

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

6 NOV. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11

21

22

NUMERO

469.513

A1

FECHA DE PRESENTACION

5-5-1978

PATENTE DE INVENCION

<p>70 PRIORIDADES:</p>		
<p>71 NUMERO</p> <p>77-13864 parcial</p>	<p>72 FECHA</p> <p>6-5-1977</p>	<p>73 PAIS</p> <p>Francia</p>

<p>74 FECHA DE PUBLICIDAD</p>	<p>75 CLASIFICACION INTERNACIONAL</p> <p>C07J 5/00 // A61K 31/57</p>	<p>76 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA</p>
-------------------------------	--	---

77 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE PREGN-4-ENO"

78 SOLICITANTE (ES)

ROUSSEL-UCLAF (1796/E)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

35 Bd des Invalides, 75007 París, Francia

79 INVENTOR (ES)

Lucien NEDELEC, André PIERDET y Roger DERAEDT

80 TITULAR (ES)

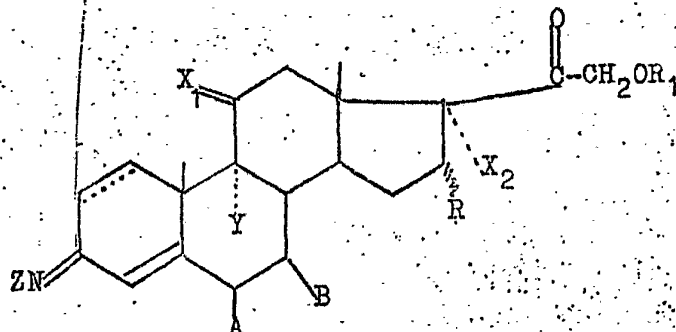
81 REPRESENTANTE

DCN ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.811)

Jga

POOR QUALITY

1 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de pregn-4-eno de fórmula I:



en la que X_1 representa una agrupación oxo, o una agrupación

15 $\begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{---} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$, Y representa un átomo de hidrógeno o un átomo de

20 halógeno, R_1 representa un átomo de hidrógeno o un resto acilo que contiene de 1 a 18 átomos de carbono, X_2 representa un átomo de hidrógeno o una agrupación hidroxilo, R, en posición 16α o 16β , representa un átomo de hidrógeno, una agrupación hidroxilo o una agrupación metilo, Z representa o bien una agrupación hidroxilo o bien una agrupación alcoholoxi o cicloalcoholoxi que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, o bien una agrupación aciloxi que contiene de 1 a 18 átomos de carbono, o bien una agrupación aminocarboniloxi OCONHW , donde W representa un radical hidrocarbonado que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, o bien una agrupación $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}_2$ donde R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, o bien una agrupación $-\text{NHCO}_2\text{R}_3$, representando R_3 un radical hidrocarbonado que contiene de 1 a 12 átomos de carbono

25

30

- 1 no, o bien una agrupación $-\text{NHCONH}_2$, representando los trazos de puntos del ciclo A un eventual doble enlace en 1(2), y
- 5 - o bien A y B representan cada uno un átomo de hidrógeno en posición 6 y en posición 7,
- o bien A representa una agrupación metilo, un átomo de cloro o de flúor en posición 6, y B representa un átomo de hidrógeno,
- 10 - o bien A y B forman juntos un doble enlace carbono-carbono en 6(7), con la condición de que si el ciclo A lleva una insaturación etilénica en 1(2), representando A un átomo de hidrógeno o de flúor, B un átomo de hidrógeno, Y un átomo de hidrógeno o de flúor, X_2 un átomo de hidrógeno o una agrupación hidroxilo, y R un radical metilo, Z
- 15 no representa una agrupación hidroxilo.

La invención se refiere sobre todo a un procedimiento para preparar derivados de fórmula I, para los que Z no representa una agrupación hidroxilo o alcoholoxi, cuando X_2 representa una agrupación hidroxilo, R e Y representan un átomo de hidrógeno, y A y B representan cada uno un átomo de hidrógeno.

20 Los compuestos de fórmula I existen en dos formas diastereoisómeras sin y anti, en relación al doble enlace $C = N$, y la invención se extiende a la preparación de los

25 compuestos sin, de los compuestos anti, y de mezclas de compuestos sin y anti.

Quando R_1 representa un radical acilo, se trata de preferencia de un radical acilo derivado de un ácido alifático o cicloalifático saturado o insaturado, y sobre todo del resto de un ácido alcanoico, tal como el ácido acético,

1 propiónico, butírico, isobutírico o undecílico, de un ácido
cicloalcoholcarboxílico o cicloalcoholalcanoico, tal como
por ejemplo, el ácido ciclopropil, ciclopentil o ciclohexil
acético o propiónico, del ácido benzoico, de un ácido fenil
5 alcanoico tal como el ácido fenilacético o fenilpropiónico,
de un aminoácido tal como el ácido dietilaminoacético o as-
pártico, o del ácido fórmico.

Cuando Z representa un radical alcoholoxi, se en-
tiende de preferencia por alcoholo un radical metilo, etilo,
10 propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo, n-pen-
tilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, n-hepti-
lo, 2-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo,
3-etilpentilo, n-octilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexi-
lo, 3-metil-3-etilpentilo, nonilo, 2,4-dimetilheptilo o
15 n-decilo.

Cuando Z representa un radical cicloalcoholoxi,
se entiende de preferencia por cicloalcoholo el radical ci-
clopentilo o ciclohexilo.

Cuando Z representa un radical aciloxi, los valo-
res preferidos para "acilo" son los valores preferidos indi-
20 cados para R_1 .

Cuando Z representa un radical aminocarboniloxi,
se trata de preferencia de un radical OCONHW, donde W repre-
senta un radical alcoholo, arilo o aralcoholo; por radical
25 alcoholo se entiende de preferencia uno de los radicales al
coholo antes citados, por arilo o aralcoholo se entiende de
preferencia un radical fenilo o bencilo, eventualmente sus-
tituido en orto, meta o para con uno o varios radicales al-
coholo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, como por
30 ejemplo, un radical metilo, con uno o varios átomos de haló

1 -geno, como por ejemplo, un átomo de cloro o de flúor, con
un radical trifluorometilo, o con una combinación de estos
diversos sustituyentes.

5 Cuando R_2 del radical $OCH_2CO_2R_2$ representa un radical alcoholo, los valores preferidos de este radical alcoholo son los antes indicados.

Cuando Z representa un radical $NHCO_2R_3$, R_3 representa de preferencia un radical alcoholo, y los valores preferidos de este radical alcoholo son los antes indicados.

10 La invención se extiende, por tanto, por una parte a la preparación de los compuestos de fórmula I, según se han definido precedentemente, para los que el ciclo A no lleva insaturación etilénica en 1(2), y por otra parte a la de los compuestos para los que el ciclo A lleva una insaturación etilénica en 1(2).

