

251602



P A T E N T E   D E   I N V E N C I Ó N

a favor de

MERCE & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domici-  
liada en RAHWAY, N.J. (E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

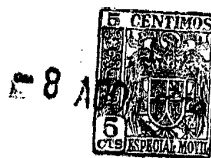
por:

"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos este-  
roides de la serie del pregnano"

-----:oOo:-----

M e m o r i a   d e s c r i p t i v a

Este invento se refiere de un modo general a la obten-  
ción de nuevos compuestos esteroides y más concretamente a un



nuevo procedimiento químico para la obtención de  $16\alpha$ -alquil-11-oxiesteroides de la serie del pregnano, insaturados en el anillo A.

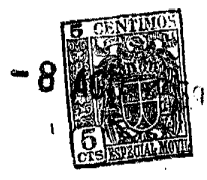
5 Los  $16\alpha$ -alquilesteroides producidos de conformidad con este invento poseen una actividad antiflogística sumamente elevada, muy superior a la de los esteroides afines, y son especialmente eficaces para el tratamiento de la artritis y las afecciones similares, porque pueden administrarse por su acción cortisonoide a dosis sumamente pequeñas, lo cual reduce  
10 al mínimo sus efectos secundarios.

Al preparar estos compuestos activos, la materia prima utilizada puede ser  $3\beta$ -aciloxi- $16\alpha$ -alquil-5(6)-pregnen-20-ona, que puede representarse por la Fórmula 1 de las hojas de fórmulas anexas a esta memoria, en la cual R es alquilo, y R  
15 aciloxilo.

Este material de partida,  $3\alpha$ -aciloxi- $16\alpha$ -alquil-5(6)-pregnen-20-ona, puede prepararse mediante reacción de 3-aciloxi-5(6),16-pregnadien-20-ona con un haluro de alquilmagnesio, para formar  $16\alpha$ -alquil- $3\beta$ -hidroxi-5(6)-pregnen-20-ona, y acilación de este último compuesto con un anhídrido de acilo, en  
20 presencia de piridina, para obtener  $3\beta$ -aciloxi- $16\alpha$ -alquil-5(6)-pregnen-20-ona.

La  $3\beta$ -aciloxi- $16\alpha$ -alquil-5(6)-pregnen-20-ona puede hacer se reaccionar con un halógeno para formar  $3\beta$ -aciloxi- $16\alpha$ -alquil-5,6-dihalopregnan-20-ona, que puede representarse por la Fórmula 2, donde R es alquilo, R' aciloxilo, y X un halógeno.  
25

Se ha comprobado que es posible hacer reaccionar  $16\alpha$ -alquil-5,6-dihalopregnan-20-ona con oxalato de dialquilo, como oxalato de dimetilo, de dietilo, etc., para obtener un éster alquílico del ácido  $16\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-3-hidroxi-20-oxo-  
30



251602

21-pregnanglioxílico, que tiene la estructura representada por la Fórmula 3, donde R, R' y X tienen los significados ya dichos.

Al reaccionar el éster alquílico del ácido 16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-3-hidroxi-20-oxo-21-pregnanglioxílico con un hidróxido de metal alcalino, se forma ácido 16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-3-hidroxi-20-oxo-21-pregnanglioxílico, que puede representarse en estructura por la Fórmula 4, donde R y X son como queda indicado.

Tratando el ácido 16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-3-hidroxi-20-oxo-21-pregnanglioxílico con un ácido fuerte, como el dinitrobenzensulfónico o el perclórico, y anhídrido de acilo, se forma 3 $\beta$ ,23-diaciloxi-16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-21-normetil-17-(20),22-coladien-24(20)-lactona, que tiene la constitución representada por la Fórmula 5, donde R, R' y X siguen designando lo mismo que en las precedentes.

La 3 $\beta$ ,23-diaciloxi-16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-21-normetil-17(20),22-coladion-24(20)-lactona puede hacerse reaccionar con un perácido, como el benzoico, para formar 3 $\beta$ ,23-diaciloxi-16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-21-normetil-17(20)-oxido-22-colan-24(20)-lactona, que tiene la estructura: representada por la Fórmula 6, donde R, R' y X significan lo ya indicado.

Cuando reacciona la 3 $\alpha$ ,23-diaciloxi-16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-21-normetil-17(20)-oxido-22-colan-24(20)-lactona con una base, el anillo epoxi se rompe, y se obtiene 16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxipregnan-20-ona, con la estructura representada por la Fórmula 7.

La halogenación de 16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxipregnan-20-ona produce 16 $\alpha$ -alquil-5,6,21-trihalo-3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxipregnan-20-ona, que puede representarse por la Fórmula 8, donde R y X son como queda dicho.

