



248064

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
en
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 30 Rockefeller Plaza, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROIDES DE LA SERIE DEL PREGNENO, PREGNADIENO O PREGNATRIENO".

Este invento se refiere a nuevos pregnadienos. Mas en particular se refiere a 6 α -metil-1,4-pregnadienos sustituidos, productos intermedios y métodos de preparación de los mismos.

5 Es bien conocido el extenso uso de la prednisona y prednisolona en el campo de los esteroides. Si bien estos compuestos son 1,4-pregnadienos y activos terapéuticamente, su empleo continuado, en particular durante largos periodos de tiempo, puede producir reacciones secundarias perjudiciales, como la retención de sodio y agua, úlcera péptica, interferencia con el equilibrio psíquico, etc.

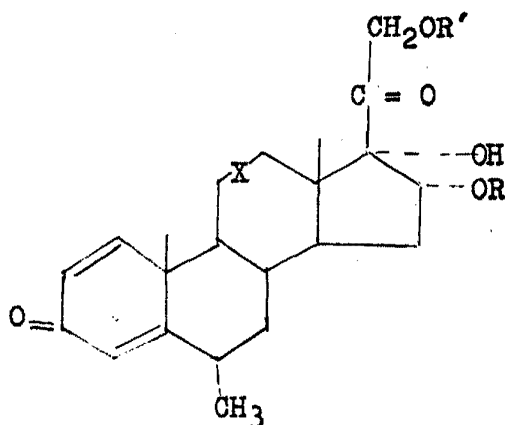
10



248064

Hemos descubierto ahora que los compuestos que tienen la fórmula general siguiente producen un mínimo de efectos secundarios y poseen, al mismo tiempo, una actividad glucocorticoide elevada:

5



10

en la que R y R' son hidrógenos o radicales alcanilo inferiores, X es un radical divalente del grupo que consta de los radicales -CHOH- y $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$.

15

Los presentes compuestos son sólidos cristalinos con punto de fusión relativamente elevado, que son insolubles normalmente en agua y ligeramente solubles en los disolventes orgánicos usuales.

20

De acuerdo con este invento, se consigue un procedimiento de preparación de Δ^4 -esteroides de la serie del pregneno, pregnadieno o pregnatrieno, 6α -R-sustituídos, siendo R un grupo alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo o un grupo heterocíclico y estando R unido a la posición 6 a través de un átomo de carbono, que comprende:

25

(a) Tratar el correspondiente $5\alpha,6\alpha$ -epoxi-esteroide con una cantidad suficiente de un reactivo de Grignard y aislar el 5α -hidroxi-esteroide 6β -R-sustituído.

30

(b) y a continuación deshidratar para introducir la



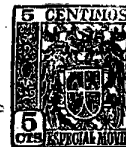
248064

Δ^4 -insaturación e isomerizar el sustituyente en 6β a la posición 6α .

5 Por otra parte, este invento proporciona un procedimiento de acuerdo con lo anterior, en el que el reactivo de Grignard empleado tenga un máximo de 10 átomos de carbono, y sea de preferencia un compuesto de Grignard de alquilo inferior. Para llevar a cabo el proceso, la reacción puede continuar durante un periodo de unas 5 a unas 48 horas, a una temperatura desde unos 30° C. a unos 175° C. El proceso en su totalidad, o una parte del mismo, puede realizarse en atmósfera --
10 inerte. Por otra parte, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, cuando haya presentes otros sustituyentes en el 5α , 6α -epoxi-esteroide que puedan reaccionar con -- los reactivos de Grignard, estos pueden regenerarse durante el
15 aislamiento del 6β -R-sustituido- 5α -hidroxiesteroide en la fase (a).

Los compuestos del presente invento se preparan por un proceso en varias fases, a partir del 3,20-bis-etilendioxi-
20 5α , 6α -epoxi-pregnano- 11β , 17α , 21-triol descrito en el Journal of the American Chemical Society 78, página 984 (marzo 1956). Este compuesto se hace reaccionar con bromuro de metilmagnesio en un disolvente, produciendo el correspondiente 5α -hidroxi- 6β -metil-pregnano (II). El último compuesto se hace reaccionar con anhídrido crómico en un disolvente, obtenien-
25 do el correspondiente 11-ceto-pregnano (II AD). Este último compuesto se hidroliza en medio ácido, para eliminar el grupo etilendioxo en la posición 3 y producir el correspondiente 3-ceto-pregnano (III B). Este último compuesto se trata con un hidróxido de metal alcalino produciendo la 20-etilendioxo-
30 17α , 21-dihidroxi- 6α -metil-4-pregnano-3,11-diona (IV A).

