórico, una sal metálica, tal como óxido mercurico, o una combinación de un ácido fuerte y una sal metálica, tal como una mezcla de acetato mercurico y ácido sulfúrico; 5 protegiéndose los grupos sensibles existentes en II y III, si es necesario, durante la reacción anterior y convirtiéndose después en los grupos deseados.

10 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que dicho resto, St, de un esteroide como se ha definido arriba tiene un esqueleto carbono-carbono seleccionado del grupo constituido por: los esqueletos carbono-carbono de 5 $\alpha$ -estr-2-eno, 5 $\alpha$ -estr-3-eno, estra-3,5-dieno, estra-3,5(10)-dieno, 5 $\alpha$ -androst-2-eno, 5 $\alpha$ -androst-3-eno, androsta-3,5-dieno, 5 $\alpha$ -pregn-2-eno, 5 $\alpha$ -pregn-3-eno, pregna-3,5-dieno, pregna-1,3,5-trieno, pregna-2,4,6-trieno, pregna-3,5,7-trieno, 19-norpregna-3,5,9-trieno, 17 $\alpha$ -pregna-3,5-dieno, y 17 -pregna-3,5-dien-20-ino, donde cualquier grupo hidroxilo unido a átomos de carbono no olefínicos del esqueleto de esteroide de St, esto es, los grupos hidroxilo no enólicos, puede esterificarse con un ácido seleccionado del grupo constituido por ácidos alcano-monocarboxílicos que tienen como máximo diez átomos de carbono, ácidos alcano-dicarboxílicos que tienen como máximo 20 átomos de carbono, ácidos carboxílicos aromáticos que tienen como máximo diez átomos de carbono, y ácidos polibásicos inorgánicos, y donde uno o más del grupo o de los grupos ácidos libres restantes de dichos ácidos polibásicos están en la forma libre o como una sal del mismo con un catión orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, o

30

280278

1 eterificado con un alcohol seleccionado del grupo constituido por alcoholes alifáticos y cicloalifáticos que tienen como máximo seis átomos de carbono.

5 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, en el que dicho resto de esteroide tiene un núcleo seleccionado del grupo constituido por los núcleos de:

3,17-dihidroxi-5 $\alpha$ -estr-2-eno,

3-hidroxi-5 $\alpha$ -estr-2-en-17-ona,

3,17-dihidroxi-5 $\alpha$ -estr-3-eno,

10 3-hidroxi-5 $\alpha$ -estr-3-en-17-ona,

3,17 $\beta$ -dihidroxiestra-3,5-dieno,

3-hidroxiestra-3,5-dien-17-ona,

3,17 $\beta$ -dihidroxiestra-3,5(10)-dieno,

3-hidroxiestra-3,5(10)-dien-17-ona,

15 3,17-dihidroxi-5 $\alpha$ -androst-2-eno,

3-hidroxi-5 $\alpha$ -androst-2-en-17-ona,

3,17-dihidroxi-5 $\alpha$ -androst-3-eno,

3-hidroxi-5 $\alpha$ -androst-3-en-17-ona,

3,17 $\beta$ -dihidroxiandrosta-3,5-dieno,

20 3,11 $\beta$ ,17 $\beta$ -trihidroxiandrosta-3,5-dieno,

3-hidroxiandrosta-3,5-dien-17-ona,

3-hidroxi-5 $\alpha$ -pregn-2-en-20-ona,

3,17-dihidroxi-5 $\alpha$ -pregn-2-en-20-ona,

3-hidroxi-5 $\alpha$ -pregn-3-en-20-ona,

25 3,17-dihidroxi-5 $\alpha$ -pregn-3-en-20-ona,

3,17-dihidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dieno,

3-hidroxipregna-3,5-dien-20-ona,

3,17-dihidroxipregna-3,5-dien-20-ona,

3,21-dihidroxipregna-3,5-dien-20-ona,

3,11 $\beta$ ,21-trihidroxipregna-3,5-dien-20-ona,

- 1 3,11 $\beta$ ,17,21-tetrahidroxipregna-3,5-dien-20-ona,  
3,11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17,21-pentahidroxipregna-3,5-dien-20-  
-ona,  
3,21-dihidroxipregna-3,5-dien-11,20-diona,  
5 3,17,21-trihidroxipregna-3,5-dien-11,20-diona,  
3,17-dihidroxi-17 $\alpha$ -pregna-3,5-dien-20-ino,  
3,11 $\beta$ ,17,21-tetrahidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona,  
3,11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17,21-pentahidroxipregna-1,3,5-trien-  
-20-ona,  
10 3,17,21-trihidroxipregna-1,3,5-trien-11,20-diona,  
3,17-dihidroxipregna-2,4,6-trien-20-ona,  
3,17-dihidroxipregna-3,5,7-trien-20-ona, y  
3-hidroxi-19-norpregna-3,5,9-trien-20-ona,

15 y donde dicho resto de esteroide, St, tiene dicho núcleo de esteroide con un grupo hidroxilo eliminado de la posición 3 del mismo, estando dicho radical, R, unido a dicho núcleo de esteroide en dicha posición.