251602



El tratamiento de la  $16\alpha$ -alquil-5,6,21-trihalo- $3\beta,17\alpha$ -  
dihidroxipregnan-20-ona con un acilante proporciona 21-acilato  
de  $16\alpha$ -alquil-5,6-dihalo- $3\beta,17\alpha,21$ -trihidroxipregnan-20-ona,  
que puede representarse por la Fórmula 9, donde R, R' y X son  
como antes.

Cuando se trata 21-acilato de  $16\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-  
 $3\beta,17\alpha,21$ -trihidroxipregnan-20-ona con un oxidante, como tri-  
óxido de cromo, se obtiene 21-acilato de  $16\alpha$ -alquil-5,6-di-  
hala- $17\alpha,21$ -dihidroxipregnan-3,20-diona, que se puede represen-  
tar por la Fórmula 10, donde R, R' y X son como ya se ha dicho.

Haciendo reaccionar un haluro de cromo con 21-acilato  
de  $16\alpha$ -alquil-5,6-dihalo- $17\alpha,21$ -dihidroxipregnan-3,20-diona, se  
retiran átomos de halógeno de las posiciones 5 y 6, y queda  
21-acilato de  $16\alpha$ -alquil- $17\alpha,21$ -dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona,  
de la estructura representada por la Fórmula 11, donde R, R'  
siguen teniendo los valores ya sabidos.

El 21-acilato de  $16\alpha$ -alquil- $17\alpha,21$ -dihidroxi-4-pregnan-  
3,20-diona puede hacerse reaccionar con dióxido de selenio pa-  
ra deshidrogenar el anillo A, formando así el compuesto 21-  
acilato de  $16\alpha$ -alquil- $17\alpha,21$ -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-  
diona. Esta deshidrogenación con dióxido de selenio se efectúa  
mediante reacción del compuesto  $16\alpha$ -alquil- $17\alpha,21$ -dihidroxi-  
4-pregnen-3,20-diona con dióxido de selenio en presencia de  
un disolvente orgánico, como dioxano, y un disolvente alcohol,  
como t-butanol, y calentamiento de la mezcla a temperatura ele-  
vada. La mezcla reaccionante se filtra, a fin de retirar sele-  
nio metálico, y la solución filtrada se evapora hasta sequedad  
en vacío, para obtener el compuesto buscado, 21-acilato de  
 $16\alpha$ -alquil- $17\alpha,21$ -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

El 21-acilato de  $16\alpha$ -alquil- $17\alpha,21$ -dihidroxi-1,4-pregna-



251602

dien-3,20-diona puede someterse a un procedimiento microbiológico para introducir un grupo hidroxilo en la posición 11, con lo que se obtiene 21-acilato de 16 $\alpha$ -alquil-11,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona, dotado de actividad antiinflamatoria sumamente enérgica.

El grupo hidroxilo en la posición 11 puede introducirse sometiendo el 21-acilato de 16 $\alpha$ -alquil-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona a la acción de una cepa oxigenante del microorganismo Curvularia lunata (Laboratorios de Investigación de la Región Norte, núm. 2434) en un medio nutritivo adecuado.

En todas las reacciones antes descritas, se ha designado R como alquilo, con idea de incluir los grupos alquilo ligeros (levialquilos), tales como metilo, etilo y propilo, o arilalquilo; R' se considera como aciloxilo, y los grupos de esta clase que pueden emplearse en tales reacciones comprenden ésteres carboxílicos de hidrocarburos inferiores, como el benzoato, alcanosatos ligeros, como acetoxilo y propionoxilo. El halógeno X puede ser bromo, cloro, flúor o yodo. Los expertos en la materia saben bien que pueden substituirse todos estos grupos por otros, y esta definición se entiende sólo como ilustrativa de la clase utilizable de compuestos de este género.

La siguiente parte experimental ilustra en detalle algunos de los compuestos de este invento, y métodos para su producción. Sin embargo, no debe entenderse el invento limitado por ello en espíritu o alcance, pues los entendidos en la materia saben bien que pueden introducirse muchas modificaciones en materiales y métodos sin apartarse del invento.

EJEMPLO 1<sup>a</sup> - Preparación de 3 $\beta$ -acetoxi-5,6-dicloro-16 $\alpha$ -metil-20-pregnen-ona.

251602



8

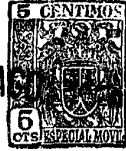
Se hizo burbujear despacio gas cloro en 40 ml. de benceno que contenían 0,21 ml. de piridina. Simultáneamente; se añadió a la solución de cloro en benceno una solución de 6,0 g. de  $3\beta$ -acetoxi- $16\alpha$ -metil-5(6)-pregnen-20-ona en 0,40 ml. de benceno con 0,21 ml. de piridina. La velocidad de adición de la solución de esteroide se ajustó de modo que hubiera un ligero exceso de cloro. La adición del esteroide requirió 25 minutos. La mezcla de reacción se vertió en solución de tiosulfato sódico al 5%, para destruir el exceso de cloro. La solución en benceno se lavó con ácido clorhídrico al 5%, solución de bicarbonato sódico y agua. Luego se desecó la solución bencénica, y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetona caliente, se trató con carbón vegetal y se filtró. El filtrado se evaporó en baño de vapor hasta que comenzó la cristalización. La mezcla se enfrió y se filtró, para obtener  $3\beta$ -acetoxi-5,6-dicloro- $16\alpha$ -metil-20-pregnanona, que fundió a  $195^{\circ}\text{C}$ - $198^{\circ}\text{C}$ .