248064



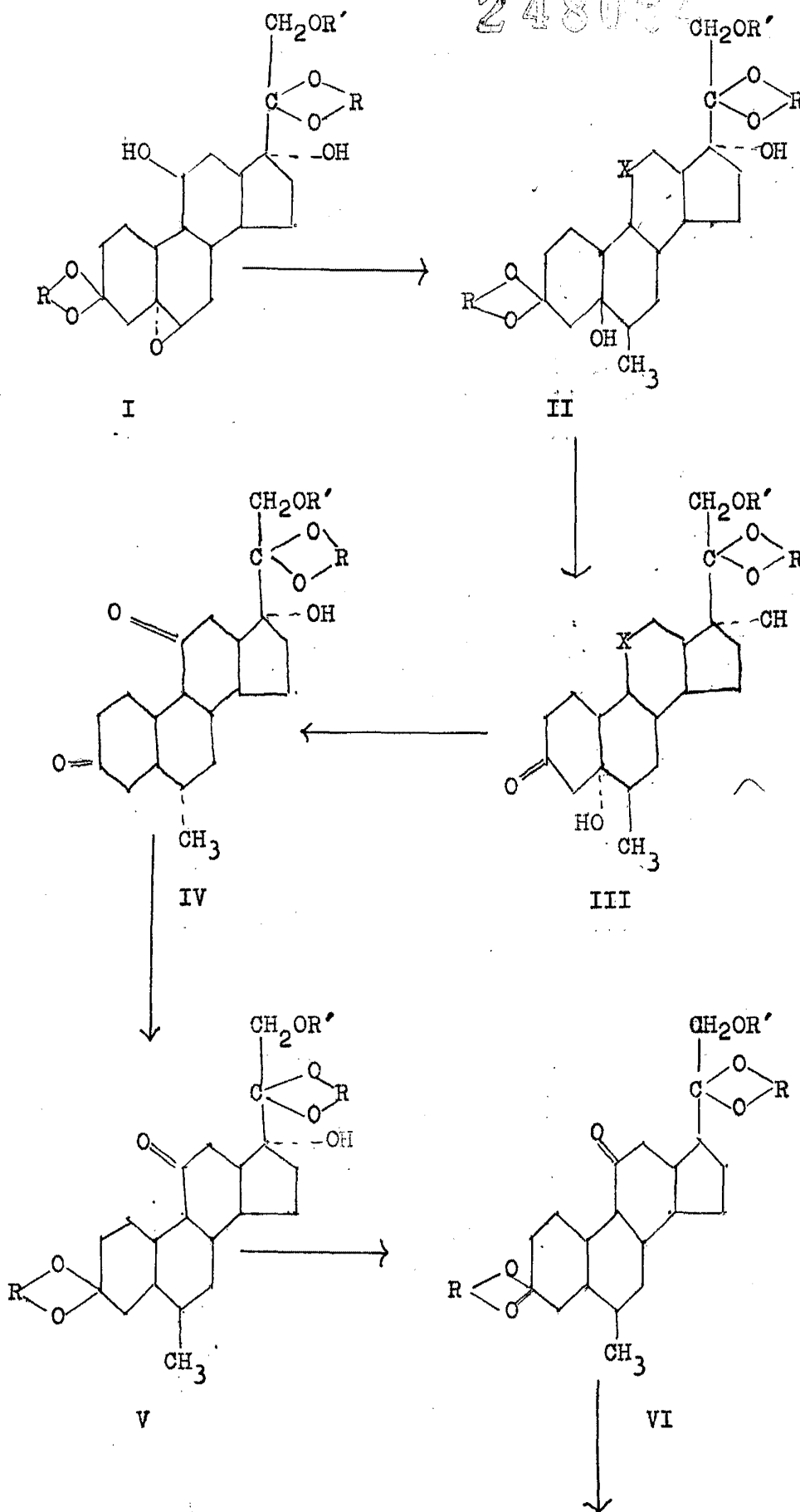
El último compuesto se hace reaccionar con anhídrido acético produciendo el correspondiente 21-acetato y posteriormente con etilenglicol y ácido para-toluensulfónico monohidratado produciendo el compuesto (V B). El último compuesto se hace reaccionar con cloruro de tionilo, produciendo el correspondiente doble enlace 16,17 (VI B). El tratamiento del último con hidru-
5 ro de boro y sodio en presencia de un alcali y tetrahidrofurano produce el 3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5,16-pregnadien-11 β ,21-diol (VII A).

10 El último compuesto, cuando se trata con ácido ósmico, produce el ester ósmico, que por descomposición con alcohol, un sulfito de metal alcalino y bicarbonato, produce el 3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5-pregnen-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol (VIII A). Asimismo, cuando el 3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5,16-pregnadien-11 β ,21-diol se calienta con alcohol y ácido sulfúrico pro-
15 duce la correspondiente 11 β ,21-dihidroxi-6 α -metil-4,16-pregnadien-3,20-diona (VIII aA). El último compuesto, cuando se trata con ácido ósmico en solución, produce un osmato que, por descomposición, da lugar al correspondiente 16,17-dihidroxi-4-pregнено (IX AC). El compuesto (VIII A) anterior, cuando se calienta con ácido sulfúrico y alcohol produce la 11 β ,16 α ,
20 17 α ,21-tetrahidroxi-6 α -metil-4-pregnen-3,20-diona (IX AC). El último compuesto se esterifica con anhídrido acético, seguido de calefacción en solución con dióxido de selenio, produciendo la 16 α ,21-diacetoxi-11 β ,17 α -dihidroxi-6 α -metil-1,4
25 pregnadieno-3,20-diona (X BC). El último compuesto, por hidrólisis con un carbonato de metal alcalino produce la 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-6 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona (X AC).

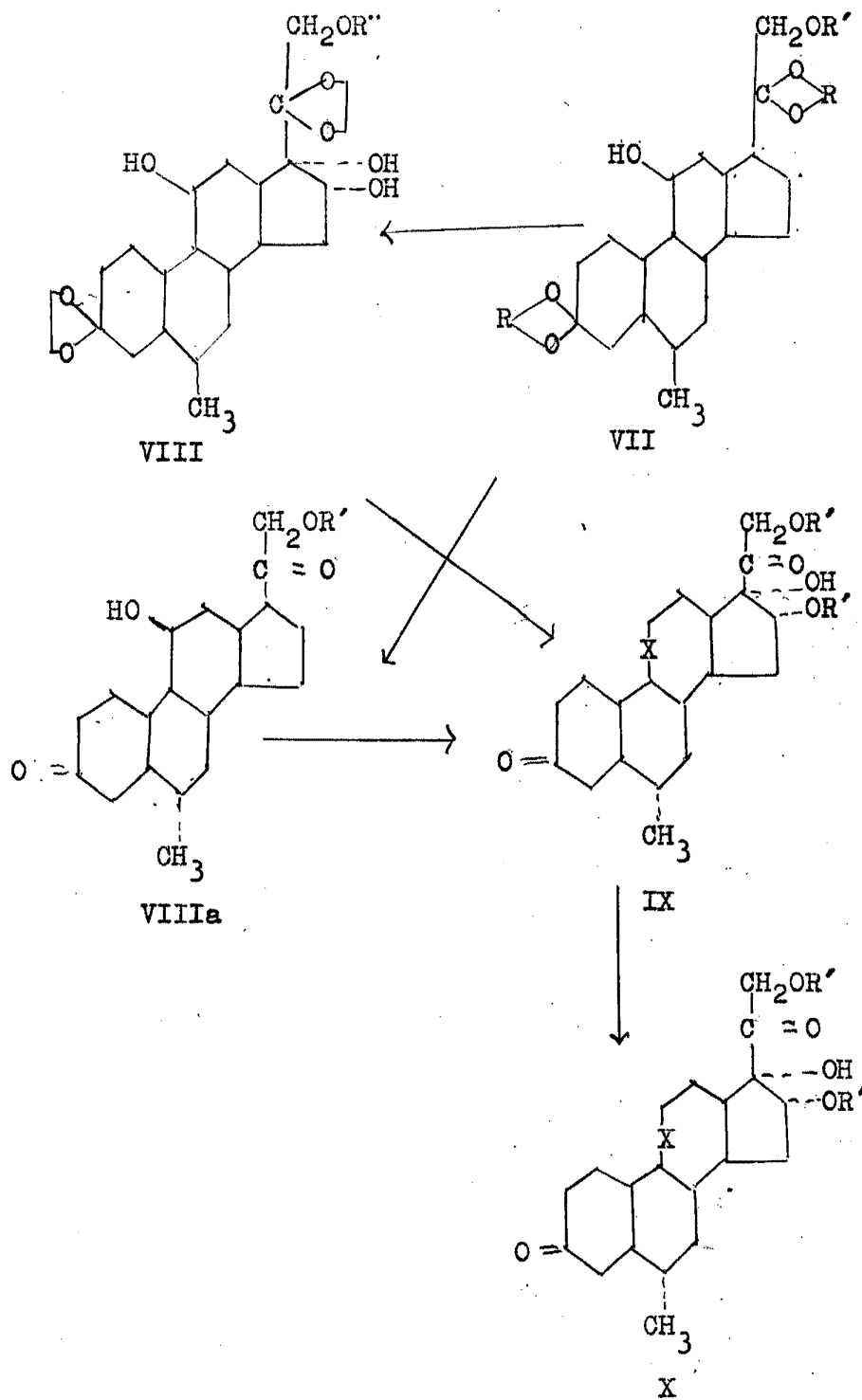
30 El siguiente esquema describe el proceso general del presente invento.