15 Entre los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención, se pueden citar los compuestos de fórmula I para los que A y B representan, cada uno, un átomo de hidrógeno en posición 6 y en posición 7, aquellos para los que X_1 representa una agrupación $\begin{matrix} OH \\ | \\ H \end{matrix}$, aquellos para los que X_2 representa una agrupación hidroxilo, y aquellos para los que X_2 representa un átomo de hidrógeno. Se pueden citar igualmente los compuestos de fórmula I para los que R representa un radical metilo en posición 16 α , aquellos para los que Y representa un átomo de flúor en posición 9 α , aquellos para los que R_1 representa un átomo de hidrógeno, así como aquellos para los que R representa un radical acilo que contiene de 1 a 18 átomos de carbono.

30

04058

Entre los compuestos obtenidos por el procedimiento

1 -to de la invención se pueden citar muy particularmente los
productos cuya preparación se da en los ejemplos, y muy par-
ticularmente la 3-O-metiloxima de 9α -fluoro- 11β , 17α ,
21-trihidroxi- 16α -metil-pregn-4-en-3,20-diona (isómero an-
5 ti e isómero sin).

Los productos de fórmula I presentan interesantes
propiedades farmacológicas, y sobre todo una actividad anti-
alérgica muy marcada, comparable o incluso superior en cier-
tos casos, por ejemplo, a la de la dexametasona, siendo mu-
10 cho menos anti-inflamatoria que esta última.

Esta disociación de las propiedades anti-inflama-
torias y antialérgicas es de gran interés, ya que así se
pueden utilizar los compuestos de fórmula I en dosis en que
sólo se manifiestan las propiedades antialérgicas, y con
15 las que no hay que temer los efectos secundarios clásicos
de los antiinflamatorios esteroideos. Estas propiedades ha-
cen a los compuestos de fórmula I aptos para ser utilizados
en terapéutica humana o animal, como medicamento. Se pueden
utilizar sobre todo en el tratamiento de las rinitis esta-
20 cionales o aperiódicas, del asma, de los desórdenes cutá-
neos de orígenes diversos, como la urticaria.

Los compuestos de fórmula I se pueden utilizar pa-
ra preparar composiciones farmacéuticas que contienen, como
principio activo, al menos uno de los compuestos de fórmula
25 I, tal como se ha definido antes, sobre todo al menos uno
de los que están descritos más adelante en los ejemplos, y
más particularmente la 3-O-metiloxima de 9α -fluoro- 11β ,
 17α , 21-trihidroxi- 16α -metil-pregn-4-en-3,20-diona (isóme-
ró anti e isómero sin).

30 Estas composiciones farmacéuticas se pueden admi-

1 nistrar por vía bucal, rectal, por vía parenteral o por vía local, en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas.

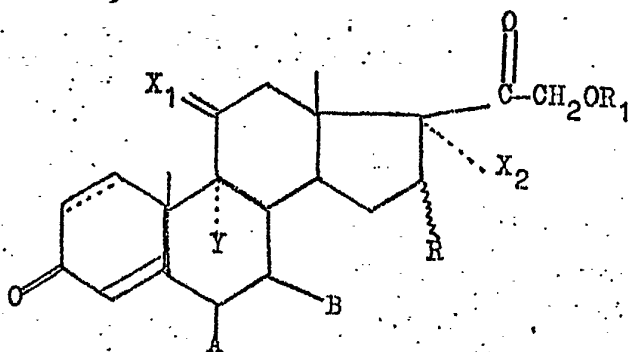
5 Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas, y presentarse en las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana, como, por ejemplo, comprimidos simples o en forma de grageas, cápsulas de gelatina, granulados, supositorios, preparaciones inyectables, pomadas, cremas, geles y preparaciones en aerosoles; se preparan según los métodos usuales. El principio activo se puede
10 incorporar a los excipientes habitualmente empleados en esas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no, cuerpos grasos de orígenes animales o vegetales, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes, conservadores.

15 La posología varía sobre todo en función de la vía de administración, de la afección tratada y del sujeto en cuestión.

20 Por ejemplo, en adultos, puede variar entre 0,5 mg y 100 mg de principio activo, por vía oral, por día.

El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I, objeto de la invención, está caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula II:

25

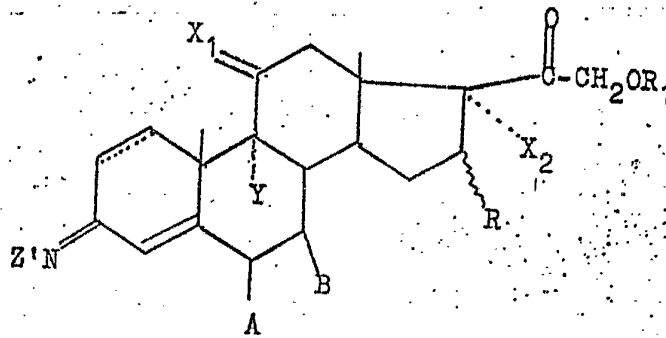


II

30

04058

1 en la que los diversos sustituyentes y los trazos de puntos
 del ciclo A conservan el mismo significado que antes, a la
 acción de un compuesto de fórmula H_2NZ' (III), en la que Z'
 5 representa una agrupación hidroxilo; una agrupación alcohí-
 loxi o cicloalcoholoxi que contiene de 1 a 12 átomos de car-
 bono, una agrupación $-OCH_2CO_2R_2$, conservando R_2 el mismo
 significado que antes, una agrupación $-NHCO_2R_3$, conservando
 R_3 el mismo significado que antes, o una agrupación $-NHCONH_2$,
 10 o a la acción de una sal de adición de este compuesto de
 fórmula III, para obtener el compuesto de fórmula I_A corres-
 pondiente:



15 que se somete si se desea, en el caso de que Z' represente
 una agrupación hidroxilo, a la acción de un agente de este-
 20 rificación, para obtener el compuesto de fórmula I en la
 que Z representa una agrupación aciloxi, o a la acción de
 un compuesto de fórmula $W-N=C=O$, en la que W conserva
 el mismo significado que antes, para obtener el compuesto
 25 de fórmula I en la que Z representa una agrupación $-OC(=O)NH-$.

Los isómeros sin y anti se pueden separar según
 los métodos usuales de cristalización o de cromatografía.
 En un modo de realización preferido del procedimiento de la
 invención, se utiliza el compuesto de fórmula III en forma
 30 de una sal de adición, por ejemplo un clorhidrato, y el

1 agente de esterificación utilizado es un anhídrido. Se trabaja de preferencia a temperatura ambiente, o a una temperatura inferior.