La  $3\beta$ -acetoxi- $16\alpha$ -metil-5(6)pregnen-20-ona empleada como material de partida en este ejemplo, se prepara como sigue:

Una solución de 10 g. de yoduro de metilo en 40 ml. de éter se añade a 1,73 g. de magnesio en 50 ml. de éter. A los 90 ml. resultantes de solución etérea de yoduro de metilmagnesio, mantenidos en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 50 ml. de éter, y luego 0,64 g. de cloruro cuproso. La mezcla se agitó vigorosamente durante  $1\frac{1}{2}$  horas a  $20^{\circ}\text{C}$ , y después se calentó a reflujo por espacio de media hora. Al final de este lapso, el cloruro cuproso amarillo se había convertido en un fino polvo negro insoluble. Se añadió en el transcurso de una hora una solución de 16,4 g. de 3-acetoxi-5(6),16-pregnadien-20-ona en 500 ml. de éter absoluto. La mezcla se calentó luego a reflujo durante seis horas, agitando. El complejo de yoduro de metil-

251602

- 8 A



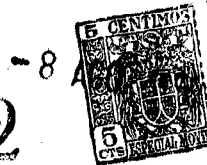
magnesio y el exceso de esta substancia se descompusieron añadiendo con cuidado 150 ml. de ácido sulfúrico al 10%. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomáceas, y se llevó a un embudo de separación. Se separó la capa acética acuosa y se reextractó con 200 ml. de acetato de etilo. El acetato de etilo se reunió con la capa etérea, y se lavó sucesivamente con agua, solución de sulfito sódico al 5%, agua, solución de bicarbonato sódico al 10%, y finalmente agua. La solución orgánica se desecó y se concentró en vacío, hasta el comienzo de la cristalización. Luego, la solución etilacética se destiló a presión atmosférica, hasta que empezó la cristalización de 3 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-5(6)-pregnen-20-ona. La solución se enfrió a 10°C, y se filtró; peso, 10,89 g.; p.fusión, 182-188°C. La recristalización en acetato de etilo aumenta el punto de fusión a 189-191°C.

Una mezcla de 50,0 g. de 3 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-5(6)-pregnen-20-ona en 200 ml. de anhídrido acético y 200 ml. de piridina se dejó reposar durante 18 horas a 20°C. La mezcla se concentró hasta sequedad, y el residuo se disolvió en benceno. La solución bencénica se lavó con ácido sulfúrico al 25%, solución saturada de bicarbonato sódico, y agua; luego se desecó y se concentró hasta sequedad. Se añadió éter de petróleo, para iniciar la cristalización. La 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ -metil-5(6)-pregnen-20-ona se filtró y se desecó; peso, 50,3 g.; p. fusión, 181-185°C.

EJEMPLO 2<sup>o</sup> - Preparación de éster etílico del ácido 5,6-dicloro-3-hidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-21-pregnanlioxílico.

Se preparó metóxido sódico añadiendo 35 ml. de metanol a 3,18 g. de sodio limpio, en un balón de 250 ml. de capacidad.

251602



5 A la mezcla se añadieron 100 ml. de tolueno seco, y la mezcla se destiló lentamente hasta que el punto de ebullición del destilado llegó a 110°C. Luego se añadió despacio oxalato de dietilo (24,6 g.) a la solución de metóxido sódico enfriada, manteniendo la temperatura entre 20 y 25°C. A continuación se añadieron 11,8 g. de 3 $\beta$ -acetoxi-5,6-dicloro-16 $\alpha$ -metilpregnan-20-ona, y la solución amarilla se agitó durante 18 horas.

10 La mezcla se vertió lentamente, agitando, en 250 ml. de éter y éter de petróleo (1:1), para precipitar éster etílico del ácido 5,6-dicloro-3 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-21-pregnanglioxílico. Luego se añadió etanol (100 ml.) al éter etílico del ácido 5,6-dicloro-3-hidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-21-pregnanglioxílico, y se acidificó la mezcla añadiendo ácido clorhídrico 2,5n. A esta mezcla se agregaron 250 ml. de agua  
15 y 250 ml. de benceno, y se agitó durante diez minutos. Se separó la capa bencénica, y se lavó con agua hasta neutralidad. La solución en benceno se desecó y se concentró en vacío, para obtener 16,3 g. de 5,6-dicloro-3 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-21-pregnanglioxilato de etilo. UV,  $\lambda$  máx. 2920;  $M_n$ , 135.