248034



248064



CLAVE

- A = R'es H
- B = R'es alcancilo inferior
- C = X es -CHOH-
- D = X es $\begin{matrix} -C- \\ || \\ O \end{matrix}$
- E = R es alquileno inferior

248064



5 Para la preparación de los compuestos del presente invento, la fase final se realiza, de preferencia, disolviendo el 4-pregneno en un alcohol alquílico inferior. La adición de una pequeña cantidad de ácido aumentará normalmente la velocidad de reacción. La reacción se lleva a cabo preferentemente en el punto de ebullición del disolvente en condiciones de reflujo. La temperatura puede variar, por tanto, de unos 40° a 100° C. La reacción es esencialmente completa de 10 a 48 horas. Una vez completa la reacción, los productos deseados pueden purificarse por cromatografía de reparto u otros métodos conocidos en la técnica de esteroides.

15 Los compuestos del presente invento pueden utilizarse combinados con cargas, excipientes, etc, para la preparación de tabletas, polvos, píldoras y similares. Pueden asimismo utilizarse parenteralmente en solución o en suspensión.

20 Los siguientes ejemplos indican la preparación de 6 α -metil-1,4-pregnadienos representativos dando detalles que se indican a modo de aclaración y no de limitación.

EJEMPLO I

(IA \rightarrow IIA)

25 A 100 ml de tetrahidrofurano se le añaden, en corriente de nitrógeno, 50 ml de bromuro de metilmagnesio 3M en eter etílico con agitación enérgica. A esta mezcla se le añade una solución de 3,20-bis-etilendioxi-5 α ,6 α -epoxi-pregnano-11, 17 α ,21-triol 5,8 g en 300 ml de tetrahidrofurano. Se continúa la agitación en ausencia de oxígeno calentando la reacción a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añaden 32 ml de cloruro amónico

30

248964



saturado, hasta que se forme un precipitado blanco gelatinoso. El líquido que sobrenada se decanta, el residuo sólido se lava varias veces con tetrahidrofurano caliente y los líquidos decantados combinados se evaporan a sequedad a presión reducida.

El aceite amarillo así obtenido se disuelve en acetato de etilo, se lava tres veces con solución salina saturada y se trata con sulfato magnésico anhidro y carbón activo. Por filtración a través de tierra de diatomeas, seguida de evaporación a sequedad a presión reducida, se obtiene un producto vidrioso blanco al que se añaden 50 ml de acetona hasta cristalización incipiente, seguidos de 200 ml de eter de petróleo para la precipitación completa. Por enfriamiento y filtración, se obtienen 4,55 g (76%) de 3,20-bis-etilendioxi-6 β -metil-pregnano-5 α ,11 β ,17 α ,21-tetrol, punto de fusión 170-172 $^{\circ}$ C.

En otro experimento, partiendo de 17,0 g de 3,20-bis-etilendioxi-5 α ,6 α -epoxi-pregnano-11 β ,17 α ,21-triol, el procedimiento anterior produjo el 3,20-bis-etilendioxi-6 β -metil-pregnano-5 α ,11 β ,17 α ,21-tetrol, punto de fusión 210 $^{\circ}$ C. Cinco cristalizaciones de este material de acetona-eter de petróleo produjeron el 3,20-bis-etilendioxi-6 β -metil-pregnano-5 α ,11 β ,17 α ,21-tetrol puro, punto de fusión 229-231 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D^{25}$ -21,5 $^{\circ}$ (C 1,995, piridina).

Anál. Calc. para C₂₆H₄₂O₈ (482,60): C, 54,70; H, 8,77
Encontrado: C, 64,43; H, 9,03

EJEMPLO 2

(IIAC \rightarrow IIAD)

A una mezcla previamente preparada de anhídrido crómico

248064



(630 mg) en 3 ml de piridina se le añade una solución de --
964 mg de 3,20-bis-etilendioxi-6 β -metil-pregnano-5 α ,11 β ,17 α ,
21-tetrol en 20 ml de piridina y la mezcla se deja estar du-
rante la noche a temperatura ambiente. Despues de añadir 23
5 ml de sulfito sódico saturado, la mezcla se agita durante una
hora, a continuación se extrae con acetato de etilo. El ex-
tracto orgánico se lava dos veces con agua y una vez con so-
lución saturada de sal, se trata con sulfato magnésico anhi-
dro y carbón activo, se filtra a través de tierra de diatomeas,
10 y se evapora dando un aceite pardo a presión reducida. La --
adición de eter da lugar despues de filtración a 200 mg de
un sólido pardo de bajo punto de fusión. Las aguas madres --
después de evaporación a sequedad, se cristalizan de metanol-
agua dando 500 mg de sólido blanco, la 3,20-bis-etilendioxi-
15 5 α ,17 α ,21-trihidro xi-6 β -metil-pregnan-11-ona que, por repe-
tidas cristalizaciones de diversos disolventes no dió una mues-
tra pura para análisis.

EJEMPLO 3

(IIAC \rightarrow IIBC)

20 . A una solución de 1,2 g de 3,20-bis-etilendioxi-6 β -me-
til-pregnano-5 α ,11 β ,17 α ,21-tetrol en 20 ml de piridina se le
añaden 2,0 ml de anhídrido acético. Despues de dejarlo estar
a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reac-
25 ción se vierte en 200 ml de agua y se filtran 1,3 g de pro-
ducto bruto, punto de fusión 231-233 $^{\circ}$ C. Dos cristalizacio-
nes de una pequeña porción de acetona-eter de petróleo pro-
dujeron el 21-acetoxi-3,20-bis-etilendioxi-6 β -metil-pregna-
no-5 α ,11 β ,17 α -triol puro, punto de fusión 237-238 $^{\circ}$ C.