5 La invención se refiere igualmente a un procedimiento tal como se ha definido antes, caracterizado porque además se somete un compuesto de fórmula I obtenido, en la que R_1 representa un radical acilo que contiene de 1 a 18 átomos de carbono, a la acción de un agente de saponificación, para obtener el compuesto de fórmula I correspondiente, en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno.

10 En un modo de realización preferido del anterior procedimiento, el agente de saponificación es sosa o potasa.

15 La invención se refiere, por último, a un procedimiento tal como se ha definido antes, caracterizado porque, además, se somete un compuesto de fórmula I_A obtenido, en la que Z' representa una agrupación $-O-CH_2-CO_2R_2$, en la que R_2 representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, a la acción de un agente de saponificación, para obtener un compuesto de fórmula I en la que Z representa una agrupación $-O-CH_2-CO_2-H$.

20 En un modo de ejecución preferido de este procedimiento, el agente de saponificación es sosa o potasa.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

25 EJEMPLO 1 - 3-oxima de 21-acetiloxi-11 β , 17 α -dihidroxi-9 α -fluoro-16 α -metil-pregn-4-en-3,20-diona (isómero anti e isómero sin)

Se ponen en suspensión 5 g de 21-acetiloxi-11 β , 17 α -dihidroxi-9 α -fluoro-16 α -metil-pregn-4-en-3,20-diona (preparada según el procedimiento indicado en J. Am. Soc.

1 80, 3161 (1958)) y 1 g de clorhidrato de hidroxilamina en
 50 cm³ de etanol. Se agita durante 20 horas a temperatura
 ambiente. Se expulsa el etanol y se cromatografía el resi-
 5 duo sobre sílice, eluyendo con una mezcla cloroformo-aceto-
 na (8-2).

Así se aíslan por una parte 2,6 g de un producto
 de Rf = 0,3, que se empasta en caliente en éter isopropíli-
 co, para obtener 2 g del isómero anti buscado, que funde a
 210°C.

10 Espectro RMN CDCl₃ (60 MHz)

¹⁹CH₃ a 85,5 Hz; ¹⁸CH₃ a 60,5 Hz

CH₃ en 16α 50,5-58 Hz

¹¹H 255 - 264 Hz

⁴H etilénico 351 Hz

15 Por otra parte se aíslan 1,9 g de un producto de
 Rf = 0,15, que suministra, tras empastado en caliente en
 éter isopropílico, 1,4 g del isómero sin buscado, que funde
 a 210°C.

Espectro RMN CDCl₃ (60 MHz)

20 ¹⁹CH₃ 86,5 Hz y ¹⁸CH₃ 60,5 Hz

CH₃ en 16α 50-57 Hz

¹¹H 255 - 265 Hz

⁴H etilénico 390 Hz

25 EJEMPLO 2 - 3-O-metiloxima de 9α-fluoro-11β,17α,21-trihi-
droxi-16α-metil-pregn-4-en-3,20-diona (isómeros sin y anti

Se ponen en suspensión 6,4 g de 9α-fluoro-11β,
 17α,21-trihidroxi-16α-metil-pregn-4-en-3,20-diona y 1,760
 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina en 510 cm³ de metá-
 nol. La solución obtenida tras 5 minutos de reacción se man-
 tiene bajo agitación durante 2 horas. Se diluye con agua y

1 se extrae con acetato de etilo, y luego se destila a sequedad. El residuo bruto (7,2 g) se cromatografía luego sobre sílice, eluyendo con una mezcla benceno-acetato de etilo (8-2).

5 Se aíslan por una parte 3,2 g de un producto de $R_f = 0,35$, que se recrystaliza con metiletiletona, para obtener 2,130 g del producto buscado (isómero anti), p. f. = 254°C , $(\alpha)_D^{20} = +164^{\circ} \pm 3,5^{\circ}$ (c = 0,6% etanol);
10 y por otra parte 2,6 g de un producto de $R_f = 0,21$, que se recrystaliza en etanol acuoso para obtener 1,875 g del producto buscado (isómero sin), p.f. = 246°C , $(\alpha)_D^{20} = +214,5^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 0,5% etanol).

EJEMPLO 3 - 3-O-metiloxima de 9α -fluoro- 16α -metil- 11β , 17α , 21 -trihidroxi-pregn- $1,4$ -dien- $3,20$ -diona (isómero anti e isómero sin)

15 Se disuelven 5 g de 9α -fluoro- 16α -metil- 11β , 17α , 21 -trihidroxipregna- $1,4$ -dien- $3,20$ -diona en 300 cm^3 de metanol. Se añaden 1,640 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina y se mantiene la suspensión obtenida a $22-23^{\circ}\text{C}$ durante 6 horas. Se añaden $15,3\text{ cm}^3$ de sosa N y se concentra a 100 cm^3 bajo vacío, a 40°C . Se añaden poco a poco 800 cm^3 de agua destilada. El producto cristaliza. Tras secado bajo vacío se obtienen 5,083 g de oxima que se purifica por cromatografía sobre sílice, utilizando como eluyente la mezcla
20 benceno-acetato de etilo (7-3). Así se aíslan por una parte 2,487 g de isómero anti. Recrystalizado en dimetoxipropano, el derivado presenta las constantes siguientes: p. f. = 196°C , $(\alpha)_D^{20} = +109,5^{\circ}$ (c = 0,58% etanol).

30

04058

Por otra parte se aíslan 1,802 g de un producto

1 - que se purifica por recristalización en dimetoxipropano.
Así se obtiene el producto buscado (isómero sin), que funde
a 198°C, $(\alpha)_D^{20} = +135^\circ$ (c = 0,54% etanol).

5 EJEMPLO 4 - 3-O-metiloxima de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-
-16 α -metil-pregn-4-en-3,20-diona (isómero anti e isómero
sin)

10 Se disuelven 12 g de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-
-16 α -metil-pregn-4-en-3,20-diona (preparada según el proce-
dimiento descrito en la patente británica 935.611) y 3,7 g
de clorhidrato de O-metilhidroxilamina en 600 cm³ de metá-
nol. Se agita la solución obtenida durante 2 horas, a tempe-
ratura ambiente. Se aísla por filtración el producto que ha
precipitado. Se lava y se seca, y así se obtienen 5,350 g
de producto que se recristaliza con metiletilcetona, y así
15 se obtienen 3,090 g del producto buscado, Rf = 0,41 (isóme-
ro anti), que funde a 262°C, $(\alpha)_D^{20} = +201^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,1%
cloroformo).