20 EJEMPLO 3<sup>o</sup> - Preparación de ácido 5,6-dicloro-3 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-21-pregnanglioxílico.

A 16,3 g. de éter etílico del ácido 5,6-dicloro-3 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-21-pregnanglioxílico se añadieron 250 ml. de metanol, y luego, en un lapso de veinte minutos, 250  
25 ml. de hidróxido sódico 0,5n. La mezcla se agitó durante cinco horas, y después se calentó rápidamente hasta 70°C y se mantuvo a esta temperatura cinco minutos. La solución clara se enfrió rápidamente a 25°C, y se acidificó con ácido clorhídrico 2,5n. El precipitado se recogió y se lavó bien con  
30 agua. El ácido 5,6-dicloro-3 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-21-

251602



pregnanglioxílico crudo se deslió con 100 ml. de acetoni-  
10, se filtró y se desecó. Peso, 10,02 g.; p.fusión, 209-  
211°C; UV.  $\lambda$  máx, 2910;  $n_D^{20}$ , 208.

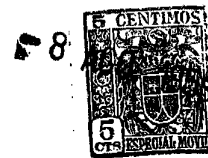
5 EJEMPLO 4º - Preparación de 3 $\beta$ ,23-diacetoxi-5,6-diclo-  
ro-16 $\alpha$ -metil-21-normetil-17(20),22-  
coladien-24(205-lactona.

Se añadió anhídrido acético (82 ml.) a 2,2 g. de ácido  
5,6-dicloro-3 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-21-pregnanglioxílico.  
A esta suspensión se añadieron 300 mg. de ácido dinitroben-  
10 censulfónico. La mezcla se agitó durante dos horas; se aña-  
dieron 300 mg. de acetato potásico, y la solución se concen-  
tró en vacío a menos de 50°C, hasta sequedad. La 3 $\beta$ ,23-dia-  
cetoxi-5,6-dicloro-16 $\alpha$ -metil-21-normetil-17(20),22-coladien-  
24(20)-lactona se disolvió en 250 ml. de benceno, y se lavó  
15 sucesivamente con dos porciones de 100 ml. de hidróxido só-  
dico 2,5n frío y dos porciones de 100 c.c. de agua. La solu-  
ción bencénica se desecó y se concentró hasta sequedad, para  
obtener un aceite de color rojo anaranjado, que, triturado  
con etanol, dió cristales de color canela claro. La 3 $\beta$ ,23-  
20 diacetoxi-5,6-dicloro-16 $\alpha$ -metil-21-normetil-17(20),22-cola-  
dien-24(20)-lactona pesó 3,6 g. UV.  $\lambda$  máx. 2990;  $n_D^{20}$ , 423.

EJEMPLO 5º - Preparación de 3 $\beta$ ,23-diacetoxi-5,6-diclo-  
ro-16 $\alpha$ -metil-21-normetil-17(20)-oxido-22-  
colen-24(20)-lactona.

25 Una solución de 3,61 g. de 3 $\beta$ ,23-diacetoxi-5,6-diclo-  
ro-16 $\alpha$ -metil-21-normetil-17(20),22-coladien-24(20)-lactona se  
disolvió en 32 ml. de ácido perbenzoico, 0,55m en benceno. La  
solución se dejó reposar a temperatura ambiente por espacio  
de cinco días. Luego se lavó la solución bencénica sucesiva-  
30 mente con solución de bisulfito sódico al 5%, solución satura-

251602



da de bicarbonato sódico, y finalmente con solución saturada de cloruro sódico. La solución bencénica se desecó y se concentró hasta sequedad, para obtener un aceite que cristalizó al añadir 50 ml. de éter de petróleo. La filtración dio 5 8,68 g. de  $3\beta,23$ -diacetoxi-5,6-dicloro- $16\alpha$ -metil-21-normetil-17(20)-óxido-22-colen-24(20)-lactona. UV.  $\lambda$  máx. 2280;  $n_D^{20}$ , 194.

EJEMPLO 6<sup>a</sup>.- Preparación de 5,6-dicloro- $3\beta,17\alpha$ -dihidroxi- $16\alpha$ -metilpregnan-20-ona.

10 Una solución de 0,5 g. de  $3\beta,23$ -diacetoxi-5,6-dicloro- $16\alpha$ -metil-21-normetil-17(20)-óxido-22-colen-24(20)-lactona en 6 ml. de tetrahidrofurano y 20 ml. de hidróxido sódico 2,5n, se agitó durante veinte horas a temperatura ordinaria. Se separó la capa tetrahidrofuránica, y se añadió para precipitar 15 5,6-dicloro- $3\beta,17\alpha$ -dihidroxi- $16\alpha$ -metilpregnan-20-ona. Este producto se filtró, y el sólido se disolvió en acetato de etilo. La solución etilacética se lavó con solución de bicarbonato sódico y agua. La concentración del acetato de etilo dio 300 mg. de 5,6-dicloro- $3\beta,17\alpha$ -dihidroxi- $16\alpha$ -metilpregnan-20-ona, p.fusión 203-209°C (desc.). La recristalización 20 en metanol elevó el punto de fusión a 215-216°C, con descomposición.