30 $[\alpha]_D^{25}$ -12,7 $^{\circ}$ (C 2,01, cloroformo).

248064



Anal. Calc. para $C_{28}H_{44}O_9$ (524,63): C, 64,10; H, 8,45
 Encontrado: C, 64,38; H, 8,74

EJEMPLO 4

(IIAD \rightarrow IIBD)

5

A 300 mg de 3,20-bis-etilendioxi-5 α ,17 α ,21-trihidroxi-6 β -metil-pregnano-11-ona en 3,5 ml de piridina se le añaden 0,5 ml de anhídrido acético. Después de dejarlo estar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se vierte en agua, se enfría, se recoge por filtración 300 mg de cristales, punto de fusión 211-214 $^{\circ}$ C. Cuatro cristalizaciones de una porción de 75 mg de acetona-eter de petróleo, producen 30 mg de 21-acetoxi-3,20-bis-etilendioxi-5 α ,17 α -dihidroxi-6 β -metil-pregnan-11-ona pura, punto de fusión 220 $^{\circ}$; $[\alpha]_D^{25} + 1,5^{\circ}$ (C 1,844, cloroformo).

10

15

Anal. Calc. para $C_{28}H_{42}O_9$ (522,62): C, 64,35; H, 8,10
 Encontrado: C, 64,47; H, 8,37.

EJEMPLO 5

(IIBC \rightarrow IIBD)

20

A un complejo previamente preparado de anhídrido crómico-piridina, obtenido a partir de 7,2 g de anhídrido crómico en 70 ml de piridina, se le añaden 12,1 g de 21-acetoxi-3,20-bis-etilendioxi-6 β -metil-pregnano-5 α ,11 β ,17 α -triol en 180 ml de piridina a 0 $^{\circ}$. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluye con acetato de etilo, se lava con bicarbonato sódico saturado, a continuación con solución saturada de sal hasta neutralidad. El extracto se trata con sulfato magnésico anhidro y carbón activo, se filtra a través de tierra de diatomeas y se evapora a pre-

25

30

248034



sión reducida. El producto así obtenido pesa 10,9 g (90%), funde a 219-220° C y es idéntico a una muestra auténtica de 21-acetoxi-3,20-bis-etilendioxi-5 α ,17 α -dihidroxi-6 β -metil-pregnan-11-ona.

5

EJEMPLO 6(II BD \rightarrow III BD)

A 230 mg de 21-acetoxi-3,20-bis-etilendioxi-5 α ,17 α -dihidroxi-6 β -metil-pregnan-11-ona en 3 ml de ácido acético glacial calentados en un cono de calefacción con vapor se le añade 1 ml de agua. Se continúa la calefacción durante 40 minutos, después de lo cual se añaden 7 ml de agua, lo que da lugar a la precipitación de 168 mg de 21-acetoxi-20-etilendioxi-5 α ,17 α -dihidroxi-6 β -metil-pregnan-3,11-diona bruta, punto de fusión 249-252° C. Dos cristalizaciones de acetona-eter de petróleo dieron lugar a la muestra para análisis, punto de fusión 249-251° C; λ ^{metanol} _{max} ninguna; $[\alpha]_D^{25}$ + 24,5° (C 0,87, piridina).

10

15

Anal. Calc. para C₂₆H₃₈O₈ (478,56); C, 65,25; H, 8,00
Encontrado: C, 65,56; H, 8,12

20

EJEMPLO 7(III BD \rightarrow IVA)

A una solución de 600 mg de 21-acetoxi-20-etilendioxi-5 α ,17 α -dihidroxi-6 β -metil-pregnano-3,11-diona en 50 ml de metanol se le añaden 100 ml de hidróxido sódico 0,05N. La adición se realiza a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Estas condiciones se mantienen durante 17 horas, añadiendo a continuación 0,5 ml de ácido acético glacial. Lades-tilación del metanol a presión reducida produce un aceite.

25

30

248064



El aceite se disuelve en cloroformo, se lava una vez con agua y una vez con solución saturada de sal. El tratamiento del extracto orgánico con sulfato magnésico anhidro y carbón activo, filtración a través de tierra de diatomeas, y evaporación a presión reducida produce un producto vítreo blanco. La adición de eter de petróleo provoca la cristalización. Por filtración de los cristales así formados se obtienen 365 mg, - punto de fusión 183-200°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}}$ 239 m μ (ϵ 14.600).

La cromatografía de reparto sobre tierra de diatomeas, utilizando una mezcla de ciclohexano (6 partes), dioxano (4 partes) y agua (una parte) produjo del volumen retenido 1,0 a 1,5, 314 mg de punto de fusión 175-179° C. La cristalización de 75 mg de acetona-eter de petróleo proporciona 55 mg de 20-etilendioxi-17 α ,21-dihidroxi-6 α -metil-4-pregneno-3,11-diona pura, punto de fusión 175-179° C, $\lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}}$ 238 m μ (ϵ 14.800), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 138$ (C 1,01, cloroformo).

Anal. Calc. para C₂₄H₃₄O₆ (418,51): C, 68,87; H, 8,19
Encontrado: C, 68,57; H, 8,37

En otro experimento, partiendo de 5,85 g de 21-acetoxi-20-etilendioxi-5 α ,17 α -dihidroxi-6 β -metil-pregnano-3,11-diona en 1000 ml de hidróxido sódico 0,05N, se obtuvieron sin cromatografía, 4,30 g de 20-etilendioxi-17 α ,21-dihidroxi-6 α -metil-4-pregneno-3,11-diona, punto de fusión 178-181° C. $\lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}}$ 238 m μ (ϵ 14.000).

EJEMPLO 8

(IVA \rightarrow IVB)

A 250 mg de 20-etilendioxi-17 α ,21-dihidroxi-6 α -metil-4-pregneno-3,11-diona, dispuestos en 4 ml de piridina, se le

248064



añaden 0,5 ml de anhídrido acético, la mezcla de reacción se deja estar a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se vierte a continuación en agua, se enfría y se filtra, produciendo 215 mg de cristales blancos, punto de fusión 176-180°.

5 Cuatro cristalizaciones de una pequeña porción en acetona-éter de petróleo dan lugar a la 21-acetoxi-20-etilendioxo-17 α -hidroxi-6 α -metil-4-pregнено-3,11-diona pura, punto de fusión 182-183° C; $[\alpha]_D^{25} + 150^{\circ}$ (C 0,64, cloroformo).