20 Se concentra el filtrado a aproximadamente 100
cm³ y se vierte en 100 cm³ de agua helada. Se filtra con
succión, se lava y se seca el precipitado obtenido. Se cro-
matografía sobre gel de sílice, eluyendo con la mezcla clo-
roformo-metanol (98-2). Se obtienen 3 g de isómero anti de
Rf = 0,41, y por otra parte 3,14 g de un producto de Rf =
0,30, que se recristaliza en isopropanol. Así se obtienen
25 1,536 g del producto buscado (isómero sin), que funde a
212°C, $(\alpha)_D^{20} = +252,5^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,7% cloroformo).

EJEMPLO 5 - 3-O-etiloxima de 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidro-
xi-16 α -metilpregn-4-en-3,20-diona (isómero anti e isómero
sin)

30
04058

Se ponen en suspensión 12 g de 9 α -fluoro-11 β ,

1 -17 α ,21-trihidroxi-16 α -metil-pregn-4-en-3,20-diona y 3,540
g de clorhidrato de O-etilhidroxilamina en 960 cm³ de meta-
nol. Se mantiene la solución obtenida tras 15 minutos de
5 reacción bajo agitación durante 4 horas a 20°C. Se vierte
la solución en agua helada, y se produce una precipitación.
Se filtra con succión, se lava y se seca el producto obte-
ni- do. Así se obtienen 12,8 g de un producto que se cromatogra-
fía sobre gel de sílice, eluyendo con la mezcla benceno-ace-
tato de etilo (7-3).

10 Así se recogen, por una parte, 6 g de un derivado
de Rf = 0,42 que se purifica por recristalización en isopro-
panol, y se obtienen 2,720 g del producto buscado (isómero
anti), que funde a 200°C, $(\alpha)_D^{20} = +171^\circ \pm 3,5^\circ$ (c = 0,57%
etanol),

15 y por otra parte 5 g de un producto de Rf = 0,27, que se re-
cristaliza en dimetoxipropano y así se obtienen 1,5 g del
producto buscado (isómero sin), que funde a 192°C, $(\alpha)_D^{20} =$
 $+228^\circ \pm 4,5^\circ$ (c = 0,5% etanol).

EJEMPLO 6 - 3-O-acetiloxima de 21-acetiloxi-9 α -fluoro-
20 -11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-pregn-4-en-3,20-diona (isó-
mero anti e isómero sin)

Se ponen en suspensión 8,2 g de 21-acetiloxi-9 α -
-fluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-pregn-4-en-3,20-dio-
na y 1,7 g de clorhidrato de hidroxilamina en 80 cm³ de eta-
25 nol. Se agita la suspensión obtenida durante 20 horas a tem-
peratura ambiente. Se expulsa el etanol y se recoge con
éter isopropílico el residuo. Se filtran los cristales obte-
nidos, y se secan. Así se obtienen 10,3 g de un producto
que se disuelve en 40 cm³ de piridina y 20 cm³ de anhídrido
acético. Se calienta a 60°C durante 1 hora esta solución, y

1 se vierte en una mezcla de agua-hielo. Se filtra, se lava y se secan los cristales obtenidos. Así se obtienen 9,7 g de un producto que se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo en la mezcla cloroformo-acetona (9-1).

5 Se aíslan por una parte 4,2 g de un producto de $R_f = 0,50$, que se recristaliza en acetona. Así se obtienen 3,4 g del producto buscado (isómero anti), que funde a 260°C .

Espectro de RMN CDCl_3 (60 MHz)

10 ^4H etilénico 362 Hz
 ^{11}H 254-264 Hz
 $^{18}\text{CH}_3$ 61 Hz
 $^{19}\text{CH}_3$ 86 Hz
 $^{16}\alpha\text{CH}_3$ 51-58 Hz

15 Se aíslan por otra parte 4,5 g de un producto de $R_f = 0,30$, que se recristaliza en acetona. Así se obtienen 3,3 g del producto buscado (isómero sin), que funde a 140°C .

Espectro de RMN CDCl_3 (60 MHz)

20 ^4H etilénico 386 Hz
 ^{11}H 254 - 264 Hz
 $^{18}\text{CH}_3$ 60,5 Hz
 $^{19}\text{CH}_3$ 87,5 Hz
 $^{16}\alpha\text{CH}_3$ 51-58 Hz

25 EJEMPLO 7 - 3-O-metiloxima de 21-acetiloxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-pregn-4-en-3,20-diona (isómero anti e isómero sin)

30 Se ponen en solución 14,350 g de 21-acetiloxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-pregn-4-en-3,20-diona en $1:150\text{ cm}^3$ de metanol. Se añaden a 45°C 4,010 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina. Se mantiene la mezcla de reac-

1' ción bajo agitación durante 25 minutos, se concentra a 150
 cm³ y se vierte en agua helada. El producto que ha precipi-
 tado se filtra con succión, se lava y se seca. Se obtienen
 14,840 g de un producto que se cromatografía sobre sílice,
 5 eluyendo con la mezcla cloroformo-acetona (95-5).

Se separan por una parte 6,60 g de un producto de
 Rf = 0,31 que se recristaliza en isopropanol. Así se obtie-
 nen 5,800 g de isómero anti buscado, que funde a 252°C,
 (α)_D²⁰ = +205° ± 3° (c = 0,7% etanol),

10 y por otra parte 3,90 g de un producto de Rf = 0,15, que se
 recristaliza en isopropanol. Así se obtienen 3,260 g del
 producto buscado (isómero sin), (α)_D²⁰ = +258° ± 4° (c =
 0,5% etanol).

15 EJEMPLO 8 - 2- [[9 α -fluoro-11 β , 17 α -21-trihidroxi-16 α -
 -metil-20-oxopregn-4-en-3-iliden)-amino]-oxi]-acetato de me-
 tilo (isómero anti e isómero sin)

Se ponen en suspensión 5 g de 9 α -fluoro-11 β ,
 17 α -21-trihidroxi-16 α -metilpregn-4-en-3,20-diona y 1,66 g
 de hemiclорhidrato de ácido aminooxiacético en 200 cm³ de
 20 metanol. El producto se disuelve poco a poco. La solución
 obtenida se agita a 22-23°C durante 19 horas. Se concentra
 a sequedad y se recoge el residuo con 200 cm³ de agua y 20
 cm³ de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico.
 Se filtra con succión, se lava y se seca el producto obteni-
 25 do, y se aíslan 6 g de un producto que se cromatografía so-
 bre sílice, eluyendo con la mezcla benceno-acetato de etilo
 (5-5). Se aíslan por una parte 2 g de un producto de Rf =
 0,23, que se purifica por recristalización en 2,2-dimetoxi-
 propano, para obtener el producto buscado (isómero anti),
 que funde a 173°C, (α)_D²⁰ = +39 ± 2,5° (c = 1% etanol).