EJEMPLO 7<sup>a</sup>.- Preparación de 21-bromo-5,6-dicloro- $3\beta,17\alpha$ -dihidroxi- $16\alpha$ -metilpregnan-20-ona.

25 A una solución de 0,207 g. de 5,6-dicloro- $3\beta,17\alpha$ -dihidroxi- $16\alpha$ -metilpregnan-20-ona en 5 ml. de cloroformo que contenían 0,01 ml. de metanol, se agregaron en una hora 1,56 ml. de bromo 0,352m en solución clorofórmica. Esta se vertió en éter y se lavó sucesivamente con solución saturada 30 de bicarbonato sódico y agua. La solución en cloroformo y



251602

éter se desecó y se concentró, para obtener un aceite que cristalizó al reposar. Este material cristalino, 21-bromo-5, 6-dicloro-3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregnan-20-ona, se recristalizó en benceno y éter de petróleo; p.fusión, 190-194°C.

5 EJEMPLO 8<sup>o</sup>.- Preparación de 21-acetato de 5,6-dicloro-3 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregnan-20-ona.

Una mezcla de 0,305 g. de 21-bromo-5,6-dicloro-3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregnan-20-ona; 0,294 g. de acetato potásico; 0,233 g. de yoduro potásico, y 0,001 ml. de ácido acético en 6 ml. de acetona, se sometió a reflujo, agitando, por espacio de 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y se filtró. La torta se disolvió en acetato de etilo, y la solución etilacética se lavó con agua, se desecó y se concentró hasta sequedad. El residuo cristalino de 21-acetato de 5,6-dicloro-3 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregnan-20-ona dió una sola mancha (Rf 0,85) en el sistema benceno-formamida, detectada con tetrazol azul, y también con ácido fosfórico.

20 EJEMPLO 9<sup>o</sup>.- Preparación de 21-acetato de 5,6-dicloro-17 $\alpha$ , 21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregnan-3, 20-diona.

Se enfrió a 5°C una solución de 0,100 g. de 21-acetato de 5,6-dicloro-3, 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregnan-20-ona en 2 ml. de ácido acético que contenía 0,2 ml. de agua. A la solución se agregó a gotas otra de 22,7 mg. de trióxido de cromo en 0,02 ml. de agua y 0,25 ml. de ácido acético; luego se agregó 0,012 ml. de ácido sulfúrico concentrado, y se mantuvo la temperatura de reacción a 5°C durante una hora. El exceso de trióxido de cromo se redujo con 0,02 ml. de metanol, y la mezcla se diluyó con 8 ml. de agua. El precipi-



251602

tado, que contenía 21-acetato de 5,6-dicloro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregnan-3,20-diona, se filtró, se lavó bien con agua, y se desecó en vacío a temperatura ambiente.

5 EJEMPLO 10.- Preparación de 21-acetato de 17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-3,20-diona.

Una solución acetónica de cloruro cromoso, preparada partiendo de 0,5 g. de cloruro crómico, se añadió a 0,10 g. de 21-acetato de 5,6-dicloro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregnan-3,20-diona, y se sometió a reflujo durante cinco minutos. La acetona se evaporó en parte, y se diluyó luego con agua. El precipitado, una mezcla de los pregnenos 4 y 5, se filtró, se lavó bien con agua, y se desecó en vacío a temperatura ambiente. El producto se disolvió luego en 4 ml. de acetona, y el doble enlace en 5 se isomerizó por completo a la posición 4 mediante reflujo con 0,09 ml. de ácido sulfúrico normal en acetona. Ésta se destiló hasta el comienzo de la cristalización. La solución se enfrió y se filtró, para obtener 21-acetato de 17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-3,20-diona, con p.fusión 162-164°C. UV. $\lambda$  máx. 2400, E $\lambda$ , 400.

20 Análisis:

Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>: C, 71,61; H, 8,52.

Hallado: C, 71,56; H, 8,41.