Anal. Calc. para C₂₆H₃₆O₇ (460,55) : C, 67,80; H, 7,88
 10 Encontrado: C, 67,46; H, 8,03

EJEMPLO 9

(IVB \rightarrow VB)

15 A 800 mg de 21-acetoxi-20-etilendioxo-17 α -hidroxi-6 α -metil-4-pregнено-3,11-diona disueltos en 20 ml de benceno y 0,5 ml de etilenglicol, se le añadieron 15 mg de ácido p-toluensulfónico monohidratado en 1,0 ml de etilenglicol. La mezcla se calentó a reflujo con eliminación constante de agua durante 5 horas, a continuación se enfrió y se neutralizó con solución saturada de bicarbonato sódico. Después de
 20 añadir acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó dos veces con solución saturada de sal, se trató con sulfato magnésico anhidro y carbón activo, se filtró a través de tierra de diatomeas y se evaporó a presión reducida. El producto
 25 bruto así obtenido se cristalizó de acetona-éter de petróleo dando 630 mg de punto de fusión 194-199° C. Cinco cristalizaciones de una pequeña porción en acetona-éter de petróleo produjeron la 21-acetoxi-3,20-bis-etilendioxo-17 α -hidroxi-6 α -metil-5-pregнено-11-ona, punto de fusión 195-197° C; $\lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}}$ so-
 30 lamente absorción terminal $[\alpha]_D^{25} - 18,3$ (C 0,932, cloroformo).



248064

Anal. Calc. para C₂₈H₄₀O₈ (504,60): C, 66,64; H, 7,99
Encontrado: C, 66,76; H, 8,15

EJEMPLO 10

(VB → VIB)

5

10

15

20

A una solución de 270 mg de 21-acetoxi-3,20-bis-etilendioxi-17~~α~~-hidroxi-6-metil-5-pregнено-11-ona en 5 ml de piridina enfriada a -10° se le añadieron 0,4 ml de cloruro de tionilo con agitación. La mezcla se dejó estar a +5° durante 4 horas, después de lo cual se vertió en agua helada, dando lugar a la formación de un sólido. El sólido se disolvió en acetato de etilo, se lavó una vez con solución diluida de bicarbonato sódico y dos veces con solución saturada de sal. El tratamiento con sulfato magnésico anhidro y carbón activo, filtración a través de tierra de diatomeas y evaporación a presión reducida, produjo 191 mg de 21-acetoxi-3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5,16-pregnadieno-11-ona, punto de fusión 92-94° C; $\lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}}$ solamente absorción terminal. El producto no se prestaba a la purificación posterior.

EJEMPLO 11

(VIB → VIIA)

25

30

A 190 mg de 21-acetoxi-3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5,16-pregnadieno-11-ona en 10 ml de tetrahidrofurano y 1,5 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 2,5% se le añaden 300 mg de hidruro de boro y sodio y la mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas. El tetrahidrofurano se evaporó a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó tres veces con solución saturada de sal. Después de un tratamiento con sulfato magnésico-

248064



co anhidro y carbón activo, la filtración a través de tierra de diatomeas y la evaporación a presión reducida produjo -- 170 mg. de un producto vítreo blanco. Dejando estar en acetona, se formaron 40 mg de cristales blancos, punto de fusión 5 161-162°. Cinco cristalizaciones de acetona-eter de petróleo produjeron 17 mg de 3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5,16-pregnadien-11 β ,21-diol, punto de fusión 203-205° $[\alpha]_D^{25}$ -21° ---- (C 1,08, cloroformo).

Anal. Calc. para C₂₆H₃₈O₆ (44,56); C, 69,93; H, 8,58
 Encontrado: C, 69,78; H, 8,62

En otro experimento 2,5 g de 21-acetoxi-3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5,16-pregnadieno-11-oná en 250 ml de tetrahydrofurano se enfriaron a 0° y se añadieron sobre ellos 2,5 g de hidruro de litio y aluminio, Despues de calentar a reflujo durante 2 horas, la mezcla se enfrió y se añadió agua gota a gota hasta que cesó la efervescencia. La filtración del precipitado inorgánico, seguida de evaporación del filtrado a presión reducida, produjo despues de una simple cristalización de acetona-eter de petróleo, 1,28 g de 3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5,16-pregnadien-11 β ,21-diol, punto de fusión 191-194° C.

EJEMPLO 12

(VIIA → VIIIA)

Una solución de 1,64 g de ácido ósmico en 100 ml de benceno se añadió gota a gota a 2,78 g de 3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5,16-pregnadien-11 β ,21-diol disueltos en 150 ml de benceno y 2 ml de piridina. La mezcla se agitó durante 1 hora, se dejó estar a continuación a temperatura ambiente durante 16 horas. El ester ósmico se descompuso por

24806



adición de 75 ml de metanol y 10 g de sulfito sódico y de bicarbonato potásico en 120 ml de agua, seguido de agitación enérgica durante 3 horas. El precipitado inorgánico se filtró y se lavó tres veces con cloruro sódico saturado, se trató con sulfato magnésico anhidro y carbón activo, se filtró y evaporó a presión reducida produciendo 2,9 g de aceite. La cristalización de acetona-eter produjo 1,35 g de polvo blanco, punto de fusión 277-279° C. Una pequeña porción se cristalizó dos veces de acetona y dos veces de metanol, produciendo el 3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5-pregnen-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol puro, punto de fusión 280-282° C.

EJEMPLO 13

(VIIIA \rightarrow VIIIaA)

15 A una solución de 1,1 g de 3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5,16-pregnadien-11 β ,21-diol en 50 ml de alcohol etílico se le añadieron 5 ml de ácido sulfúrico al 8%. Después de calentar a reflujo durante una hora, la mezcla de reacción se concentró aproximadamente hasta un tercio de volumen, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado una vez y dos veces con solución saturada de sal. El tratamiento del extracto con sulfato magnésico anhidro y carbon activo, seguido de filtración y evaporación a presión reducida produjo 700 mg de aceite.