20 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, en el que cualquier sustitución adicional presente en el esqueleto carbono-carbono de dicho núcleo de esteroide, que como máximo será una trisustitución, en la que las posiciones del esqueleto carbono-carbono del esteroide que están sustituidas se seleccionan de entre las posiciones constituidas por las posiciones 2, 4, 6, 7, 9, 16,  
25 17, 18 y 21, donde la sustitución, si existe, comprende al menos un sustituyente seleccionado del grupo constituido por metilo, etilo, metileno, alilo, etinilo, fluoro, y cloro.

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que R<sup>1</sup> es un grupo alcoholilo sustituido con

1 halógeno en posición  $\beta$ , seleccionado del grupo constituido por etilo n-propilo y n-butilo sustituidos con halógeno en posición  $\beta$ , en el que  $R^2$  es hidrógeno o alcohol inferior; en el que  $m$  es cero; en el que el grupo  $-NR^1_2$  está en posición  $m$  ó  $p$  cuando  $k$  es cero y en posición  $p$  cuando  $k$  es uno; en el que  $R^2$ , cuando el grupo  $-NR^1_2$  está en posición  $m$ , está en posición  $p$ ; y en el que  $A$ , cuando está sustituido con un grupo amino o un grupo alcanoilamino inferior, es una cadena de hidrocarburo saturado que contiene dos átomos de carbono.

5  
10 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5ª, en el que  $R^1$  es  $\beta$ -cloroetilo.

15 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, en el que dicho núcleo de esteroide se selecciona del grupo constituido por los núcleos de: 3,17 $\beta$ -dihidroxiestra-3,5-dieno, 3,17 $\beta$ -dihidroxi-5 $\alpha$ -androst-2-eno, 3,17 $\beta$ -dihidroxiandrosta-3,5-dieno, y 3,11 $\beta$ ,17 $\beta$ -trihidroxiandrosta-3,5-dieno; estando basada cualquier sustitución adicional en el esqueleto carbonocarbono de dicho núcleo de esteroide en la sustitución en cualquiera de las posiciones seleccionadas de entre el grupo constituido por las posiciones 9 y 17 y con sustituyentes seleccionados del grupo constituido por metilo y fluoro.

20 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, en el que dicho núcleo de esteroide se selecciona del grupo constituido por los núcleos de: 3,17 $\beta$ -dihidroxiestra-3,5-dieno, 3,17 $\beta$ -dihidroxiestra-3,5(10)-dieno, 3-hidroxipregna-3,5-dien-20-ona, y 3,17-dihidroxi-pregna-3,5-dien-20-ona; estando basada cualquier sustitución adicional en el esqueleto de carbonocarbono-

1 bono de dicho núcleo de esteroide en la sustitución en cualquiera de las posiciones seleccionadas del grupo constituido por las posiciones 6 y 17 y con sustituyentes seleccionados del grupo constituido por metilo, etinilo, y cloro.

5 9ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, en el que dicho núcleo de esteroide se selecciona del grupo constituido por los núcleos de: 3,21-dihidroxipregna-3,5-dien-20-ona, 3,11 $\beta$ ,17,21-tetrahidroxipregna-3,5-dien-20-ona, 3,17,21-trihidroxipregna-  
10 -3,5-dien-11,20-diona, 3,11 $\beta$ ,17,21-tetrahidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona, 3,11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17,21-pentahidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona, y 3,17,21-trihidroxipregna-1,3,5-trien-11,20-diona; estando basada cualquier sustitución adicional en el esqueleto carbono-carbono de dicho núcleo de esteroide en la  
15 sustitución en cualquiera de las posiciones seleccionadas del grupo constituido por las posiciones 9 y 16 y con sustituyentes seleccionados del grupo constituido por metilo y fluoro.

20 10ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7ª, en el que dicho resto de esteroide, St, se selecciona del grupo constituido por los restos de: 17 $\beta$ -hidroxiestra-3,5-dieno, 17 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androst-2-eno, 17 $\beta$ -hidroxiandrosta-3,5-dieno, 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metilandrosta-3,5-dieno, y 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-17 $\alpha$ -metilandrosta-3,5-dieno.  
25

11ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8ª, en el que dicho resto de esteroide, St, se selecciona del grupo constituido por los restos de: 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxiestra-3,5-dieno, 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxiestra-3,5(10)dieno, preгна-3,5-dien-20-ona, y 17-hidroxipreg-

~~30~~

280278

1 na-3,5-dien-20-ona.

5 12ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9ª, en el que dicho resto de esteroide, St, se selecciona del grupo constituido por los restos de: 21-hidroxipregna-3,5-dien-20-ona, 17,21-dihidroxipregna-3,5-dien-11,20-diona, 11 $\beta$ ,17,21-trihidroxipregna-3,5-dien-20-ona, 17,21-dihidroxipregna-1,3,5-trien-11,20-diona, 11 $\beta$ ,17,21-trihidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona, 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona, 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona, 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona, y 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17,21-tetrahidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona.

15 13ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos enol-ésteres de esteroides.

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

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

Madrid, 01.MAR.1978

P.A.Fernando de Elizaburu

Por Poder



20

25

30

280278

VAL