25 EJEMPLO 11.- Preparación de 21-acetato de 17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-3,20-diona.

Una suspensión de 5 g. de 21-acetato de 17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-3,20-diona en 190 ml. de alcohol *t-amílico*, 6 g. de SeO<sub>2</sub> y 6 g. de óxido mercurico, se calienta a reflujo durante 17 horas. La solución se filtra de la suspensión metálica y se evapora hasta dejar un aceite, que se disuelve luego en acetato de etilo. La solución etilacética



251602

se lava con bicarbonato sódico acuoso, y luego con agua hasta neutralidad, y se deseca. El disolvente se evapora de la solución desecada, para dar un aceite que se disuelve en benceno y se adsorbe de este disolvente en albúmina lavada con ácido. El adsorbato se eluye con éter y éter de petróleo, y luego con mezclas de éter y cloroformo. Se evaporan los eluatos hasta sequedad, y el residuo mixto se recristaliza en acetato de etilo y éter, para obtener 21-acetato de 17 $\alpha$ , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

10 EJEMPLO 12.- Preparación de 21-acetato de 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona.

Se prepara un medio de la siguiente composición:

	Glucosa	20 g.
15	Digestión enzimática de lactoalbúmina (Edamin)	20 g.
	Líquido de macerar maíz	5 ml.
	Agua, c.s. para	1 litro.

20 Este medio se distribuye en porciones de 50 ml. entre vasijas adecuadas; su pH se ajusta a 6,5 con hidróxido potásico molar, y se esteriliza a 120°C durante 12 minutos.

25 Se inocular luego el medio de cada vasija con una solución acuosa densa de esporas de una cepa de Curvularia lunata (Laboratorio de Investigación de la Región Norte, núm. 2434), los medios inculados se mantienen a una temperatura de incubación de 28°C durante 48 horas, en una sacudidora giratoria.

30 De una solución en dimetilformamida (100 mg/ml.), se añaden a cada vasija 10 mg. de 21-acetato de 17 $\alpha$ , 21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona. Se deja proseguir la

251602



5 transformación 24 horas más, en idénticas condiciones que la fase de reproducción. Luego se extrae todo el caldo tres veces, con volúmenes iguales de acetato de etilo, se reúnen los extractos, y se concentran finalmente. El 21-acetato de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona se separa por filtración.

El 21-acetato de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona así obtenido posee una gran actividad antiflogística.



251602

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

5 1.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie de pregnano, que comprende la reacción de 3 $\beta$ -aciloxi-16 $\alpha$ -alquil-5(6)-pregnen-20-ona con un halógeno, para formar 3 $\beta$ -aciloxi-16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-20-pregnanona.

10 2.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción de 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ -metil-5(6)-pregnen-20-ona con cloro, para formar 3 $\beta$ -acetoxi-5,6-dicloro-16 $\alpha$ -metil-20-pregnanona.

15 3.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción de 3 $\beta$ -aciloxi-16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalopregnan-20-ona con un oxalato de dialquilo, para formar el éster alquílico del ácido 16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-3 $\beta$ -hidroxi-20-oxo-21-pregnanglioxílico.

20 4.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción de 3 $\beta$ -acetoxi-5,6-dicloro-16 $\alpha$ -metilpregnan-20-ona con oxalato de dietilo, para formar el éster etílico del ácido 5,6-dicloro-3 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-21-pregnanglioxílico.

25 5.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción del éster alquílico del ácido 16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-3 $\beta$ -hidroxi-20-oxo-21-pregnanglioxílico con un hidróxido de metal alcalino, para formar ácido 16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-3-dihidroxi-20-oxo-21-pregnanglioxílico.

30



251602

5 6.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción del éster etílico del ácido 5,6-dicloro-3 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-21-pregnanglioxílico con hidróxido sódico, para formar ácido 5,6-dicloro-3 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-21-pregnanglioxílico.

10 7.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie de pregnano, que comprende la reacción de ácido 16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-3 $\beta$ -hidroxi-20-oxo-21-pregnanglioxílico con ácido dinitrobencensulfónico y anhídrido de acilo, para formar 3,23-diaciloxi-16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-21-normetil-17(20),22-coladien-24(20)-lactona.

15 8.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción de ácido 5,6-dicloro-3 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-21-pregnanglioxílico con ácido dinitrobencensulfónico y anhídrido acético, para formar 3 $\beta$ ,23-diacetoxi-5,6-dicloro-16 $\alpha$ -metil-21-normetil-17(20),22-coladien-24(20)-lactona.

20 9.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción de 3 $\beta$ ,23-diaciloxi-16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-21-normetil-17(20),22-coladien-24(20)-lactona con un perácido, para formar 3 $\beta$ ,23-diaciloxi-16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-21-normetil-17(20)-oxido-22-colen-24(20)-lactona.

25 10.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción de 3 $\beta$ ,23-diacetoxi-5,6-dicloro-16 $\alpha$ -metil-21-normetil-17(20),22-coladien-24(20)-lactona con ácido perbenzoico, para formar 3 $\beta$ ,23-diacetoxi-5,6-dicloro-16 $\alpha$ -metil-21-normetil-17(20)-oxido-22-colen-24(20)-lactona.