25 El aceite anterior se sometió a la cromatografía de reparto sobre 250 g de tierra de diatomeas, utilizando el sistema acetato de etilo (dos partes), eter de petróleo (p.e. 90° 100°, cuatro partes), metanol (tres partes) y agua (dos partes). El volumen retenido 2,5 a 3 se evaporó a presión reducida y se cristalizó de acetona-benceno dando 135 mg de 11 β ,21-dihid-



droxi-6 α -metil-4,16-pregnadieno-3,20-diona, punto de fusión
Metanol
115-120 $^{\circ}$ C. λ 241 m μ (ϵ 20.200).
max

EJEMPLO 14

(VIII A \rightarrow IX AC)

5 A 295 mg de 3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5-pregnen-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol en suspensión en 20 ml de metanol se le
añadieron 2 ml de ácido sulfúrico al 8% y la solución se ca-
lentó a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se
10 concentró hasta aproximadamente un tercio de su volumen,
se extrajo con acetato de etilo, se lavó una vez con bicar-
bonato sódico saturado y dos veces con solución saturada de
sal. El extracto se trató con sulfato sódico anhidro, se --
filtró y se evaporó a presión reducida dando, después de
15 filtrar el éter, 110 mg de 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-6 α -
metil-4-pregnen-3,20-diona, punto de fusión 200-210 $^{\circ}$ C.

EJEMPLO 15

(VIII a A \rightarrow IX AC)

20 A una solución agitada de 120 mg de 11 β ,21-dihidroxi-
6 α -metil-4,16-pregnadieno-3,20-diona en 10 ml de diclorome-
tano, 10 ml de benceno y 0,1 ml de piridina se le añadieron
90 mg de ácido ósmico. La solución se agitó a temperatura
ambiente durante una hora y cuarto, a continuación se aña-
25 dieron 5 ml de metanol seguidos de 650 mg de bicarbonato
potásico y de sulfito sódico en 7 ml de agua. La mezcla se
agitó energicamente durante 3 horas, se añadieron 50 ml de
cloroformo, se filtró el material inorgánico, la torta se la-
vó con 200 ml de cloroformo y el filtrado se lavó tres ve-
30 ces con agua y, finalmente, con solución saturada de sal.



248064

5 El tratamiento con sulfato magnésico anhidro y carbón activo, filtración y evaporación a presión reducida dió lugar a un sólido blanco. La cristalización de acetona-eter produjo 20 mg de $11\beta,16\alpha,17\alpha,21$ -tetrahidroxi- 6α -metil-4-pregнено-3,20-diona, punto de fusión $216-217^{\circ}$ C.

EJEMPLO 16

(IXAC \rightarrow IXBC)

10 A 200 mg de $11\beta,16\alpha,17\alpha,21$ -tetrahidroxi- 6α -metil-4-pregнено-3,20-diona impura en 3 ml de piridina, se le añadieron 1,5 ml de anhídrido acético y la mezcla se dejó estar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó una vez con ácido clorhídrico diluido frío, una vez con bicarbonato sódico saturado y con agua hasta neutralidad. El tratamiento con sulfato magnésico anhidro y carbón activo, seguido de filtración y evaporación a presión reducida produjo 210 mg de aceite. La cromatografía de reparto sobre 220 g de tierra de diatomeas, utilizando una mezcla de acetato de etilo (dos partes),
 15 ester de petróleo (p.e. $90-100^{\circ}$, 4,5 partes), metanol (tres partes) y agua (dos partes) produjo despues de evaporar el cuarto volumen retenido, un sólido de bajo punto de fusión. La cristalización de acetona-eter de petróleo produjo 33 mg de punto de fusión $174^{\circ}-176^{\circ}$ C. Tres cristalizaciones del mismo par de disolventes dieron lugar a 16 mg de $16\alpha,21$ -diacetoxi- $11\beta,17\alpha$, dihidroxi- 6α -metil-4-pregнено-3,20-diona pura, punto de fusión $178-179^{\circ}$ C. λ ^{metanol} 241 m μ (ξ 15.200);
 25 $[\alpha]_D^{25} + 53^{\circ}$ (C 0,53, cloroformo).
 Anal. Calc. para C₂₆H₃₆O₈ (476,55): C, 65,53; H, 7,61.
 30 Encontrado: C, 65,18; H, 8,21



EJEMPLO 17

(IXBC → XBC)

248064

5 A una solución de 165 mg de 16 α ,21-diacetoxi-11 β ,17 α -
dihidroxi-6 α -metil-4-pregнено-3,20-diona en 16 ml de alcohol
butílico terciario y 0,7 ml de ácido acético glacial se le -
añadieron 150 mg de dióxido de selenio. Después de refluir
en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas la mezcla se
enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtra-
do se lavó sucesivamente con solución saturada de sal, hidró-
10 sido sódico IN frío, ácido sulfúrico diluido frío y, final-
mente, con solución saturada de sal hasta neutralidad. El -
tratamiento con sulfato magnésico anhidro y carbón activo,
filtración a través de tierra de diatomeas y evaporación a
presión reducida dieron lugar a 135 mg de un producto vítreo
15 de color tostado. La cromatografía de reparto sobre 230 g
de tierra de diatomeas, utilizando una mezcla de acetato de
etilo (dos partes), eter de petróleo (p.e. 90-100 $^{\circ}$, cuatro
partes), metanol (tres partes) y agua (dos partes) dió lu-
gar en el cuarto volumen retenido a 61 mg de 16 α ,21-diaceto-
20 xi-11 β ,17 α -dihidroxi-6 α -metil-1,4-pregnadieno-3,20 diona pu-
ra, punto de fusión 183-184 $^{\circ}$ C. El punto de fusión no cam-
bió por cristalización de acetona-eter de petróleo. λ ^{metanol}
242 m μ (ϵ 10.800); $[\alpha]_D^{25}$ 4 $^{\circ}$ (C 1,0, cloroformo). λ ^{max}
Anal. Calc. para C₂₆H₃₄O₈ (474,53): C, 65,80; H, 7,22.
25 Encontrado: C, 65,49; H, 7,55

EJEMPLO 18

(XBC → XAC)

30 A una solución de 11 mg de 16 α ,21-diacetoxi-11 β ,17 α -
dihidroxi-6 α -metil-1,4-pregnadieno-3,20-diona en un milili-



248064

tro de metanol se le añadieron 0,3 ml de carbonato potásico acuoso al 10%. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente en atmosfera de nitrógeno durante 25 minutos, después de lo cual se añadieron 0,01 ml de ácido acético glacial para neutralizar. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con solución saturada de sal, se trató con sulfato magnésico anhidro y carbón activo, se filtró y evaporó a presión reducida produciendo 8,5 mg de cristales blancos. Un cromatograma de papel (sistema Bush B₅, dos horas a 37° C) cuando se pulverizó con solución alcalina de azul Tetrazolium presentó una mancha homogénea que avanzó 2,5 cm, mientras que el Δ^4 -análogo 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-6 α -metil-4-pregnen-3,20-diona avanzó 4 cm.