1 Por otra parte se aíslan 1,857 g de un producto
de $R_f = 0,19$ que se purifica por cromatografía y recristali-
zación en dimetoxipropano e isopropanol, para obtener el
producto buscado (isómero sin), que funde a 208°C , $(\alpha)_D^{20} =$
5 $+212^{\circ} \pm 4^{\circ}$ (c = 0,4% etanol).

EJEMPLO 9 - Acido 2-[[[9 α -fluoro-11 β ,17 α -21-trihidroxi-
-16 α -metil-20-oxopregn-4-en-3-iliden)-amino]-oxi]-acético
(isómero sin)

10 Se ponen en suspensión 3,78 g del producto prepa-
rado en la etapa precedente (isómero sin) en 38 cm^3 de eta-
nol. Se añaden, bajo agitación $11,7\text{ cm}^3$ de una solución nor-
mal de sosa. Se agita 10 minutos a 22°C , se enfría la solu-
ción obtenida en baño de hielo, se añaden 400 cm^3 de agua
destilada y $11,7\text{ cm}^3$ de ácido clorhídrico N. Se lavan y se-
15 can los cristales obtenidos. Así se aíslan 2,911 g de un
producto que se pone en solución en 100 cm^3 de dioxano. Se
filtra un ligero compuesto insoluble, y se lleva a sequedad.
Se purifica el producto obtenido por recristalización en 10
 cm^3 de acetato de etilo, cebando la cristalización, añadien-
20 do gota a gota 3 cm^3 de éter isopropílico. Se filtra con
succión y se lavan por empastado con acetato de etilo helado,
los cristales obtenidos, y luego con éter isopropílico.
Tras secado bajo vacío, se obtienen 2,124 g del producto
buscado (isómero sin), que funde a 236°C , $(\alpha)_D^{20} = +207^{\circ} \pm$
25 4° (c = 0,5% etanol).

EJEMPLO 10 - Acido 2-[[[9 α -fluoro-11 β ,17 α -21-trihidroxi-
-16 α -metil-20-oxopregn-4-en-3-iliden)-amino]-oxi]-acético
(isómero anti)

30 Se ponen en suspensión 4,650 g del producto prepa-
rado en el ejemplo 8 (isómero anti) en 47 cm^3 de etanol.

1 Luego se introducen lentamente 14,5 cm³ de sosa N. Se agita
10 minutos a 20°C y se diluye la solución obtenida con agua
helada. Después se añaden 14,5 cm³ de una solución normal
de ácido clorhídrico. Se filtra el producto cristalizado,
5 se lava con agua y se seca.

Se obtienen 3,477 g de un producto que se purifi-
ca por recristalización en 2,2-dimetoxipropano. Así se ob-
tienen 1,976 g del producto buscado (isómero anti), que fun-
de a 211°C, $(\alpha)_D^{20} = +151^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,47% etanol).

10 EJEMPLO 11 - 3-O-metiloxima de 21-acetiloxi-11 β ,17 α -dihid-
droxi-16 α -metil-pregn-4-en-3,20-diona (isómero sin e isóme-
ro anti)

Se ponen en suspensión 10,2 g de 21-acetiloxi-
-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-pregn-4-en-3,20-diona, des-
15 crita en la patente belga n^o 564.914, y 2,2 g de clorhidra-
to de O-metilhidroxilamina en 800 cm³ de metanol. Se agita
durante cinco horas a la temperatura ambiente. Se vierte la
mezcla de reacción en una mezcla de agua y de hielo, se fil-
tran los cristales formados, se lavan con agua y se secan.
20 Se obtienen 8,6 g de producto de una primera cosecha. Se so-
meten las aguas madres a extracción con acetato de etilo, y
se lleva la fase orgánica bajo vacío a 40°C. Así se obtie-
nen 2 g de producto de una segunda cosecha. Se reúnen las
dos fracciones de productos obtenidos, y se cromatografía
25 sobre sílice; eluyente: benceno-acetato de etilo (7-3). Se
aislan por una parte las fracciones de Rf = 0,70, y así se
obtienen 4,6 g del producto buscado (isómero anti), que fun-
de a 185°C.

Espectro de RMN (CDCl₃)

H₄ etilénico a 5,69 p.p.m.

1 Se aíslan por otra parte las fracciones de $R_f = 0,40$. Así se obtienen 3,2 g del producto buscado (isómero sin), que funde a 182°C .

Espectro de RMN (CDCl_3)

5 H_4 etilénico a 6,33 p.p.m.

EJEMPLO 12 - 3-O-metiloxima de $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi- 16α -metil-pregn-4-en-3,20-diona (isómero anti)

10 Se disuelven 4,2 g del producto preparado en el ejemplo 1, isómero anti, en una solución que contiene 4 cm^3 de potasa metanólica 1N en 60 cm^3 de metanol. Se mantiene la solución bajo agitación durante 30 minutos, a $20-25^{\circ}\text{C}$. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se filtra, se lavan y se secan los cristales obtenidos. Se obtienen 3 g de producto que se purifica por recristalización en acetato de etilo; así se obtienen 2,9 g del producto buscado, que funde a $220-222^{\circ}\text{C}$, $(\alpha)_D^{20} = +168^{\circ} \pm 3,5^{\circ}$ ($c = 1\%$ cloroformo).

Espectro de RMN CDCl_3

H_4 etilénico a 5,73 p.p.m.

EJEMPLO 13 - 3-O-metiloxima de $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi- 16α -metil-pregn-4-en-3,20-diona (isómero sin)

20 Se disuelven 2,9 g del producto preparado en el ejemplo 1 (isómero sin) en una solución que contiene 45 cm^3 de metanol y 3 cm^3 de potasa metanólica 1N. Se abandona la solución obtenida durante 30 minutos a $20-25^{\circ}\text{C}$. Se vierte la mezcla de reacción en una mezcla de agua y hielo. Se obtiene una solución lechosa que se somete a extracción con acetato de etilo. Se lleva a sequedad bajo presión reducida a 40°C . Se empasta el extracto seco con éter isopropílico, se filtra y se seca. Se obtienen 2,1 g de un producto que se purifica por recristalización en éter isopropílico a re-

1 flujo. Así se obtienen 1,9 g del producto buscado, que funde a 167°C, $(\alpha)_D^{20} = +228^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,8% CHCl₃).

Espectro de RMN (CDCl₃)

H₄ etilénico a 6,316 p.p.m.