30

251602



5 11.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción de  $3\beta,23$ -diaciloxi- $16\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-21-nor-metil-17(20)-óxido-22-colen-24(20)-lactona con una base para formar  $16\alpha$ -alquil-5,6-dihalo- $3\beta,17\alpha$ -dihidroxipregnan-20-ona.

10 12.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción de  $3\beta,23$ -diacetoxi-5,6-dicloro- $16\alpha$ -metil-21-nor-metil-17(20)-óxido-22-colen-24(20)-lactona con hidróxido sódico, para formar 5,6-dicloro- $3\beta,17\alpha$ -dihidroxi- $16\alpha$ -metil-pregnan-20-ona.

15 13.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción de  $16\alpha$ -alquil-5,6-dihalo- $3\beta,17\alpha$ -dihidroxipregnan-20-ona con un halogenante, para formar  $16\alpha$ -alquil-5,6,21-trihalo- $3\beta,17\alpha$ -dihidroxipregnan-20-ona.

20 14.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción de 5,6-dicloro- $3\beta,17\alpha$ -dihidroxi- $16\alpha$ -metilpregnan-20-ona con ácido clorhídrico, para formar 5,6,21-tricloro- $3\beta,17\alpha$ -dihidroxi- $16\alpha$ -metilpregnan-20-ona.

25 15.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción de  $16\alpha$ -alquil,5,6,21-trihalo- $3\beta,17\alpha$ -dihidroxi-pregnan-20-ona con un acilante, para formar 21-acilato de  $16\alpha$ -alquil-5,6-dihalo- $17\alpha,21$ -dihidroxipregnan-3,20-diona.

30 16.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción de 5,6-dicloro- $3\beta,17\alpha$ -dihidroxi- $16\alpha$ -metil-21-bromopregnan-20-ona con acetato sódico, para formar 21-acetato



251602

de 5,6-dicloro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregnan-3,20-diona.

5 17.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción de 21-acilato de 16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-3 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxipregnan-20-ona con un oxidante, para formar 21-acilato de 16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-17 $\alpha$ ,21-dihidroxipregnan-3,20-diona.

10 18.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción de 21-acetato de 5,6-dicloro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregnan-3,20-diona con trióxido de cromo, para formar 21-acetato de 5,6-dicloro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregnan-3,20-diona.

15 19.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción de 21-acilato de 16 $\alpha$ -alquil-5,6-dihalo-17 $\alpha$ -21-dihidroxipregnan-3,20-diona con haluro de cromo, para formar 21-acilato de 16 $\alpha$ -alquil-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona.

20 20.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano, que comprende la reacción de 21-acetato de 5,6-dicloro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregnan-3,20-diona con cloruro de cromo, para formar 21-acetato de 17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-3,20-diona.

25 21.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides de la serie del pregnano.

Esta memoria consta de dieciocho páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA, - 8 AGO, 1959

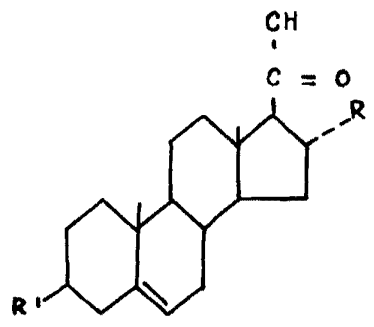
P. A.

JOSE M. FOLGAR  
R. P.