La cristalización de acetona-ster de petróleo dió lugar a 2,5 mg de 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-6 α -metil-1,4-pregnadieno-3,20 diona, punto de fusión 188-191° C (bloque de Kofler).

En otro experimento utilizando 80 mg de material de partida, se obtuvo una muestra analítica de punto de fusión 227-228° C; $\lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}}$ 242 m μ (ϵ 14.100).
Anal. Calc. para C₂₂H₃₀O₆ (390,46): C, 67,67; H, 7,44.
Encontrado: C, 67,80; H, 7,66.

EJEMPLO 19

(XBD \rightarrow XAD)

A una solución de 16 α , 21-diacetoxi-17 α -hidroxi-6 α -metil-1,4-pregnadieno-3,11,20-triona en metanol se le añadieron dos equivalentes de carbonato potásico (solución acuosa al 10%). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 25 minutos, des-

248064



5 pues de lo cual se añadió ácido acético glacial hasta neutralización. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de sal, se trató con sulfato magnésico anhidro y carbón activo, se filtró y se evaporó a presión reducida dando un sólido bruto. La cristalización de acetona-eter de petróleo produjo la 16 α ,17 α ,21-trihidroxi-6 α ,metil-1,4-pregnadieno-3,11,20-triona pura.

EJEMPLO 20

10 (XBC \rightarrow XBD)

15 A una mezcla previamente preparada y enfriada de trióxido de cromo en piridina se le añadió una solución de 16 α ,21-diacetoxi-11 β ,17 α -dihidroxi-6 α -metil-1,4-pregnadieno-3,20-diona y la solución se dejó estar a 20 $^{\circ}$ C durante 18 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con ácido sulfúrico diluido frío, bicarbonato sódico diluido frío, y finalmente con agua hasta neutralidad. El extracto se trató con sulfato magnésico y carbón activo, se filtró y se evaporó a presión reducida. 20 La cristalización del material bruto de acetona-eter de petróleo produjo la 16 α ,21-diacetoxi-17 α -hidroxi-6 α -metil-1,4-pregnadieno-3,11,20-triona pura.

25 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 31 de marzo de 1958, bajo el número 724.799, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

30 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en -

248061/100



España, son los siguientes:

- 5 1.- Un procedimiento para la preparación de Δ^4 -esteroides 6α -R-sustituídos de la serie del pregneno, pregnadieno o pregnatrieno, en los que R es un grupo alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo o un grupo heterocíclico y en el que R. está unido a la posición 6 a través de un átomo de carbono, caracterizado por tratar el $5\alpha,6\alpha$ -epoxi-esteroide correspondiente con una cantidad suficiente de un reactivo de Grignard y aislar el 5α -hidroxi-esteroide-10 6β -R-sustituído y a continuación deshidratar para introducir la insaturación en Δ^4 e isomerizar el sustituyente en 6β a 6α .
- 15 2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el reactivo de Grignard utilizado posee un máximo de 10 átomos de carbono y de preferencia es un compuesto de Grignard de alquilo inferior.
- 20 3.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por el hecho de que la reacción tiene lugar durante un periodo de unas 5 a unas 48 horas.
- 25 4.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-3, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de unos 30°C a unos 175°C .
- 30 5.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-4, caracterizado por el hecho de que por lo menos parte de la reacción se lleva a cabo en una atmósfera inerte.
- 6.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de

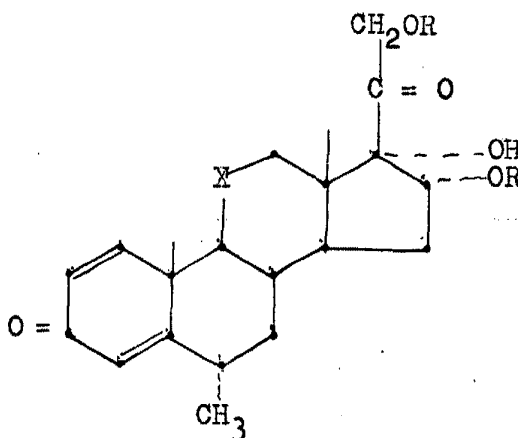


2480647

las reivindicaciones precedentes 1-5, caracterizado por el hecho de que cualquier otro sustituyente en el 5 α ,6 α -epoxi-esteroide que pueda reaccionar con los reactivos de Grignard, se regenera durante el aislamiento de 5 α -hidroxi-esteroide.

5 6 β -R-sustituído en la fase (a).

7.- Un procedimiento para la preparación de 6 α -metil-1,4-pregnadienos que tengan la fórmula general:



en la que R es un átomo de hidrógeno o un radical alcoilo inferior y X es un radical $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-} \end{matrix}$ o -CHOH- , caracterizado por deshidrogenar el correspondiente 1,2-dihidropregne-

20 no y, si se desea, cuando R es un radical alcoilo inferior, hidrolizar para convertir R en hidrógeno.

8.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que se utiliza dióxido de selenio como agente deshidrogenante..

25 9.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, caracterizado por el hecho de que la deshidrogenación se realiza en un disolvente orgánico.

10.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado por el hecho de que la deshidrogenación se lleva a cabo de unos 50° a --

30

248064



unos 175° C.

5 11.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, caracterizado por el hecho de que la deshidrogenación se lleva a cabo en una atmósfera inerte.

12.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, caracterizado por el hecho de que la hidrólisis se efectúa mediante carbonato potásico.

10 13.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por el hecho de que la hidrólisis se efectúa aproximadamente a temperatura ambiente.

15 14.- Un procedimiento para la preparación de 16 α ,21-dialcanoiloxi inferior-17 α -hidroxi-6 α -metil-1,4-pregnadieno-3,11,20-triona, caracterizado por oxidar el correspondiente 11 β -hidroxi-compuesto y, si se desea, hidrolizar formando la 16 α ,17 α ,21-trihidroxi-6 α -metil-1,4-pregnadieno-3,11,20-triona.

20 15.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado por el hecho de que como agente oxidante se utiliza trióxido de cromo.

16.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 14 o 15, caracterizado por el hecho de que la oxidación se lleva a cabo durante un periodo de unas 3 a 24 horas.

25 17.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 14-16, caracterizado por el hecho de que la oxidación se lleva a cabo en un disolvente.

30 18.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 14-17, caracterizado por el hecho de que la oxidación se lleva a cabo a una temperatura desde 0° a unos 50° C. de preferencia de unos 15° a 25° C.

248064



19.- Un procedimiento para la preparación de 11β , 16α , 17α , 21 -tetrahidroxi- 6α -metil-4-pregneno-3,20-diona caracterizado por la reacción de 11β , 21 -dihidroxi- 6α -metil-4,16-pregnadien-3,20-diona con ácido ósmico.