5 EJEMPLO 14 - 3-O-metiloxima de 21-acetiloxi-9 α -fluoro-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metil-pregn-4-en-3,20-diona (isómero sin e isómero anti)

10 Se disuelven 15 g de 21-acetiloxi-9 α -fluoro-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metil-pregn-4-en-3,20-diona y 4,040 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina en 1.200 cm³ de metanol. Se mantiene bajo agitación la solución obtenida durante tres horas a 20°C. Luego se concentra la mezcla de reacción a 300 cm³, y luego se vierte en agua helada. Se mantiene bajo agitación durante media hora, y luego se filtra con succión y se lavan los cristales obtenidos con una solución acuosa de bicarbonato sódico, y luego con agua. Se secan los cristales bajo vacío, en presencia de anhídrido fosfórico. Se obtienen 15,2 g de un producto que se cromatografía sobre sílice; eluyente: cloroformo-acetona (9-1). Se aíslan por una parte 6,05 g de un producto de R_f = 0,34, que se purifica por recristalización en isopropanol, y luego por recristalización en dimetoxipropano, para obtener 3,73 g del producto buscado (isómero anti), que funde a 198°C, $(\alpha)_D^{20} = +172^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,6% EtOH).

25 Espectro de RMN (CDCl₃)

H₄ etilénico a 5,82 p.p.m.

30 Se aíslan por otra parte 4,20 g de un producto de R_f = 0,17, que se recristaliza en isopropanol para obtener 3,760 g del producto buscado (isómero sin), que funde a 218°C, $(\alpha)_D^{20} = +219^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,5% EtOH).

1

Espectro de RMN (CDCl₃)H₄ etilénico a 6,43 p.p.m.

5

EJEMPLO 15 - 3-O-metiloxima de 21-acetiloxi-9 α -fluoro-
-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona
(isómero sin e isómero anti)

10

Se disuelven 15 g de 21-acetiloxi-9 α -fluoro-
-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona
y 4,433 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina, en 900
cm³ de metanol. Se mantiene la solución obtenida bajo agi-
tación durante cinco horas a 22°C. Se añaden 41 cm³ de una
solución normal de sosa, y se concentra a 100 cm³ a 40°C.
Se añade al concentrado un litro de agua destilada. Se hie-
la, se filtra con succión, se lava con agua y se secan los
15 cristales obtenidos. Así se obtienen 16,530 g de un produc-
to que se cromatografía con sílice; eluyente: cloroformo-
-acetona (9-1).

15

20

Así se aíslan por una parte 6,1 g de un producto
de R_f = 0,35 que funde a 262°C, que se purifica por recris-
talización en isopropanol, y luego por recristalización en
metiletilcetona. Así se obtiene el producto buscado (isóme-
ro anti), que funde a 264°C, (α)_D²⁰ = +117° ± 3° (c = 0,54%
piridina).

25

Espectro de RMN (CDCl₃)H₄ etilénico a 6,02 p.p.m.30
04058

1 También se aíslan por otra parte 5,6 g de un pro-
ducto de $R_f = 0,2$, que se purifica por recristalización en
2,2-dimetoxipropano. Así se obtiene el producto buscado
(isómero sin), que funde a 193°C , $(\alpha)_D^{20} = 143^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$
5 ($c = 1\% \text{ EtOH}$).

Espectro de RMN (CDCl_3)

H_4 etilénico a 6,683 p.p.m.

EJEMPLO 16 - 3-O-(ciclopentil)-oxima de 9 α -fluoro-16 α -me-
10 til-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-pregn-4-en-3,20-diona (isómero
sin e isómero anti)

Se disuelven 10 g de 9 α -fluoro-16 α -metil-11 β ,
17 α ,21-trihidroxi-pregn-4-en-3,20-diona y 3,820 g de clor
15 hidrato de O-ciclopentilhidroxilamina en 600 cm^3 de metá-
nol. Se mantiene la solución obtenida durante 15 horas bajo
agitación, y se añaden $27,8 \text{ cm}^3$ de una solución normal de
sosa. Se concentra a 100 cm^3 . Se diluye con agua, se lava,
se filtra con succión y se seca el producto obtenido. Se
obtienen 11,9 g de un producto que se cromatografía sobre
sílice; eluyente: benceno-acetato de etilo (7-3).

20 Se aíslan por una parte 5,8 g de producto de R_f
 $= 0,33$, que se purifica por recristalización en metiletil-
cetona, y luego con acetato de etilo. Así se obtiene el
producto buscado (isómero anti) que funde a 228°C . $(\alpha)_D^{20}$
 $= +159,5^{\circ} \pm 3,5^{\circ}$ ($c = 0,6\%$, EtOH).

25 Espectro de RMN (CDCl_3)

H_4 etilénico a 5,86 p.p.m.

Por otra parte se aíslan 4,6 g de un producto de
 $R_f = 0,17$, que se purifica por recristalización en dimetoxi
30 propano, y luego en una mezcla de éter isopropílico y clo-
ruro de metileno. Así se obtiene el producto buscado (isó-

1 -mero sin) que funde a 212°C, $(\alpha)_D^{20} = +228^\circ \pm 3,5^\circ$ (c = 0,5% EtOH).

Espectro de RMN (CDCl₃)

H₄ etilénico a 6,42 p.p.m.

5 EJEMPLO 17 - 3-(2-etoxicarbonilhidrazona) de 9 α -fluoro-16 α -metil-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona (isómero sin e isómero anti)

10 Se disuelven con agitación y bajo corriente de nitrógeno 15,9 g de carbazato de etilo en 1.050 cm³ de etanol. Luego se añaden a la solución obtenida 76 cm³ de ácido clorhídrico 2N, y 15 g de 9 α -fluoro-16 α -metil-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona. Se mantiene la solución obtenida bajo agitación durante 48 horas, a temperatura ambiente. Después se añaden 152 cm³ de una solución normal de sosa. Se destila el etanol y se añade un
15 litro de agua. Se filtra con succión, se lava y se seca el precipitado formado. Así se obtienen 18,6 g de un producto que se cromatografía con sílice; eluyente: benceno-acetato de etilo (2-8).

20 Se aíslan por una parte 5,210 g de un producto de R_f = 0,3, que se materializa con dimetoxipropano. Así se obtiene el producto buscado (isómero anti), que funde a 190°C, $(\alpha)_D^{20} = +94,5^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,9% EtOH).

Espectro de RMN (CDCl₃)

25 H₄ etilénico a 6,18 p.p.m.

30 Se aíslan por otra parte 5,630 g de un producto de R_f = 0,25, que se purifica por recristalización en isopropanol y luego en metiletilcetona. Así se obtiene el producto buscado (isómero sin); que funde a 300°C, $(\alpha)_D^{20} = 148,5^\circ \pm 3,5^\circ$ (c = 0,5% EtOH).

1

Espectro de RMN (DMSO) H_4 etilénico a 6,7 p.p.m.