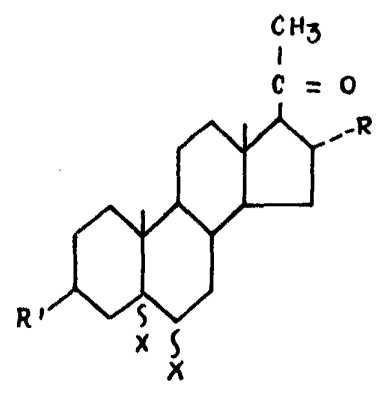


7186

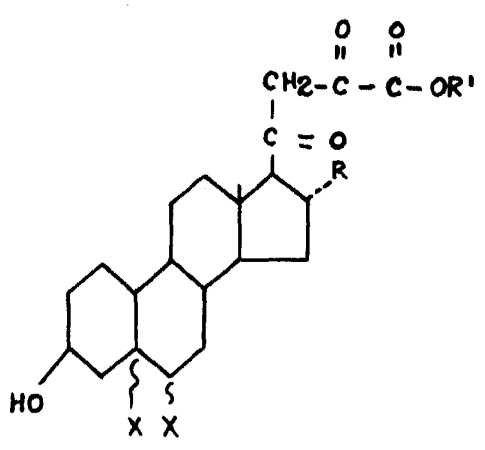
FORMULA 1



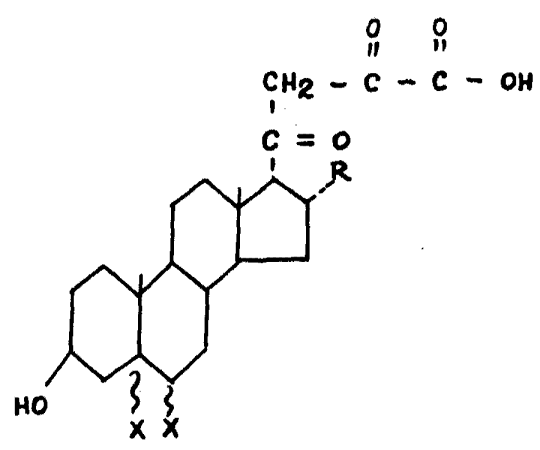
FORMULA 2



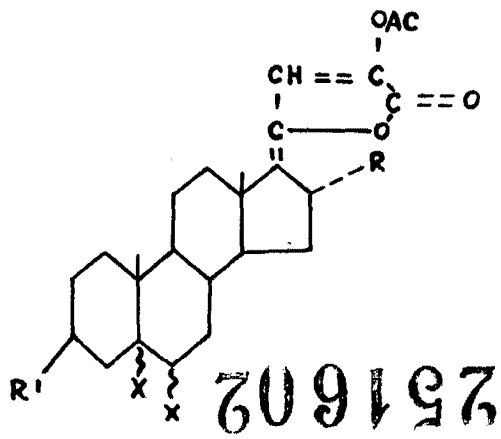
FORMULA 3



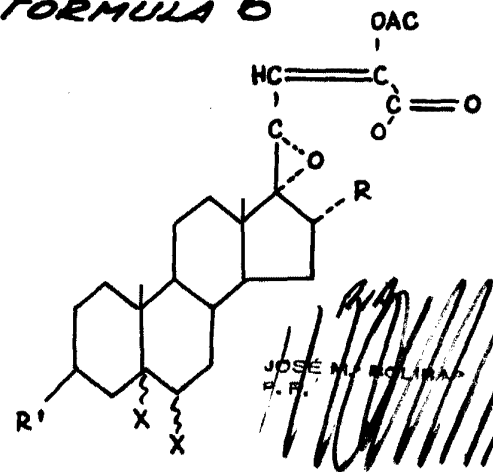
FORMULA 4



FORMULA 5



FORMULA 6



JOSE M. MOLINA  
P. R.

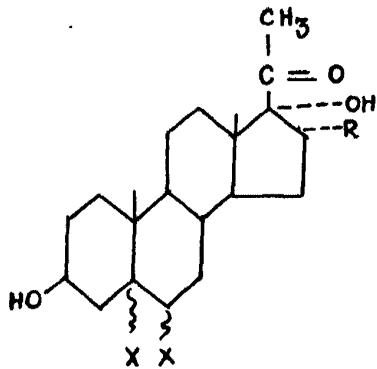
251602



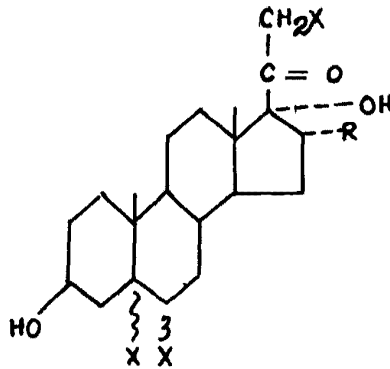
251602

7186

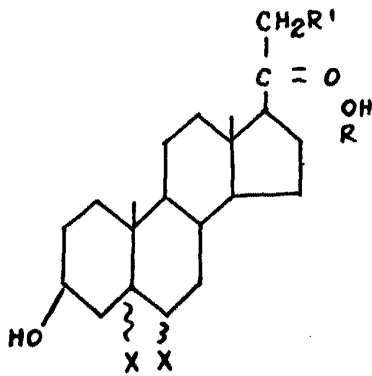
FORMULA 7



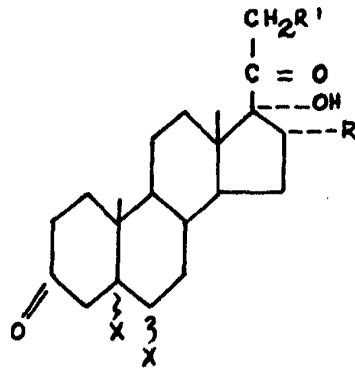
FORMULA 8



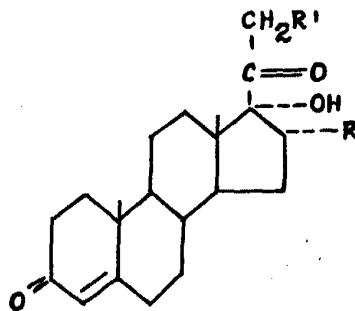
FORMULA 9



FORMULA 10



FORMULA 11



M.A.  
 JOSE M. KOLINDY  
 M.F.