5 20.- Un procedimiento para la producción de 3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5-pregneno- 11β , 16α , 17α , 21 -tetrol, caracterizado por el tratamiento de 3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5,16-pregnadieno- 11β , 21 -diol con ácido ósmico.

10 Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 19 o 20, caracterizado por el hecho de que se utiliza un disolvente.

15 22.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 19-21, caracterizado por el hecho de que el disolvente es diclorometano, benceno o mezclas de los mismos.

23.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 19-22, caracterizado por el hecho de que se halla presente también una base terciaria como la piridina.

20 24.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 19-23, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de unos 0° a unos 50° C.

25 25.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 19-24, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo durante un período de 1 a 10 horas, aproximadamente.

30 26.- Un procedimiento para la preparación de 11β , 16α , 17α , 21 -tetrahidroxi- 6α -metil-4-pregneno-3,20-diona, caracterizado por el tratamiento del 3,20-bis-etilendioxi-

248064



6-metil-5-pregнено-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol con un ácido mineral, como el ácido sulfúrico.

5 27.- Un procedimiento para la preparación de 11 β ,21-dihidroxi-6 α -metil-4,16-pregnadieno-3,20-diona, caracterizado por el tratamiento del 3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5,16-pregnadieno-11 β -21-diol con un ácido mineral, como el ácido sulfúrico.

10 28.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 26 o 27, caracterizado por el hecho de que la temperatura durante la reacción es de unos 50° a unos 105° C.

29.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 26-28, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo durante un periodo de unos 15 minutos a unas 2 horas.

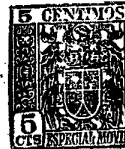
15 30.- Un procedimiento para la preparación de 3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5,16-pregnadieno-11 β ,21-diol o el derivado 21-alcanoilo inferior, caracterizado por reducir una 21-alcanoiloxi inferior-3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5,16-pregnadieno-11-ona y, si se desea, hidrolizar para
20 eliminar el grupo 21-alcanoilo inferior.

31.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizado por el hecho de que el agente reductor es hidruro de boro y sodio en presencia de una base, como el hidróxido sódico.

25 32.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 30 o 31, caracterizado por el hecho de que la reducción se realiza durante un periodo de 10 a 24 horas aproximadamente.

30 33.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 30-32, caracterizado por

248064



el hecho de que la reducción se realiza a una temperatura de unos 50° a unos 100° C.

5 34.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizado por el hecho de que el agente reductor es hidruro de litio y aluminio.

35.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 34, caracterizado por el hecho de que la reacción se realiza a una temperatura de 0° a 100° C, aproximadamente.

10 36.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 34 o 35, caracterizado por el hecho de que la reacción se realiza durante un periodo de unos 10 minutos a - unas 3 horas.

15 37.- Un procedimiento de preparación de una 21-alcanoiloxi inferior-3,20-bis-etilendioxi-6-metil-5,16-pregna-dieno-11-ona, caracterizado por tratar una 21-alcanoiloxi inferior-3,20-bis-etilendioxi-17-hidroxi-6-metil-5-preg-
20 neno-11-ona para

(a) convertir el grupo 17-hidroxi en un grupo halo y a continuación

20 (b) deshidrohalogenar.

38.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 37, caracterizado por el hecho de que las fases (a) y (b) se realizan en la misma mezcla de reacción.

25 39.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 37 o 38, caracterizado por el hecho de que el agente halogenante es cloruro de tionilo.

30 40.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-39, caracterizado por el hecho de que la fase de halogenación se realiza a una temperatura de -20° a +5° C, aproximadamente.

248064



41.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 37-40, caracterizado por el hecho de que el agente deshidrohalogenante es una base terciaria como la piridina.

5 42.- Un procedimiento para la producción de 21-alcanoiloxi inferior-3,20-bis-etilendioxi-17 α -hidroxi-6-metil-5-pregnenona, caracterizado por la reacción de un 21-alcanoiloxi inferior-20-etilendioxi-17 α -hidroxi-6 α -metil-4-pregnenona con etilenglicol para eliminar un mol de agua.

10 43.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 42, caracterizado por el hecho de que se utiliza un catalizador como el ácido p-toluensulfónico monohidrato.

15 44.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 42 o 43, caracterizado por el hecho de que los productos reaccionantes se reúnen a una temperatura de unos 60 a unos 135°.

20 45.- Un procedimiento de formación de una 21-alcanoilo inferior-20-etilendioxi-17 α -hidroxi-6 α -metil-4-pregnenona-3,11-diona, caracterizado por tratar el correspondiente 21-hidroxi-esteroide con un agente de alcanoilación inferior.

46.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado por el hecho de que el agente de alcanoilación es un anhídrido de un ácido alquílico inferior.

25 47.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 45 o 46, caracterizado por el hecho de que la alcanoilación se efectúa en presencia de una base como la piridina.

30 48.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 45-47, caracterizado por el hecho de que la alcanoilación se realiza de unos 10° a unos 100° C.



171
248064

49. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 45-48, caracterizado por el hecho de que la alcanoilación se lleva a cabo durante un periodo de tiempo de 1 a 24 horas, aproximadamente.

5 50.- Un procedimiento para la preparación de 20-etilendioxi-17 α ,21-dihidroxi-6 α -metil-4-pregneno-3,11-diona, caracterizado por hidrolizar el correspondiente 21-alcanoiloxi inferior-esteroide con una base.

10 51.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 50, caracterizado por el hecho de que la base es hidróxido sódico.

15 52.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 50 o 51, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0 $^{\circ}$ a 40 $^{\circ}$ C aproximadamente.

53.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 50-52, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo durante 1 a 24 horas aproximadamente.

20 54.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 50 a 53, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo en una atmósfera inerte.

25 55.- Un procedimiento para la preparación de una 21-alcanoiloxi inferior-20-etilendioxi-5 α -17 α -dihidroxi-6 β -metil-pregneno-3,11-diona, caracterizado por hidrolizar el correspondiente 3-etilendioxi-esteroide.

30 56.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 55, caracterizado por el hecho de que el agente hidrolizante es ácido acético acuoso.

248064



57.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 55 o 56, caracterizado por el hecho de que la -- reacción se lleva a cabo durante un periodo de unos 10 minutos a unas 2 horas.

5 58.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 55 a 57, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de unos 50° a unos 100° C.

10 59.- Un procedimiento para la preparación de esteroides de la serie del pregneno, pregnadieno o pregnatrieno.

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

Esta memoria consta de treinta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 ABR 1959

P.A.