5

EJEMPLO 18 - Semicarbazona de 9 α -fluoro-16 α -metil-11 β ,
17 α ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona (isómero sin
e isómero anti)

10

Se disuelven 10 g de 9 α -fluoro-16 α -metil-11 β ,
17 α ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona y 3,412 g de
clorhidrato de semicarbazida en 600 cm³ de metanol. Se man-
tiene bajo agitación y bajo corriente de nitrógeno durante
16 horas a 20-22°C. Luego se añaden 30,6 cm³ de una solu-
ción normal de sosa. Se lleva a sequedad bajo presión redu-
cida a 40°C. Se empasta el extracto seco con agua, se fil-
tra con succión, se lava y se seca. Se obtienen 10,6 g de
un producto que se cromatografía sobre sílice; eluyente:
15 cloroformo-metanol (9-1).

15

Se aíslan por una parte 5,3 g de un producto de
Rf = 0,18, que se empasta en dimetoxipropano. Así se obtie-
ne el producto buscado (isómero sin), que funde a 300°C,
(α)_D²⁰ = +206° ± 4° (c = 0,5% EtOH).

20

Espectro de RMN (DMSO) H_4 etilénico a 6,75 p.p.m.

25

Se aíslan por otra parte 3,8 g de un producto de
Rf = 0,12 que se purifica por recristalización en isopropa-
nol, y luego en metiletiletona. Así se obtiene el produc-
to buscado (isómero anti), (α)_D²⁰ = +78,5° ± 2,5° (c = 0,6%
EtOH).

Espectro de RMN (DMSO) H_4 etilénico a 5,93 p.p.m.

30

EJEMPLO 19 - 3-O-(fenilaminocarbonil)-oxima de 21-acetil-
oxi-11 β ,17 α -dihidroxi-9 α -fluoro-16 α -metil-pregn-4-en-

1 -3,20-diona (isómero anti e isómero sin)

Se disuelven 23,2 g del producto preparado en el ejemplo 1 (mezcla de isómero anti e isómero sin) en 370 cm³ de éter etílico. Luego se añaden a 20°C 6,14 cm³ de isocianato de fenilo. Se extrae con acetato de etilo el precipitado formado, se lava, seca, filtra y lleva a sequedad el producto obtenido. Así se obtienen 29 g de un producto que se cromatografía sobre sílice; eluyente: benceno-acetato de etilo (8-2).

10 Se aíslan por una parte 7,4 g de un producto de Rf = 0,17, que se purifica por cromatografía sobre sílice y empastado con éter isopropílico a reflujo. Así se obtienen 5,21 g del producto buscado (isómero anti), que funde a 142-166°C.

15 Espectro de RMN (CHCl₃)

NH a 8,33 p.p.m.

H₄ etilénico a 5,92 p.p.m.

Por otra parte se aíslan 5,6 g de un producto de Rf = 0,11, que se purifica por recristalización en etanol y luego en isopropanol. Así se obtienen 4,15 g del producto buscado (isómero sin), que funde a 212°C.

20

Espectro de RMN (CDCl₃)

NH a 8,28 p.p.m.

H₄ etilénico a 6,59 p.p.m.

25

EJEMPLO 20 - 3-O-(fenilaminocarbonil)-oxima de 9 α -fluoro-16 α -metil-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-pregn-4-en-3,20-diona (isómero sin)

Se ponen en suspensión a 0°C 2,4 g de 3-O-(fenilaminocarbonil)-oxima de 21-acetiloxi-11 β ,17 α -dihidroxi-9 α -fluoro-16 α -metil-pregn-4-en-3,20-diona (isómero sin).

30

1 obtenida en el ejemplo 9, en 212 cm³ de etanol. Luego se
añaden 5 cm³ de una solución normal de sosa. Se mantiene
la solución obtenida bajo agitación durante diez minutos,
a 0°C, y se vierte en un litro de agua helada. Se concen-
5 tra suavemente bajo presión reducida, hasta que haya preci-
pitación. Se hiela, se filtra con succión, se lava con agua
y se seca el producto bruto, que se cromatografía sobre sí-
lice, eluyendo con benceno.

Así se obtienen 1,520 g de un producto de Rf =
10 0,18, que se purifica por recristalización en metanol. Así
se obtiene el producto buscado, que funde a 254°C, (α)_D²⁰
= +227° (c = 0,1% etanol).

Espectro de RMN (DMSO)

H₄ etilénico a 6,45 p.p.m.

15 NH a 9,67 p.p.m.

EJEMPLO 21 - 3-O-(fenilaminocarbonil)-oxima de 9 α -fluoro-
-16 α -metil-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-pregn-4-en-3,20-diona
(isómero anti)

Se disuelven 2,350 g de 3-O-(fenilaminocarbonil)-
20 -oxima de 21-acetiloxi-11 β ,17 α -dihidroxi-9 α -fluoro-16 α -
-metil-pregn-4-en-3,20-diona (isómero sin), obtenida en el
ejemplo 9, en 18,8 cm³ de etanol. Luego se añaden a 0°C
6,1 cm³ de una solución normal de sosa. Se agita durante
diez minutos a 0°C. Se diluye con agua y se extrae con ace-
25 tato de etilo. Así se aíslan 2,02 g de un producto que se
cromatografía sobre sílice (eluyente: cloroformo-acetona
(9-1)).

Así se aíslan 1,83 g del producto bruto buscado,
Rf = 0,23, que se empasta en éter isopropílico, se filtra
30 con succión, se lava con éter isopropílico y se seca. Así

1 se obtiene el producto buscado, que funde a 165°C , $(\alpha)_{\text{D}}^{20}$
= $+135^{\circ}$ ($c = 0,1\%$ etanol).

Espectro de RMN (CDCl_3)

H_4 etilénico a 5,98 p.p.m.

5 NH a 8,45 p.p.m.

EJEMPLO 22 - Ejemplo de composiciones farmacéuticas

Se han preparado comprimidos con 5 mg de 3-O-me-
tiloxima de 9α -fluoro- 11β , 17α ,21-trihidroxi- 16α -metil-
-pregn-4-en-3,20-diona (isómero sin).

10 Excipiente: c.s. para un comprimido terminado
a . . . 50 mg.

Detalles del excipiente (talco, almidón, esteara
to de magnesio).

EJEMPLO 23 - Ejemplo de composiciones farmacéuticas

15 Se han preparado comprimidos con 5 mg de 3-O-(fe-
nilaminocarbonil)-oxima de 9α -fluoro- 16α -metil- 11β , 17α ,
21-trihidroxi-pregn-4-en-3,20-diona (isómero anti).

Excipiente: c.s. para un comprimido terminado
a . . . 50 mg.

20 Detalles del excipiente (talco, almidón, esteara
to de magnesio).

25

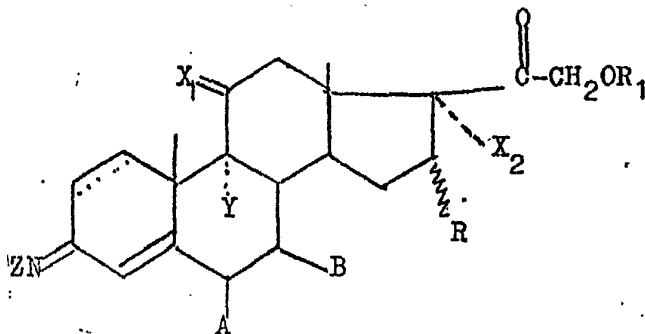
30

04058

REIVINDICACIONES

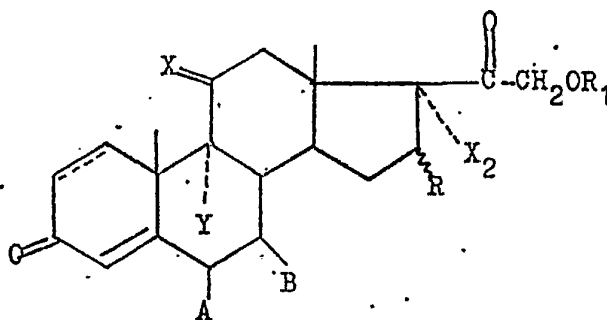
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para preparar nuevos derivados de preg-4-eno de fórmula I:



en la que X_1 representa una agrupación oxo o una agrupación $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$, Y representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R_1 representa un átomo de hidrógeno o un resto acilo que contiene de 1 a 18 átomos de carbono, X_2 representa un átomo de hidrógeno o una agrupación hidroxilo, R en posición 16α o 16β representa un átomo de hidrógeno, una agrupación hidroxilo o una agrupación metilo, Z representa o bien una agrupación hidroxilo, o bien una agrupación alcoholoxi o cicloalcoholoxi que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, o bien una agrupación aciloxi que contiene de 1 a 18 átomos de carbono, o bien una agrupación aminocarboniloxi OCONHW , en la que W representa un radical hidrocarbonado que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, o

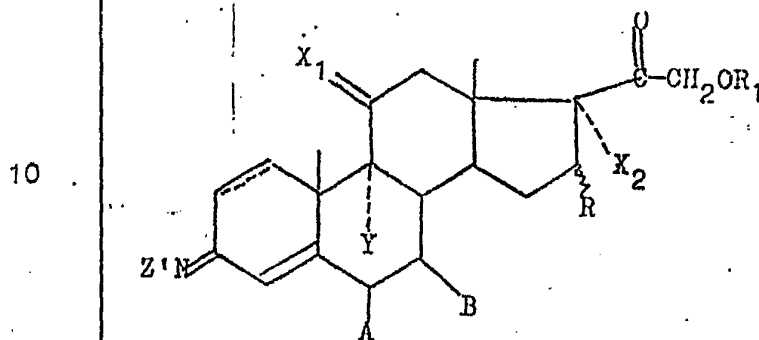
1 bien una agrupación $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}_2$ en la que R_2 representa un
 átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1
 a 12 átomos de carbono, o bien una agrupación NHCO_2R_3 , re-
 presentando R_3 un radical hidrocarbonado que contiene de 1
 5 a 12 átomos de carbono, o bien una agrupación NHCONH_2 , los
 trazos de puntos del ciclo A representan un eventual doble
 enlace en 1(2), y o bien A y B representan cada uno un áto-
 mo de hidrógeno en posición 6 y en posición 7, o bien A re-
 presenta una agrupación metilo o un átomo de cloro o de
 10 flúor en posición 6, y B representa un átomo de hidrógeno,
 o bien A y B forman juntos un doble enlace carbono-carbono
 en 6(7), con la condición de que si el ciclo A lleva una
 insaturación etilénica en 1(2), representando A un átomo
 de hidrógeno o de flúor, B un átomo de hidrógeno, Y un áto-
 15 mo de hidrógeno o de flúor, X_2 un átomo de hidrógeno o una
 agrupación hidroxilo, y R un radical metilo, Z no represen-
 ta una agrupación hidroxilo; caracterizado porque se some-
 te un compuesto de fórmula II:



25

en la que los diversos sustituyentes y los trazos de pun-
 tos del ciclo A conservan el mismo significado que antes,
 a la acción de un compuesto de fórmula $\text{H}_2\text{NZ}'$ (III), en la
 que Z' representa una agrupación hidroxilo, una agrupación
 30 alcohiloxi o cicloalcohiloxi que contiene de 1 a 12 átomos

1 de carbono, una agrupación $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}_2$, conservando R_2 el
 mismo significado que antes, una agrupación NHCO_2R_3 , con-
 5 servando R_3 el mismo significado que antes, o una agrupa-
 ción NHCONH_2 , o a la acción de una sal de adición de este
 compuesto de fórmula (III), para obtener el compuesto co-
 rrespondiente de fórmula I_A:



15 que se somete si se desea, en el caso de que Z' represente
 una agrupación hidroxilo, a la acción de un agente de este-
 rificación para obtener el compuesto de fórmula I en la
 que Z representa una agrupación aciloxi, o a la acción de
 un compuesto de fórmula $\text{W-N}=\text{C}=\text{O}$, en la que W conserva
 el mismo significado que antes, para obtener el compuesto
 20 de fórmula I en la que Z representa una agrupación $\text{O}=\text{CNHW}$.

25 2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a,
 caracterizado porque además se somete un compuesto de fór-
 mula I obtenido, en la que R_1 representa un radical acilo
 que contiene de 1 a 18 átomos de carbono, a la acción de
 un agente de saponificación, para obtener el compuesto de
 fórmula I correspondiente, en la que R_1 representa un áto-
 mo de hidrógeno.

30 3a.- Procedimiento según la reivindicación 1a,
 caracterizado porque además se somete un compuesto de fór-

1 -mula I_A obtenido, en la que Z' representa una agrupación
-O-CH₂-CO₂R₂, en la que R₂ representa un radical alcohilo
que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, a la acción de
un agente de saponificación, para obtener un compuesto de
5 fórmula I, en la que Z representa una agrupación -O-CH₂-CO₂H.

4ª.- Procedimiento según una cualquiera de las
reivindicaciones 1ª, 2ª ó 3ª, caracterizado porque se pre-
paran los compuestos de fórmula I, según ha sido definida
en la reivindicación 1ª, en la que Z no representa una
10 agrupación hidroxilo ni alcohiloxi, cuando X₂ representa
una agrupación hidroxilo, R e Y representan un átomo de hi-
drógeno y A y B representan cada uno un átomo de hidrógeno.

5ª.- Procedimiento para preparar nuevos deriva-
dos de pregn-4-eno.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 16. MAY 1978

20

P.A.

Albert d'Elizaburu
Por P.A.

25

04058

F C M